

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (153) 2016



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (153) 2016

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці —

з архіву

Університетської клініки

На фото:

Боротьба за життя

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 1 (153) 2016

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 26.02.2016.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1874.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ
ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ
НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко,
І. А. Отрішко, С. К. Шебеко

EFFECT OF COMPOSITION ON THE BASIS OF
THE COMBINATION OF GLUCOSAMINE AND
DOXYCYCLINE ON THE BIOCHEMICAL INDICES UNDER
RATS IN EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS

I. A. Zupanets, K. M. Tkachenko,
I. A. Otrishko, S. K. Shebeko

5

АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ
ТА КАТАЛАЗИ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ
ЕМБРІОНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ

О. В. Кулібаба, С. А. Петров

SUPEROXIDEDISMUTASE AND CATALASE UNDER
EMBRIONIC MUSCLE TISSUE ALLOTRANSPLANTATION
IN RATS

O. V. Kulibaba, S. A. Petrov

8

МЕЙОТИЧНЕ ДОЗРІВАННЯ ООЦИТІВ І ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ
КЛІТИН ЇХ ФОЛІКУЛЯРНОГО ОТОЧЕННЯ, ТИМУСА
І ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ
СИСТЕМНОГО ІМУНОКОМПЛЕКСНОГО УШКОДЖЕННЯ

А. П. Литвиненко, В. О. Срібна, Н. Г. Грушка,
Т. Ю. Вознесенська, Т. В. Блашків

OOCYTE MEOTIC MATURATION, VIABILITY OF
FOLLICULAR CELLS SURROUNDING THE OOCYTES,
THYMIC AND LYMPH NODE CELLS UNDER
THE CONDITIONS OF SYSTEMIC IMMUNOCOMPLEX
DAMAGE

A. P. Lytvynenko, V. O. Sribna, N. G. Grushka,
T. Yu. Voznesenska, T. V. Blashkiv

13



Одеса

Одеський медуніверситет

2016



ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ СПЕКТРІВ ПОГЛИНАННЯ 5-(((5-АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)- 4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ В. М. Одинцова	
STUDYING THE NATURE OF THE UV SPECTRA OF 5-(((5-ADAMANTANE-1-YL)-4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)THIO)METHYL)- 4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL V. M. Odyntsova	17
ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МЕТОДУ КАРТОГРАФУВАННЯ РОЗПОДІЛІВ ЕЛІПТИЧНОСТІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНИХ МІКРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ПОЛІКРИСТАЛІЧНИХ ПЛІВОК ПЛАЗМИ КРОВІ У ВИЗНАЧЕННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ В. П. Присяжнюк, О. Г. Ушенко, О. В. Дуболазов	
DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF THE METHOD OF MAPPING LASER POLARIZATION DISTRIBUTION ELLIPTICITY OF MICROSCOPIC IMAGES OF POLYCRYSTALLINE FILMS OF BLOOD PLASMA IN DEFINITION OF LIVER DISEASES V. P. Prysyzhnyuk, O. G. Ushenko, O. V. Dubolazov	20
РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ У ПІЗНЬОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ ТІОТРИАЗОЛІНОМ В. Й. Кресюн, М. М. Регеда-Фурдичко, Л. О. Фурдичко, С. М. Регеда	
THE ROLE OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE LUNGS IN THE LATE PERIOD OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND CORRECTION OF VIOLATIONS THIOTRIAZOLIN V. Y. Kresyun, M. M. Regeda-Furdychko, L. O. Furdychko, S. M. Regeda	26



Фармакологія і фармація *Pharmacology and Pharmacy*

ОЦІНКА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ В. Ю. Анісімов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт, О. Л. Тимчишин	
EVALUATION OF THE ACUTE TOXICITY OF CETYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan, V. O. Gelmboldt, O. L. Tymchyshyn	30
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ЛІКУВАЛЬНОГО ВПЛИВУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ШЛЯХОМ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ОЖИРІННЯ А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова	
EXPERIMENTAL STUDY OF THERAPEUTIC ACTION ON METABOLIC SYNDROMES PATHOGENETIC COMPONENTS BY OBESITY PHARMACOLOGICAL CORRECTON A. L. Zagayko, T. O. Briukhanova	33
ТЕРМІНОЛОГІЧНА СУТНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ Л. М. Унгурян, Б. П. Громовик, А. В. Горілик	
TERMINOLOGY ESSENCE OF PHARMACEUTICAL CARE L. M. Unhurian, B. P. Hromovyk, A. V. Horilyk	38



Клінічна практика *Clinical Practice*

РІВЕНЬ СВІДОМОСТІ ЯК ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ В МОЗОЧОК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ К. Л. Кондратюк	
LEVEL OF CONSCIOUSNESS AS PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS CEREBELLAR HEMORRHAGE IN THE ACUTE PHASE K. L. Kondratiuk	45



ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ХРОМАТОГРАФІЧНІ СПЕКТРИ ВІЛЬНИХ ОЛІГОСАХАРИДІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ І. Ю. Письменецька THE IMPACT OF TREATMENT ON PLASMA FREE OLIGOSACCHARIDES CHROMATOGRAPHIC PROFILES OF PATIENTS WITH CHRONIC CADIAC FAILURE I. Yu. Pismenetska	49
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ УРАЖЕННЯХ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ДЕФОРМУЮЧИМИ ДОРСОПАТІЯМИ М. Т. Слобода RESULTS OF THE STUDY PARAMETERS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PERIODONTAL LESIONS IN YOUNG PEOPLE WITH DEFORMING DORSOPATHIES M. T. Sloboda	54
РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКОЙ КУЛЬТЕВОЙ ВКЛАДКИ Н. П. Чув DEVELOPMENT AND CLINICAL TESTING METHOD OF MAKING CERAMIC ROOT INLAY N. P. Chuyev	58
СТАН ФЕТАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ ПЛОДА ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ВАДИ Д. М. Щурко THE STATE OF THE FETAL CIRCULATION IN CONGENITAL FETAL MALFORMATIONS DEPENDING ON THE NOSOLOGIC STRUCTURE OF THE MALFORMATION D. M. Shchurko	63
ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ Ю. В. Козлов, Ю. И. Карпенко APPROACH OF AUTOLOGOUS INTRAMYOCARDIAL PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY Yu. V. Kozlov, Yu. I. Karpenko	67



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	71
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	71
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	73





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	74
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	74
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	76

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 5 від 24.12.2015 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2016
2016 N 1 (153). – 200 copies
ISSN 2226-2008





УДК 615.276:615.281.9:547.455.623:616.72-002

І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко, І. А. Отришко, С. К. Шебеко

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.276:615.281.9:547.455.623:616.72-002

І. А. Зупанець, Е. М. Ткаченко, І. А. Отришко, С. К. Шебеко

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ДОКСИЦИКЛИНА И ГЛЮКОЗАМИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

На модели системного стероидного остеоартроза у крыс исследовано влияние на некоторые биохимические показатели сыворотки животных композиции на основе комбинации доксициклина и глюкозамина в сравнительном аспекте с ее активными монокомпонентами — доксициклина гидрохлоридом и глюкозамина гидрохлоридом. В результате применения комбинации наблюдалось снижение содержания маркерных показателей воспаления и деструкции в суставах.

Ключевые слова: доксициклина гидрохлорид, глюкозамина гидрохлорид, композиция, противовоспалительная и хондропротекторная активность, остеоартроз.

UDC 615.276:615.281.9:547.455.623:616.72-002

I. A. Zupanets, K. M. Tkachenko, I. A. Otrishko, S. K. Shebeko

EFFECT OF COMPOSITION ON THE BASIS OF THE COMBINATION OF GLUCOSAMINE AND DOXYCYCLINE ON THE BIOCHEMICAL INDICES IN RATS UNDER EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS

National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Osteoarthritis (OA) in modern medicine has increasingly growing significance as a social problem. The main pathogenetic mechanism of OA is the metabolic disorder of the basic substance of the articular cartilage that leads to degenerative changes and proteoglycan failure. Proteoglycans play an important role in maintaining water and electrolyte balance, adsorptive and reparative functions of articular cartilage.

The **aim** of this study was the experimental study of destructive-dystrophic changes in rats joints with systemic steroid-induced osteoarthritis under the influence of the experimental therapy with the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride (D + GA) in comparison with the reference objects.

Materials and methods. The study was conducted on the model of corticosteroid degeneration in rats, which was reproduced by the intramuscular triple administration of dexamethasone phosphate at the dose of 7 mg/kg at intervals of one week with the elements of modifications which consisted in the increasing the corticosteroids dose.

Results and discussion. Under the influence of the use of the objects, according to a biochemical studies, there was a positive trend of reduction of indicators marker of inflammation and joint destruction.

Conclusions. 1. Composition containing doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride at the dose of 44.86 mg/kg reduces the inflammatory and destructive changes in the animals joints, which was confirmed by biochemical studies on the model of dexamethasone osteoarthritis in rats.

2. Pharmacodynamic potential of the composition is realised by inhibiting the cascade of inflammatory reactions, due mostly doxycycline and increasing the protective properties of chondrocytes to the influence of aggression factors, decreasing the proteoglycan matrix failure.

3. The composition should be regarded as a promising object for the further preclinical studies as anti-inflammatory and chondroprotective remedy.

Key words: doxycycline hydrochloride, glucosamine hydrochloride, combination, anti-inflammatory and chondroprotective activity, osteoarthritis.



Вступ

Остеоартроз (ОА) у сучасній медицині набуває все більш зростаючої значущості як соціальна проблема. За визначенням American College of Rheumatology (ACR), ОА — захворювання, зумовлене дією біологічних і механічних факторів, що дестабілізують нормальне співвідношення між процесами деградації та синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондральної кістки.

Основним патогенетичним механізмом розвитку ОА є порушення метаболізму основної речовини суглобового хряща, що призводить до виникнення дегенеративних змін і протеогліканової недостатності [1].

Протеоглікани — великі макромолекули, що складаються з білкового ядра, до якого приєднані численні ланцюги глікозаміногліканів (ГАГ) і олігосахаридів. Будучи складними полісахаридно-білковими сполуками, вони утворюють основну речовину сполучної тканини і, таким чином, зумовлюють біомеханічні властивості суглобового хряща. Протеоглікани відіграють важливу роль у підтримці водно-електролітного балансу, адсорбційної та репаративної функції суглобового хряща. Вміст протеогліканів в артритному хрящі знижується за рахунок втрати ГАГ, в основному — хондроїтинсульфату. Поряд із цим відбувається зменшення молекули протеогліканів: замість великомолекулярних агрегатів вони перебувають у вигляді дрібних субодиниць, залишків ГАГ або їхніх мономерів, що є менш фіксованими та мають здатність легко залишати матрикс хряща [2].

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення деструктивно-дистрофічних змін у суглобах щурів із системним стероїдним остеоартрозом під впливом експериментальної терапії компози-

цією на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду (Д + ГА) порівняно з референс-об'єктами.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на моделі кортикостероїдної дистрофії у щурів, яку відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону фосфату дозою 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень з елементами модифікації, що полягали у підвищенні дози глюкокортикостероїду [3; 4].

В експерименті були використані 70 білих безпородних щурів обох статей віком 3–4 міс. з масою тіла 190–220 г, яких відбирали для дослідження і випадковим чином розподіляли на 7 дослідних груп по 10 тварин у кожній: 1 — інтактний контроль; 2 — контрольна патологія (модель остеоартрозу без лікування); 3 — тварини, що одержували досліджувану композицію (1 : 2) дозою ЕД₄₀ 44,86 мг/кг [5]; 4 — тварини, що одержували глюкозаміну гідрохлорид дозою ЕД₄₀ 29,83 мг/кг [5]; 5 — тварини, що одержували доксицикліну гідрохлорид дозою ЕД₄₀ 15,03 мг/кг [5]; 6 — тварини, що одержували диклофенак натрію дозою 8,0 мг/кг; 7 — тварини, що одержували «Терафлекс» в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг. Починаючи з 4-го тижня дослідження і протягом наступних 28 діб, проводили внутрішньошлункове введення досліджуваних речовин об'єктам 1 раз на добу.

На 56-й день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом і проводили взяття біоматеріалу для біохімічних досліджень. Так, маркерними показниками запальної та деструктивної складової патологічного процесу були: сіалові кислоти (метод Гесса) [6], глікопротеїни (реакція з орциновим реактивом) [7], хондроїтин-

сульфати (за Л. І. Слуцьким) [2] та сума ГАГ (реакція з розчином резохіму) [8]. Експерименти були виконані відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних й інших наукових цілях» [9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера — Стьюдента [10].

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами клінічних спостережень за тваринами встановлено, що, починаючи з 2-го тижня введення композиції (Д + ГА), відмічалися значні зміни у функціональному стані тварин: посилювалася рухова активність, зростала толерантність до фізичних навантажень, візуально нормалізувався стан суглобів, підвищувався апетит.

Під впливом застосування досліджуваних об'єктів, згідно з результатами біохімічного дослідження, спостерігалася позитивна тенденція до зниження вмісту маркерних показників запалення та деструкції у суглобах. Сіалові кислоти та глікопротеїни — показники, які, насамперед, характеризують запальний компонент, а маркерами, що відображають деструктивну складову патологічного процесу, слугували сумарний вміст ГАГ і хондроїтинсульфатів.

Результати дослідження біохімічних показників у сироватці крові щурів представлені у табл. 1.

На фоні застосування досліджуваної композиції усі біохімічні показники наближалися до рівня інтактних щурів і достовірно відрізнялися від показників контрольних тварин (56-та доба). Так, за вмістом сіалових кислот зафіксовані достовірні відмінності дослі-



Динаміка біохімічних показників у сироватці крові тварин із системним стероїдним остеоартрозом на фоні застосування композиції (1 : 2) та референс-об'єктів, n=70

Група тварин	Сіалові кислоти, ммоль/л	Глікопротеїни, г/л	Хондроїтинсульфати, г/л	ГАГ, од.
Вихідні дані				
Інтактний контроль	3,891±0,204	0,224±0,021	0,312±0,014	16,229±0,267
Термін експерименту 28 діб				
Контрольна патологія	5,142±0,325 ¹	0,398±0,033 ¹	0,404±0,022 ¹	22,271±0,325 ¹
Термін експерименту 56 діб				
Контрольна патологія	4,372±0,130	0,416±0,024 ¹	0,423±0,024 ¹	24,520±0,223 ¹
Композиція	3,879±0,160 ^{2, 3, 4}	0,311±0,016 ^{1, 2}	0,323±0,020 ^{2, 4, 5}	19,070±0,161 ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
Глюкозаміну гідрохлорид	4,313±0,031	0,365±0,040 ¹	0,363±0,035	21,114±0,234 ^{1, 2}
Доксицикліну гідрохлорид	4,004±0,022 ²	0,325±0,031 ^{1, 2}	0,388±0,023 ¹	23,162±0,123 ^{1, 2}
Диклофенак натрію	3,809±0,209 ²	0,293±0,038	0,405±0,029 ¹	24,421±0,163 ¹
«Терафлекс»	4,133±0,139	0,343±0,029 ¹	0,349±0,023 ²	20,132±0,299 ^{1, 2}

Примітка. Відмінності вірогідні ($p \leq 0,05$): ¹ — щодо інтактного контролю; ² — щодо контрольної патології; ³ — щодо глюкозаміну гідрохлориду; ⁴ — щодо доксицикліну гідрохлориду; ⁵ — щодо диклофенаку натрію; ⁶ — щодо «Терафлексу».

джуваної композиції, що майже в 1,1 разу перевищували показники тварин, які отримували глюкозаміну гідрохлорид та доксициклін. Показники вмісту глікопротеїнів на фоні лікування композицією (Д + ГА) мали чітку тенденцію до нормалізації (інтактні тварини), вірогідно відрізнялися від тварин із групи контрольної патології та дещо поступалися лише тваринам, лікованим диклофенаком натрію.

Рівень хондроїтинсульфатів, що відображають деструктивну складову патологічного процесу, на фоні лікування досліджуваною композицією знаходився після завершення лікування на рівні інтактних тварин, достовірно відрізнявся від нелікованих тварин з патологією, в 1,3 разу перевищував дані показники у тварин, лікованих диклофенаком натрію, та в 1,2 разу — показники тварин, яким застосовували доксициклін.

Вміст глікозаміногліканів — біохімічний показник, що також характеризує ступінь деструктивних змін у суглобах тварин. В експериментальній групі, в якій застосовували композицію, він вірогідно перевищував

показники у тварин усіх інших дослідних груп. Так, більш суттєвий нормалізуючий вплив у тварин даної групи відмічався порівняно зі щурами, лікованими диклофенаком натрію (більше у 1,3 разу) та у 1,2 разу — щодо тварин, яким уводили доксициклін.

Лікувальне застосування глюкозаміну гідрохлориду сприяло зниженню проявів запалення та деструкції у суглобах. Так, за вмістом сіалових кислот і хондроїтинсульфатів показники щурів даної групи знаходилися на рівні інтактного контролю, що підтверджено відсутністю статистично значущих відмінностей між показниками у щурів даних груп.

Доксицикліну гідрохлорид достовірно нормалізував вміст сіалових кислот і глікопротеїнів порівняно з контрольними тваринами, що підтверджує більш суттєвий вплив даного об'єкта на запальну складову розвитку патології.

Застосування диклофенаку натрію сприяло переважно зниженню маркерних показників запалення, які знаходилися на рівні інтактних щурів. Дана група вірогідно відрізнялася від контрольних тварин за

вмістом сіалових кислот і глікопротеїнів.

Застосування «Терафлексу» переважно сприяло нормалізації показників, що характеризують деструктивні зміни у суглобах. Динаміка відмінностей показників щодо інтактного контролю та контрольної патології збігалася з результатами для глюкозаміну гідрохлориду.

Таким чином, узагальнюючи дані досліджень біохімічних показників, можна зробити висновок про виражений сприятливий вплив композиції на біохімічні показники обміну хрящової та кісткової тканин, що виявляється у зниженні запального та дистрофічного процесів.

Висновки

1. Композиція на основі доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду (1 : 2) дозою 44,86 мг/кг сприяє зниженню запальних і деструктивних змін у суглобах тварин, що підтверджено даними біохімічних досліджень на моделі дексаметазонавого остеоартрозу у щурів.

2. Фармакодинамічний потенціал композиції реалізується



ся шляхом інгібування каскаду запальних реакцій, переважно завдяки доксицикліну, та підвищенням захисних властивостей хондроцитів до впливу факторів агресії, зниженням рівня протеогліканової недостатності матриксу.

3. Дану композицію слід вважати перспективним об'єктом для подальших доклінічних досліджень як протизапального та хондропротекторного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Mitochondrial pathology in osteoarthritic chondrocytes* / L. Wu, H. Liu, L. Li [et al.] // *Current Drug Targets*. – 2014. – № 15 (7). – P. 710–719.

2. *Омельяненко Н. П.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / Н. П. Омельяненко, Л. И. Слуцкий ; под ред. С. П. Миронова. – М. : Известия, 2009. – Т. 1. – 379 с.

3. *Зупанець К. О.* Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартриту / К. О. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко // *Ліки України плюс*. – 2010. – № 3 (12). – С. 47–50.

4. *Остеоартроз: консервативная терапия* : монография / под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Х. : Золотые страницы, 2007. – 424 с.

5. *Дослідження протизапальної активності композицій на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду* / І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко, І. А. Отришко, Є. Ф. Грінцов // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 37–40.

6. *Камышников В. С.* Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней : учеб. пособие / В. С. Камышников. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – 584 с.

7. *Медицинские лабораторные технологии* : рук. по клин. лаб. диагностике : в 2 т. / под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012–2013. – Т. 1. – 2012. – 470 с. ; Т. 2. – 2013. – 792 с.

8. А. с. 960626 СССР, МКІ³ G 09 № 23/28 Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М. Р. Штерн, О. П. Тимошенко, Ф. С. Леонтьева, Г. Ф. Клюева. – № 2998857/28-13 ; заявл. 23.10.80 ; опубл. 23.09.82, Бюл. № 35.

9. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose* : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

10. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд. – К. : Морион, 2001. – 407 с.

REFERENCES

1. Wu L., Liu H., Li L., Liu H., Cheng Q., Li H., Huang H. Mitochondrial pathology in osteoarthritic chondrocytes. *Current Drug Targets* 2014; 15 (7): 710-719.

2. Omelyanenko N.P., Slutskiy L.I.; Mironov S.P (ed.). *Soeditel'naya tkan (histofiziologiya i biokhimiya)* [Connective tissue (hystofiziology and biochemistry)]. Moscow, Izvestiya, 2009. Vol. 1. 376 p.

3. Zupanets K.O., Shebeko S.K., Otrishko I.A. Research of influence of composition containing quercetine and the derivates of glucosamine on chondrocyte apoptosis processes at the conditions of experimental osteoarthritis development. *Liky Ukrainy plus* 2010; 3 (12): 47-50.

4. Korzh N.A., Dedukh N.V., Zupanets I.A. (eds.) *Osteoartroz: konservativnaya terapiya* [Osteoarthritis: Conservative Therapy]. Monograph. Kharkov, Zolotyie stranitsy, 2007. 424 p.

5. Zupanets I.A., Tkachenko K.M., Otrishko I.A., Grintsov Ye.F. Study of anti-inflammatory activity of compounds on the basis of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride. *Ukrainskiy zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsiny* 2014; 9 (3): 37-40.

6. Kamysnikov V.S. *Laboratornaya diagnostika vnutrennikh i khirurgicheskikh bolezney* [Laboratory diagnosis of internal and surgical diseases]. Minsk, 2012. 584 p.

7. Karpishchenko A.I. (ed.) *Meditsinskie laboratornye technologii* [Medical laboratory technologies: Guide: In 2 Vol.]. Moscow, Geotar-Media, 2012. Vol. 1. 470 p.; Vol. 2. Moscow, Geotar-Media, 2013. 792 p.

8. Shtern M.R., Timoshenko O.P., Leontieva F.S., Klyuyeva G.F. Author's Certificate 960626 USSR, MKI³ G 09 № 23/28. *Sposob opredelenia glikozaminoglikansulfatov v syvorotke krovi* [The method of determining serum glycosaminoglycansulfates]. № 2998857/28-13; publ. 23/09/82. Bul. № 35.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. Strasbourg 1986; 52.

10. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev, Morion, 2001. 407 p.

Надійшла 23.09.2015

Рецензент д-р мед. наук
П. Б. Антоненко

УДК 636.2:612.32:577.15

О. В. Кулибаба, С. А. Петров

АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ТА КАТАЛАЗИ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 636.2:612.32:577.15

Е. В. Кулибаба, С. А. Петров

АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И КАТАЛАЗЫ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ
ЭМБРИОНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ У КРЫС

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

В связи с наличием многочисленных негативных факторов особую актуальность приобретают исследования антиоксидантной защиты организма. В ходе работы было проведено три вида операционного вмешательства: 1 — аллотрансплантация эмбриональных мышечных тканей;



2 — трансплантация мышечной ткани, взятой у крыс из одного помета; 3 — ложная операция. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы определяли в тканях донора и реципиента. Согласно полученным результатам, аллотрансплантированная бедренная мышечная ткань стабилизирует активность СОД на первые сутки исследования. Изменениям, которые происходили позже, способствовал эффект хирургического вмешательства. На третьи сутки исследования аллотрансплантированная брюшная мышца эмбриона влияет как стимулирующий механизм в борьбе с образованными супероксидами. Аллотрансплантация бедренной и брюшной эмбриональной мышечной ткани приводит к стабилизации уровня активности каталазы в тканях взрослой крысы.

Ключевые слова: аллотрансплантация, мышечная ткань, супероксиддисмутаза, каталаза.

UDC 636.2:612.32:577.15

O. V. Kulibaba, S. A. Petrov

SUPEROXIDEDISMUTASE AND CATALASE ACTIVITY UNDER EMBRYONIC MUSCLE TISSUE ALLOTTRANSPLANTATION IN RATS

I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

Introduction. Investigations of antioxidant defense are of particular interest. Allotransplantation is a stress factor for the organism, which results in oxidation of remanufactured components of available membranes of cells that leads to forming superoxide anions. Superoxide dismutase and catalase is one of the most important components of the antioxidant defense system in mammals.

Materials and methods. The 3 types of surgical intervention were carried out: 1 — allograft of embryonic muscle tissue; 2 — transplantation of muscle tissue taken from a rat of the same litter; 3 — false operation. Superoxide dismutase and catalase activities were determined in tissues of the donor and recipient.

Conclusions. Thus, allotransplantation of the femoral muscle stabilizes activity of SOD on the first day of the study; changes that occurred later were induced by the effect of surgery. On the third day of the study transplanted abdominal muscle affects the embryo as a stimulant mechanism with the struggle with formed superoxides. Allotransplantation of the hip and abdominal embryonic muscle tissue leads to stabilization of catalase activity in tissues of the adult rat.

Key words: allotransplantation, muscle tissue, superoxidedismutase, catalase.

Вступ

Останніми десятиріччями в імунології, ембріології та трансплантології успішно розробляють методи трансплантації ембріональних тканин та клітин, які мають унікальні властивості, характерні тільки для клітин і тканин, що знаходяться на ранніх стадіях цитогенетичного розвитку [6].

Терапія за допомогою ембріональних тканин включає в себе специфічні (замісні) та неспецифічні механізми, які ґрунтуються на модуляції процесів регенерації, репарації, проліферації й диференціювання та реалізуються на генетичному й епігеномному рівнях. Розкриття цих механізмів може бути вирішальною умовою для розробки нових методів терапії патологічних станів, пов'язаних із порушенням морфогенезу, і, насамперед, онкологічних захворювань [7].

Алотрансплантація — це стрес-фактор для організму, у результаті відбувається окиснення відновлених компонентів мембран наявних клітин, що призводить до виникнен-

ня супероксидних аніонів [1]. Стрес є один з найбільш активно досліджуваних фізіологічних станів організму, який зачіпає всі рівні його організації і, у першу чергу, клітинний. Велику увагу в сучасній фізіології клітин приділяють реакціям молекулярних систем, які забезпечують стійкість клітин і тканин до дії стрес-факторів [9].

Особливої актуальності набувають дослідження антиоксидантного захисту організму. Питання змін показників антиоксидантної системи в трансплантології м'язових тканин не з'ясовані [2]. Оскільки O_2^- виявляє високу реакційну активність і може бути ініціатором низки вільнорадикальних ланцюгових реакцій (у результаті яких утворюються токсичні сполуки), то клітини повинні мати ферментні системи, що захищають їх від ушкоджувальної дії реактивних форм кисню [10]. До таких ферментів, передусім, слід зарахувати супероксиддисмутази (СОД), яка виконує дисмутацію супероксидних аніонів з утворенням іншого токсичного продукту — перекису водню, і каталазу, яка

його розщеплює [3]. Результати порівняльної оцінки змін досліджуваних показників при алотрансплантації ембріональної стегнової та черевної м'язових тканин щурів дають можливість визначити позитивний вплив тканини, що алотрансплантується, на тканину реципієнта, а також запобігти ускладненням у ранньому та пізньому післяопераційних періодах і зменшити кількість рецидивів.

Мета нашого дослідження — дослідити вплив алотрансплантації ембріональної м'язової тканини на активність супероксиддисмутази та каталази.

Матеріали та методи дослідження

У ході роботи було виконано три види операційного втручання: 1 — алотрансплантація ембріональних м'язових тканин; 2 — трансплантація м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду; 3 — хибна операція. Експерименти проводили на базі лабораторії кафедри біохімії ОНУ ім. І. І. Мечникова. У роботі використані білі нелінійні щури-самці масою



180–200 г. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування віварію.

Для алотрансплантації ембріональних м'язових тканин використовували ембріонів терміном 2–3 тиж. Під ефірним наркозом в асептичних умовах тварину фіксували до хірургічної дошки у положенні лежачи на спині, операційне поле виголювали та тричі обробляли антисептиком (йодобак). У мезогастральній ділянці повздожним розрізом пошарово розтинали черевну стінку. В ембріонів вилучали черевну м'язову тканину, яку фіксували лігатурою до черевної стінки дорослого щура. Рану пошарово зашивали наглухо вузловим швом. Операційну ділянку обробляли йодобак. Загоєння рани відбувалося первинним натягом.

Аналогічну операцію проводили зі стегною м'язовою тканиною. Розріз виконували по внутрішній середній третині стегна. Трансплантацію м'язової тканини, взятої у тварин з одного посліду, здійснювали за такою ж схемою, що й алотрансплантацію для порівняння впливу ембріональної тка-

нини на тканину реципієнта. Донором стегнової та черевної м'язової тканини слугували щури-самці з одного посліду. Хибну операцію проводили для порівняння впливу хірургічного втручання. Контрольною була тканина, яку не піддавали хірургічним втручанням.

Активність супероксиддисмутази [5] та каталази [4] визначали в тканині донора та реципієнта на першу, третю та сьому добу після оперативного втручання. Отримані дані обробляли статистично за Стьюдентом [8]. Спочатку обчислювали середньоарифметичне значення ($M_{сер}$) та похибку середньої (m). Використовуючи таблицю Стьюдента і значення t , визначали рівень значущості p . Відмінності між середніми значеннями вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Алотрансплантація стегнової м'язової тканини ембріона не призводить до достовірних змін активності СОД щодо контролю (табл. 1). Порівнюючи активність СОД між м'язовими

тканинами дорослого щура та ембріона, можна відмітити достовірну різницю на третю добу після алотрансплантації (приблизно удвічі активність СОД реципієнта перевищувала активність у донора). При алотрансплантації черевної м'язової тканини ембріона спостерігалось достовірне зменшення активності СОД як у тканині реципієнта (у 6 разів), так і в тканині донора (удвічі) щодо контролю на сьому добу дослідження. При порівнянні активності СОД між тканинами донора і реципієнта при алотрансплантації черевної м'язової тканини ембріона можна відмітити достовірну різницю на третю добу дослідження (приблизно в 1,7 разу показник у реципієнта перевищував показник у донора).

Трансплантація стегнової м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду на першу добу дослідження, приводить до достовірного зменшення активності СОД у тканині реципієнта щодо контролю (у 5 разів, табл. 2). На третю та сьому добу дослідження активність СОД у стегновій м'язовій

Таблиця 1

Активність супероксиддисмутази при алотрансплантації ембріональної м'язової тканини, мкМ нітросинього тетразолію/г тканини, $n=6$

Доба	Стегнова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	дорослого щура	ембріона	дорослого щура	ембріона
Контроль (без підсадки)	168,18±39,86	101,53±7,74	200,29±61,91	114,41±14,57
Перша	91,45±28,72	95,82±21,16	119,41±28,90	85,46±24,93
Третя	137,08±10,73**	66,88±13,46	152,40±14,34**	89,68±22,04
Сьома	107,53±25,83	81,05±26,99	32,90±9,34*	61,79±17,17*

Примітка. У табл. 1–6: * — $p \leq 0,05$ — достовірно щодо контролю. У табл. 1, 4: ** — $p \leq 0,05$ — достовірно між м'язовими тканинами дорослого щура й ембріона.

Таблиця 2

Активність супероксиддисмутази при трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду, мкМ нітросинього тетразолію/г тканини, $n=6$

Доба	Стегнова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	реципієнта	донора	реципієнта	донора
Контроль (без підсадки)	168,18±39,86	168,18±39,86	200,29±61,91	200,29±61,91
Перша	34,35±7,57*, **	171,75±18,94	134,76±15,72	108,33±19,81
Третя	136,84±9,88	131,14±7,21	82,68±20,44	74,12±14,42
Сьома	108,34±21,12	98,49±13,03	132,96±18,29	174,81±16,37

Примітка. У табл. 2, 5: ** — $p \leq 0,05$ — достовірно між м'язовими тканинами донора та реципієнта.



Таблиця 3

**Активність супероксиддисмутази при хибній операції,
мкМ нітросинього тетразолію/г тканини, n=6**

Доба	М'язова тканина дорослої тварини	
	стегова	черевна
Контроль (без підсадки)	168,18±39,86	200,29±61,91
Перша	187,83±9,76	165,29±19,07
Третя	147,52±16,62	110,64±11,84
Сьома	142,68±14,76	126,83±20,05

тканині реципієнта збільшилася, але достовірної різниці з контролем не встановлено. У стеговій м'язовій тканині донора достовірних змін активності СОД не спостерігалось.

Порівнюючи зміни активності СОД між стеговою м'язовою тканиною донора та реципієнта, можна відмітити, що на першу добу після трансплантації активність СОД у тканині донора у 5 разів перевищує її активність у тканині реципієнта. В інші терміни дослідження достовірних змін активності між донором і реципієнтом не відбувалося. Трансплантація черевної м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду, не приводить до достовірних змін активності СОД в усіх досліджуваних термінах щодо контролю та при порівнянні між м'язовими тканинами донора й реципієнта.

Хибна операція не призводить до достовірних змін активності СОД в усіх досліджуваних тканинах протягом усіх термінів дослідження щодо контролю (табл. 3).

Для визначення впливу саме алотрансплантації ембріональних м'язових тканин на зміни активності СОД було проведено порівняння отриманих результатів при хибній операції з контрольним показником ембріона в досліджуваних тканинах і при одноплідній трансплантації. Отримані дані свідчать, що алотрансплантована стегова м'язова тканина стабілізує активність СОД на першу добу дослідження, змінам, які відбувалися пізніше, сприяв ефект хірургічного втручання. На третю добу дослідження алотрансплантований черевний м'яз ембріона впливає як стимулювальний

механізм у боротьбі з утвореними супероксидами.

При алотрансплантації стегової м'язової тканини ембріона на першу добу дослідження в тканині дорослого щура активність каталази перевищувала контрольний показник в 1,3 разу та на третю добу дослідження знизилась удвічі (табл. 4). В алотрансплантованій стеговій м'язовій тканині ембріона відбувалося достовірне ступінчасте збільшення активності каталази щодо контролю в усіх досліджуваних термінах (на першу добу — удвічі, на третю — у 2,4 та на сьому — у 2,7 разу). Алотрансплантація черевної м'язової тканини ембріона приводить до достовірного збільшення активності каталази щодо контролю в усі терміни дослідження лише в тканині донора. Активність каталази в контролі дорослого щура перевищує її активність в ембріона як у стеговій (у 2,9 разу), так і черевній (у 2,8 разу) м'язовій тканині.

Активність каталази при трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду на першу та третю добу дослідження, достовірно збільшувалася щодо контролю в усіх досліджуваних тканинах (табл. 5). На сьому добу дослі-

Таблиця 4

Активність каталази при алотрансплантації ембріональної м'язової тканини, мМ/(хв⁻¹·г), n=6

Доба	Стегова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	дорослого щура	ембріона	дорослого щура	ембріона
Контроль (без підсадки)	146,72±14,28**	51,45±8,73	146,72±10,40**	53,35±10,91
Перша	192,46±13,34*, **	104,80±9,53*	175,31±10,08	177,21±9,68*
Третя	72,41±11,31*	123,86±23,69*	160,06±19,58	160,06±19,80*
Сьома	135,29±22,17	137,20±31,38*	154,35±39,47	154,35±35,52*

Таблиця 5

**Активність каталази при трансплантації м'язової тканини,
взятої у щурів з одного посліду, мМ/(хв⁻¹·г), n=6**

Доба	Стегова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	реципієнта	донора	реципієнта	донора
Контроль (без підсадки)	146,72±14,28	146,72±14,28	146,72±10,40	146,72±10,40
Перша	234,38±10,12*	221,04±9,64*	221,04±3,81*, **	251,53±7,81*
Третя	242,00±8,04*	228,66±13,20*	295,35±6,87*, **	219,13±9,53*
Сьома	101,00±8,04*, **	59,07±11,21*	87,65±6,38*	83,84±14,05*



Таблиця 6

Активність супероксиддисмутази при хибній операції, мМ/(хв⁻¹·г), n=6

Доба	М'язова тканина дорослої тварини	
	стегова	черевна
Контроль (без підсадки)	146,72±14,28	146,72±10,40
Перша	133,39±6,38	101,00±9,53*
Третя	148,63±9,79	163,87±7,62
Сьома	234,38±10,12*	186,74±13,74*

дження активність каталази в стеговій м'язовій тканині реципієнта (в 1,5 рази), стеговій м'язовій тканині донора (у 2,5 рази), у черевній м'язовій тканині реципієнта (в 1,7 разу) та в черевній м'язовій тканині донора (в 1,8 разу) достовірно зменшувалася щодо контролю. При порівнянні активності каталази між м'язовими тканинами донора та реципієнта на сьому добу дослідження її активність у стеговій м'язовій тканині реципієнта в 1,7 разу більша, ніж у донора. У черевній м'язовій тканині при трансплантації на першу та третю добу дослідження активність каталази в тканині реципієнта приблизно в 1,3 разу перевищувала показник у донора.

При хибній операції активність каталази достовірно збільшувалася (в 1,6 разу) у стеговій м'язовій тканині дорослого щура на сьому добу дослідження щодо контролю (табл. 6). У черевній м'язовій тканині хібнооперованих щурів на першу добу дослідження активність каталази знизилася в 1,5 рази щодо контролю та на сьому добу перевищувала контрольні значення в 1,3 разу.

Для визначення впливу саме алотрансплантації ембріональних м'язових тканин на зміни активності каталази було проведено порівняння отриманих результатів при хибній операції з контрольним показником ембріона в досліджуваних тканинах та отримані результати при одноплідній трансплантації. Таким чином, алотрансплантація стегового м'яза ембріона спричиняє ста-

білізувальний вплив каталазної активності на третю-сьому добу дослідження, про що свідчить ефект, який відбувається при хибній та одноплідній операціях. Отримані дані свідчать, що алотрансплантований черевний м'яз ембріона чинить стабілізуювальну дію на активність каталази.

Отже, алотрансплантована стегова м'язова тканина стабілізує активність СОД на першу добу дослідження, зміни, які відбувалися пізніше, — це прояв ефекту хірургічного втручання. На третю добу дослідження алотрансплантований черевний м'яз ембріона впливає як стимулювальний механізм у боротьбі з утворенням супероксидами. Алотрансплантація стегової та черевної ембріональної м'язової тканини приводить до стабілізації рівня активності каталази в тканинах дорослого щура.

ЛІТЕРАТУРА

1. Утворення активних форм кисню та система антиоксидантного захисту в організмі тварин / Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич, Л. І. Сологуб, В. В. Снітинський // Біологія тварин. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 34–43.
2. Ахохова А. В. Показатели малонового диальдегида в плазме крови у больных рецидивирующей рожей / А. В. Ахохова, Б. С. Нагоев // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — Т. XIII, № 3. — С. 144–145.
3. Супероксиддисмутаза і каталаза у вмісті рубця великої рогатої худоби / А. Волторністий, М. Герасимів, Л. Сологуб, Р. Федяков // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. — 2003. — Вип. 34. — С. 65–69.
4. Галлер Г. Нарушения липидного обмена: диагностика, клиника, те-

рапия / Г. Галлер, М. Ганефельд, В. Яросс. — М. : Медицина, 1976. — 356 с.

5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справ. пособие / А. М. Горячковский. — Одесса : Экология, 2005. — 616 с.

6. Грищенко В. И. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплецентарных трансплантатов и их использование в медицине / В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк // Трансплантология. — 2004. — № 3. — С. 123–129.

7. Мазур О. Є. Дослідження активності гліколізу в ембріональних трансплантатах після алотрансплантації зрілому реципієнту / О. Є. Мазур // Медична хімія. — 2005. — № 3. — С. 81–84.

8. Рокитский П. Ф. Биологическая статистика / П. Ф. Рокитский. — Минск : Высшая школа, 1972. — 318 с.

9. Birben E. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen // WAO J. — 2012. — № 5. — P. 9–19.

10. Holovská K. Are ruminal bacteria protected against environmental stress by plant antioxidants / K. Holovská, V. Lenártová, K. Holovská // Lett. Appl. Microbiol. — 2002. — Vol. 35, № 4. — P. 301–304.

REFERENCES

1. Antonyak G.L., Babich N.O., Sologub L.I., Snitynsky V.V. The formation of reactive oxygen species and antioxidant defense system in animals. *Biologiya tvaryn* 2000; 2 (2): 34–43.
2. Akhokhova A.V., Nagoev B.S. Indicators of malondialdehyde in blood plasma in patients with recurrent erysipelas. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2006; XIII (3): 144–145.
3. Voltornisty A., Herasymiv M., Sologoub L., Fedyakova R. Superoxide dismutase and catalase in the contents of the rumen of cattle. *Visnyk Lvivskogo universitetu. Seriya biologichna* 2003; 34: 65–69.
4. Haller G., Ganefeld M., Yaross V. Violations of lipid metabolism: diagnostics, clinic, therapy. Moscow, Medicine, 1976. 356 p.
5. Goryachkovsky A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [Clinical Biochemistry in laboratory diagnostics]. Odessa, Ekologiya, 2005. 616 p.



6. Grishchenko V.I., Yurchenko T.N., Prokopyuk O.S. New cryobiological technology of cell and tissue fetoplacental transplants and their use in medicine. *Transplantologiya* 2004; 3: 123-129.

7. Mazur O.E. Research of glycolysis activity in embryonic transplant recipient after allotransplantation to a

mature recipient. *Medychna Khimiya* 2005; 3: 81-84.

8. Rokitsky P.F. *Biological Statistics* [Biologicheskaya statistika]. Minsk, Vysheishaya shkola 1972. 318 p.

9. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO J.* 2012; 5: 9-19.

10. Holovská K., Lenártová V., Holovská K. Are ruminal bacteria protected against environmental stress by plant antioxidants. *Lett. Appl. Microbiol.* 2002; 35 (4): 301-304.

Надійшла 16.09.2015
Рецензент д-р біол. наук,
проф. О. О. Мардашко

УДК 612.62:616.155.194:615.038

А. П. Литвиненко, В. О. Срібна, Н. Г. Грушка,
Т. Ю. Вознесенська, Т. В. Блашків

МЕЙОТИЧНЕ ДОЗРІВАННЯ ООЦИТІВ І ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ КЛІТИН ЇХ ФОЛІКУЛЯРНОГО ОТОЧЕННЯ, ТИМУСА І ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ СИСТЕМНОГО ІМУНОКОМПЛЕКСНОГО УШКОДЖЕННЯ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

УДК 612.62:616.155.194:615.038

А. П. Литвиненко, В. А. Срибна, Н. Г. Грушка, Т. Ю. Вознесенская, Т. В. Блашквив
МЕЙОТИЧЕСКОЕ СОЗРЕВАНИЕ ООЦИТОВ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК ИХ ФОЛ-
ЛИКУЛЯРНОГО ОКРУЖЕНИЯ, КЛЕТОК ТИМУСА И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В УСЛОВИЯХ
МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМНОГО ИММУНОКОМПЛЕКСНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Інститут фізіології ім. А. А. Богомольця НАН України, Київ, Україна

Установлено, що в умовах моделювання системного іммунокомплексного пошкодження введення експериментальної субстанції наночастиць нуль-валентного заліза мишам приводить до зменшення угнетення мейотического созреваия ооцитів, а іменно: мейотическое созревание ооцитів відновлюється на рівні контрольних значень, тоді як на стадії формування першого полярного тельця (метафаза II) угнетення залишається вірогідним (на 9 %) відносно контрольних величин; зниженню подавлення життєспособності кліток фолликулярного оточення ооцитів, кліток тимуса і лімфатических вузлів, т. е. до росту кількості живих кліток і зменшенню кліток з морфологіческими ознаками некрозу і апоптозу; зменшенню пошкодження ДНК кліток тимуса і лімфатических вузлів.

Ключевые слова: системное воспаление, повреждение ДНК, тимус, лимфатический узел, ооцит.

UDC 612.62:616.155.194:615.038

А. П. Lytvynenko, V. O. Sribna, N. G. Grushka, T. Yu. Voznesenska, T. V. Blashkiv
OOCYTE MEIOTIC MATURATION, VIABILITY OF FOLLICULAR CELLS SURROUNDING THE
OOCYTES, THYMIC AND LYMPH NODE CELLS UNDER THE CONDITIONS OF SYSTEMIC
IMMUNOCOMPLEX DAMAGE

A. A. Bohomolets Physiology Institute NAS Ukraine, Kyiv, Ukraine

Systemic inflammation is known to lead to lipid peroxidation, proteins and DNA damage and could be one of the reasons of female infertility. Today nanotechnology is essential to scientific activity and is widely used in the treatment and diagnosis of different diseases. Promising in this respect are nanoparticles of metals, namely — nanoparticulate zero-valent iron (nZVI). However, there are no data regarding possible protective or toxic effects of nZVI on ovarian function, viability of the ovarian follicular cells, thymic and lymph nodes cells and DNA integrity of immune cells under the conditions of systemic immunocomplex damage in female mice.

The aim was to investigate meiotic maturation of oocytes, viability of the ovarian follicular cells, thymic and lymph nodes cells and the integrity of the DNA of immune cells under the conditions of systemic immunocomplex damage in female mice.

The investigation was carried out on non-pregnant female mice with weight 16–20 g, divided into four groups: I — control, II — BSA immunization, III — administration of nZVI, IV — BSA immunization and administration of nZVI. Immunization of mice was performed with increasing doses of antigen — bovine serum albumin (BSA, 150–300 mg/kg of mouse, Sigma, USA) intravenously once a week for 6 weeks. nZVI was administered at a dose of 1.68 mg/kg hour before each immunization. The study



was conducted using the methods of culturing oocytes *in vitro*, double fluorescent vital assay and DNA-comet assay (alkaline).

The results showed that under the conditions of systemic immunocomplex damage administration of nZVI leads to 1) decrease in inhibition of oocyte meiotic maturation; 2) reduction in the inhibition of viability of follicular cells surrounding the oocyte, thymic and lymph nodes cells due to the increase in the number of living cells and the reduction in the number of cells with necrotic and apoptotic morphological features; 3) decline in DNA damage of the thymic and lymph nodes cells.

Key words: systemic inflammation, DNA damage, thymus, lymph node, oocyte.

Відомо, що запальні процеси здатні збільшувати перекисне окиснення ліпідів, ушкодження білків і ДНК і переключати клітинну загибель з апоптозу на некроз [1], таким чином посилюючи запалення, а також впливати на органи репродуктивної системи, зокрема на функціонування яєчників і скоротливість міометрія [1–3], що може спричинити порушення імплантації та передчасні пологи, а також призвести до безплідності й нерезультативних спроб при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

Сьогодні нанотехнології посідають провідне місце в науково-практичній діяльності людини і набувають широкого застосування в лікуванні та діагностиці захворювань різної етіології. Новітнім напрямом нанофармакології є використання нанопрепаратів як субстанції для нових лікарських засобів. Перспективними у цьому сенсі є наночастинки металів, зокрема нуль-валентного заліза (НЧНЗ) [4]. Проте можлива протективна або токсична дія НЧНЗ досліджена недостатньо і дані про оваріальну функцію, життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів (ФОО), тимуса і лімфатичних вузлів, а також про ушкодження геному клітин імункомпетентних органів мишей за умов моделювання системного імункомплексного ушкодження та введення НЧНЗ відсутні.

Мета роботи — оцінити мейотичне дозрівання ооцитів і життєздатність клітин їх фолікулярного оточення, тимуса та лімфатичних вузлів, а також цілісність ДНК клітин тимуса і лімфатичних вузлів за умов моделювання системного імункомплексного ушкодження та введення НЧНЗ у мишей.

нокомплексного ушкодження та введення НЧНЗ у мишей.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене з використанням невагітних самоць мишей лінії СВА масою 16–20 г. При роботі дотримувалися міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин Ради Європи. Для моделювання системного імункомплексного ушкодження тварин імунізували зростаючою дозою антигену — бичачим сироватковим альбуміном (БСА, 150–300 мг/кг маси миші, Sigma, USA) [5]. Тварин поділено на чотири групи: I — контроль (вводили фізіологічний розчин за схемою імунізації, n=6), II — моделювання системного імункомплексного ушкодження (імунізація БСА — 1 раз на тиждень внутрішньовенно (в/в) зростаючою дозою антигену (150, 175, 200, 250, 250, 300 мг/кг) протягом 6 тиж., n=6), III — введення НЧНЗ (в/в, дозою 1,68 мг/кг, n=6), IV — моделювання системного імункомплексного ушкодження + введення НЧНЗ (за 1 год перед кожною імунізацією в/в вводили НЧНЗ дозою 1,68 мг/кг, n=6). На 7-му добу після останньої імунізації тварин піддавали дії ефірного наркозу і вилучали яєчники, тимус, пахові лімфатичні вузли.

Морфологічні дослідження ооцитів проводили під мікроскопом МБС-10. Після 2 год культивування підраховували ооцити (відсоток до загальної кількості), що перебували на стадії метафази I (розчинення зародкового пухирця), а після 20 год — на стадії метафази II (формування першого полярного тільця). Шляхи клітин-

ної загибелі вивчали з допомогою методу прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 та йодид пропідіумом. Оцінювали не менш як 200 клітин за допомогою люмінесцентного мікроскопа «Люмам И-1» (ЛОМО, Росія) з водно-імерсійним об'єктивом $\times 85$ і з відеосистемою передачі зображення на комп'ютер. Для виявлення ушкоджень ДНК у ядрах клітин тимуса і лімфатичних вузлів використовували метод ДНК-комет (лужний). На кожному мікропрепараті аналізували не менше ніж 400 окремо розташованих ДНК-комет. За співвідношенням ДНК у «голові» та «хвості» комети поділяли на 5 класів (0–4). Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, США); $p < 0,05$ вважали статистично вірогідним.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що за умов моделювання системного імункомплексного ушкодження відбувається пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів як на стадії розчинення зародкового пухирця (метафаза I), так і на стадії формування першого полярного тільця (метафаза II), спостерігається посилення загибелі клітин ФОО, тимуса і лімфатичних вузлів, збільшується кількість цих клітин з морфологічними ознаками апоптозу і некрозу, а також реєструється ушкодження ДНК ядер клітин тимуса і лімфатичних вузлів.



Вперше показано, що введення мишам НЧНЗ спричиняє пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів на стадії формування зародкового пухирця (метафаза II) на 16 %, але не впливає на параметри життєздатності клітин ФОО. Проте за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження спостерігається зменшення пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів і на стадії розчинення зародкового пухирця (метафаза I), і на стадії формування першого полярного тільця (метафаза II) відповідно на 18 і 12 % порівняно з такими величинами за умов експериментального системного запалення.

У тимусі введення НЧНЗ зумовило деяке збільшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу, натомість у лімфатичних вузлах виявлено покращання параметрів життєздатності клітин, а саме кількість живих клітин зросла до $(93,05 \pm 2,70) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) порівняно з $(82,14 \pm 1,50) \%$ у контролі, а кількість клітин з морфологічними ознаками апоптозу знизилася до $(5,43 \pm 1,90) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) порівняно з $(13,57 \pm 3,20) \%$ у контролі.

За умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження введення НЧНЗ приводить до зменшення загібелі клітин у тимусі та лімфатичних вузлах — кількість живих клітин зростає відповідно до $(77,07 \pm 0,81) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) і $(88,85 \pm 2,13) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) порівняно з $(62,64 \pm 0,43) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) і $(62,87 \pm 1,27) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) відповідно за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження; кількість клітин тимуса з морфологічними ознаками апоптозу зменшується до $(18,32 \pm 0,78) \%$ ($p < 0,05$; $n=6$) порівняно з величиною за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження — $(27,96 \pm 0,95) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$); кількість клітин лімфатичних вузлів з морфологічними ознака-

ми апоптозу і некрозу знижується відповідно до $(6,43 \pm 0,91) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) і $(4,71 \pm 2,92) \%$ ($p < 0,05$; $n=6$) порівняно з величинами за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження — відповідно $(24,22 \pm 2,23) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$) і $(12,92 \pm 1,73) \%$ ($p < 0,01$; $n=6$).

Дані про розподіл ДНК-комет ядер клітин тимуса за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження та введення НЧНЗ подано на рис. 1.

Дані про розподіл ДНК-комет ядер клітин лімфатичних вузлів за умов моделювання системного імунокомплекс-

ного ушкодження та введення НЧНЗ подано на рис. 2.

Вперше встановлено, що введення тваринам НЧНЗ не призводить до ушкодження ДНК клітин тимуса і лімфатичних вузлів, а навіть зумовлює зменшення кількості клітин тимуса з ядрами 4-х порівняно з контрольним показником.

Дослідження останніх двох десятиліть показали, що порушення гомеостазу іонів редокс-активних металів, таких як залізо, мідь, хром, кобальт та ін., можуть призвести до збільшення продукції активних форм кисню, гідроксильних радикалів, супероксидних радикалів,

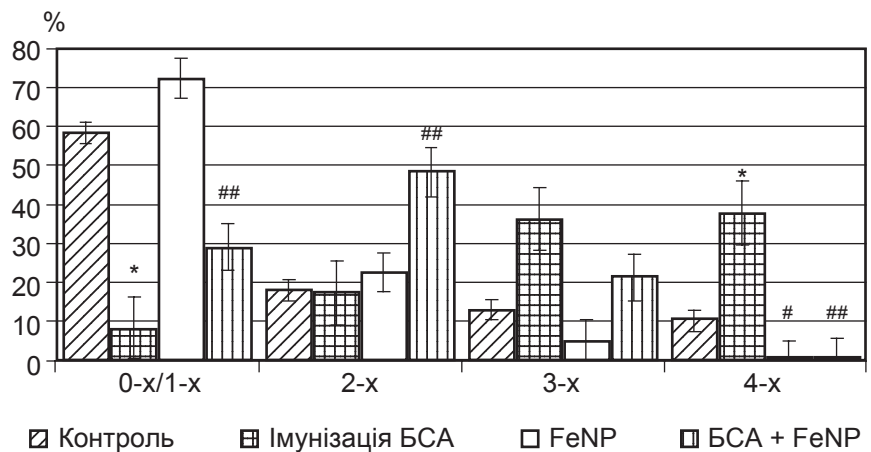


Рис. 1. Розподіл ДНК-комет ядер клітин тимуса за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження та введення наночастинок нуль-валентного заліза. На рис. 1 і 2: * — $p < 0,01$ — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо показників у контрольних тварин; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо показників у тварин за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження

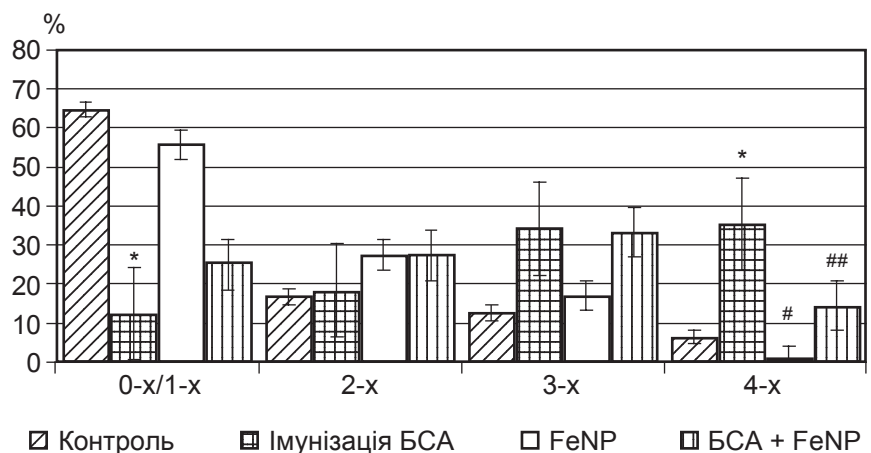


Рис. 2. Розподіл ДНК-комет ядер клітин лімфатичних вузлів за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження та введення наночастинок нуль-валентного заліза



перекису водню, оксиду азоту [6; 7], які, у свою чергу, можуть спричинити окисне ушкодження біологічних макромолекул, таких як ДНК, білки і ліпіди [8], викликаючи таким чином системне запалення, і зумовити клінічні прояви численних захворювань, включаючи рак, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, атеросклероз, хвороби Альцгеймера, Паркінсона [7; 9]. Вважають, що механізм дії, який лежить в основі для всіх цих металів, включає утворення супероксидного радикала, гідроксильного радикала та інших реактивних форм кисню, зрештою призводить до вироблення мутагенного і канцерогенного малондіальдегіду, 4-гідроксинафталу та інших екзоциклічних ДНК-аддуктів [8].

Раніше встановлено, що НЧНЗ є біобезпечною субстанцією, яка має протективний ефект на скоротливість міометрії при використанні за умов експериментальної залізодефіцитної анемії, проте при розладах імунного генезу проявляють пригнічувальну дію [10]. Нашими результатами показано, що введення експериментальної субстанції НЧНЗ не впливає на життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів, клітин тимуса і лімфатичних вузлів, а також не викликають ушкодження ДНК ядер клітин тимуса і лімфатичних вузлів, проте відбувається пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів. Механізми пригнічувального впливу імуні-комплексного ушкодження і тонкі механізми взаємодії НЧНЗ із соматичними і герметативними клітинами організму потребують детального з'ясування.

Висновки

Введення експериментальної субстанції наночастинок нуль-валентного заліза за умов моделювання системного імуні-комплексного ушкодження мишам призводить до зменшення пригнічення життєздатнос-

ті клітин фолікулярного оточення ооцитів, клітин тимуса та лімфатичних вузлів, а саме до зростання кількості живих клітин і зменшення клітин з морфологічними ознаками некрозу й апоптозу, а також до зниження ушкодження ДНК клітин тимуса і лімфатичних вузлів; мейотичне дозрівання ооцитів відновлюється на рівні контрольних значень, тимчасом як на стадії формування першого полярного тільця (метафаза II) пригнічення залишається вірогідним (на 9 %) щодо контрольних показників.

Висловлюємо подяку співробітнику відділу колоїдної технології природних систем Інституту біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України канд. біол. наук Л. С. Резніченко за надану субстанцію наночастинок нуль-валентного заліза (сферичної форми, розміром 40 нм, зі 100 % вмістом заліза, синтезовану в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Генотоксичний стрес і шляхи загибелі клітин тимуса та лімфовузлів мишей за умов системної імуні-комплексної патології* / Н. Г. Грушка, С. І. Павлович, Т. М. Бризгіна [та ін.]. // *Фізіологічний журнал*. – 2014. – Т. 61, № 1. – С. 28–35.
2. *Вознесеньська Т. Ю.* Функціонування органів репродуктивної в умовах експериментального імунного ушкодження яєчника у мишей / Т. Ю. Вознесеньська, О. М. Калейнікова, Т. В. Блашків // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – № 2 (100). – С. 125–128.
3. *Моделювання хронічного запалення яєчників* / Н. О. Волкова, М. С. Юхта, Т. О. Юрчук [та ін.] // *Патологія*. – 2014. – № 1 (30). – С. 100–104.
4. *Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів в медичну практику* / Л. Г. Розенфельд, В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б. О. Мовчан // *Український медичний часопис*. – 2008. – № 67 (5). – С. 63–68.
5. *Пат. № 93351 Україна, МПК (2014.01) А 61В 5/00* Спосіб моделювання системного імуні-комплексного ушкодження у мишей / Макогон Н. В., Вознесеньська Т. Ю., Павлович

С. І. [та ін.]. – № u201404698 ; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18.

6. *Ercal N.* Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage / N. Ercal, H. Gurer-Orhan, N. Aykin-Burns // *Curr Top Med Chem*. – 2001. – Vol. 1 (6). – P. 529–539.

7. *Jomova K.* Advances in metal-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Toxicology*. – 2011. – Vol. 283 (2/3). – P. 65–87. doi:10.016/j.tox.2011.03.001.

8. *Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease* / M. Valko, K. Jomova, C. Rhodes [et al.] // *Arch Toxicol*. – 2015. – Vol. 89 (10). – P. 1861–1870.

9. *Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases* / M. Reinisalo, A. Kärund, A. Koskela, K. Kaarniranta // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – P. 340520. doi:10.1155/2015/340520.

10. *Литвиненко А. П.* Скоротливість міометрія матки при експериментальній імуні-комплексній та залізодефіцитній анемії у мишей : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварини» / А. П. Литвиненко. – К., 2015. – 24 с.

REFERENCES

1. Grushko N.G., Pavlovich S.I., Bryzhina T.N., Mukhina V.S., Makogon N.V., Yanchiy R.I. Genotoxic stress and ways of thymus cell death and lymph nodes in mice under conditions of immunocomplex pathology. *Physiological Zhurnal* 2014; 61 (1): 28-35.
2. Voznesenska T.Yu., Kaleynikova O.N., Blashkiv T.V. The functioning of reproductive organs in conditions of experimental immune injury in mice ovary. *Zhurnal Meditsinskikh i Biologicheskikh Problem* 2013; 2 (100): 125-128.
3. Volkova N.O., Yukhta M.S., Yurchuk T.O., Stepanova L.V., Ivanova O.D., Pavlovich O.V. Modelling of chronic inflammation of the ovaries. *Patologia* 2014; 1 (30): 100-104.
4. Rosenfeld L.G., Moskalenko V.F., Chekman I.S., Movchan B.A. Nanotechnologies, nanomedicine: prospects of research and implementation of their results in the medical practice. *Ukr. med. Zhurnal* 2008; 67 (5): 63-68.
5. Makogon N.V., Voznesenska T.Yu., Pavlovich S.I., Bryzhina T.Y., Martynova T.V., Shepel O.A., Grushko N.G., Sukhina V.S., Litvinenko A.P., Blashkiv T.V., Yanchiy R.I. Pat. Number 93351 IPC (2014. 01) A 61V 5/00, Ukraine. Method of simulation of system immunocomplex damage in mice. Application u201404698; publ. on 09.25.2014, Bull. № 18.
6. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in



metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 (6): 529-539.

7. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283 (2/3): 65-87.

8. Valko M., Jomova K., Rhodes C., Kuča K., Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human dis-

ease. *Arch Toxicol* 2015; 89 (10): 1861-1870.

9. Reinisalo M., Kärnlund A., Koskela A., Kaarniranta K. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; n340520. doi:10.1155/2015/340520.

10. Litvinenko A.P. Uterine myometrium contractility in experimental immunocomplex and iron deficiency anemia in mice: Thesis for Cand. Biological Sciences degree spec. 03.00.13. "Human and animal physiology". Kyiv, 2015. 24 p.

Надійшла 8.10.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Л. Холодкова

УДК 547.792:543.422.3-76

В. М. Одинцова

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ СПЕКТРІВ ПОГЛИНАННЯ 5-(((5-АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.792:543.422.3-76

В. Н. Одинцова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ 5-(((5-АДАМАНТАН-1-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)МЕТИЛ)-4-ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Исследованы электронные спектры поглощения 5-(((5-адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола в растворителях различной полярности (вода, 95 % раствор этанола, 0,1 М хлоридная кислота, 0,1 М сульфатная кислота, 0,1 М натрия гидроксид, n-гексан). Установлено, что спектры поглощения изучаемого соединения характеризуются двумя полосами поглощения. Максимумы первой полосы поглощения расположены в пределах 200–222 нм, а максимумы второй полосы находятся в пределах 254–286 нм. На основании строения изучаемого соединения и характера электронных спектров установлено, что максимумы первой полосы поглощения обусловлены запрещенными $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами бензольного цикла типа 1L_a , а вторая полоса поглощения является результатом наложения 1L_b -полосы на $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходы в молекулах 1,2,4-триазола.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, электронные спектры, $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходы, 1L_a - и 1L_b -полосы.

UDC 547.792:543.422.3-76

V. M. Odyntsova

STUDYING THE NATURE OF THE UV SPECTRA OF 5-(((5-ADAMANTANE-1-YL)-4-PHENYL-4Н-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)THIO)METHYL)-4-PHENYL-4Н-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Background. The problem of creating new drugs recently has acquired a significant relevance. One of the areas in the search for new drugs is the synthesis of biologically active substances 1,2,4-triazole derivatives, including well-proven highly effective tranquilizers, antifungal, antiviral, anticancer and other drugs.

The aim of research. The evidence based on the relationship between the structure and the spectral characteristics of 1,2,4-triazole derivatives is absolutely essential to further research of their UV spectra, a detailed study of the electronic structure of the synthesized compounds and depending on the nature of the establishment of the UV spectra of the structure.

Materials and methods. For studying the nature of the UV spectra of 5-(((5-adamantane-1-yl)-4-phenyl-4Н-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)-4-phenyl-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol were used the solvents with different polarity: water, 95 % ethanol 0.1 M solution of acid chloride, acid sulphate, sodium hydroxide, n-hexane.

Results. The molecule of 5-(((5-adamantane-1-yl)-4-phenyl-4Н-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)-4-phenyl-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol consists of two 1,2,4-triazole cycles interconnected by thiomethyl group. In position of 4 triazole cycles are phenyl radicals. UV spectra of the studied compounds are characterized by two absorption bands with maxima in the redistribution of 200–222 nm and 254–286 nm.

Conclusion. Based on the nature of the observed UV spectra and polar solvent must be concluded that the absorption band at 200–222 nm is due to the prohibited $\pi \rightarrow \pi^*$ junctions benzene rings transitions is 1L_a -stripe. Taking into account the contribution of the increments in the parental chromator of 1,2,4-triazole we must conclude that the absorption band in the range of 254-286 nm is the result of the 1L_b -stripe imposition on the $\pi \rightarrow \pi^*$ — transitions of the molecules of 1,2,4-triazole.

Key words: 1,2,4-triazole, electronic spectra, $\pi \rightarrow \pi^*$ -transitions, 1L_a - and 1L_b -stripes.



Вступ

Проблема створення вітчизняних високоефективних лікарських засобів із низькою токсичністю останнім часом набуває значної актуальності. Одним з напрямів у пошуку нових препаратів є синтез біологічно активних речовин на основі похідних 1,2,4-тріазолу, серед яких добре себе зарекомендували високоефективні транквілізатори (тразодон, алопрозолам), протигрибкові (флуконазол, ітраконазол), протівірусні (рибавірин), протипухлинні (летрозол) та інші засоби [4; 5].

Похідні адамантану — унікальні препарати XXI ст., здатні контролювати функціональну активність нервової та імунної систем, регулювати нейроімунний гомеостаз, посилювати опірність організму до вірусних і бактеріальних інфекцій, а також до інших несприятливих факторів середовища. Поєднання в одній молекулі структурних фрагментів 1,2,4-тріазолу та радикалу адамантил приводить до появи нових сполук, зокрема 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу, у результаті чого речовина може набути нових фармакологічних властивостей. Безумовним є той факт, що розробка теоретичних основ цілеспрямованого синтезу неможлива без детального вивчення електронної структури синтезованих сполук і встановлення залежності характеру УФ-спектрів від будови похідних 1,2,4-тріазолу.

Останнім часом з'явилися монографії, присвячені розгляду проблем синтезу та вивченню фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу [1; 6]. Дослідженню УФ-спектрів та електронної будови деяких похідних 1,2,4-тріазолу присвячені публікації науковців школи проф. Є. Г. Книша і О. І. Панаценка [2; 7].

Для науково обґрунтованого зв'язку між будовою та спектральними характеристиками похідних 1,2,4-тріазолу вкрай необхідним є подальше вивчення їх УФ-спектрів.

Мета нашого дослідження — встановлення зв'язку між структурою 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу та характером спектрів поглинання зазначеної сполуки, що, безумовно, у подальшому сприятиме науково обґрунтованому напряму синтезу на основі виявлення фармакофору.

Матеріали та методи дослідження

УФ-спектри 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу вимірю-

вали за допомогою спектрофотометра Specord 200-222U214 (Німеччина). Відповідність досліджуваної сполуки її структурі визначали методом елементного аналізу із використанням елементного аналізатора GmbH (Німеччина). Усі реагенти та розчинники мали кваліфікацію «хімічно чисті». Як розчинники були використані вода, 95 % розчин етанолу, 0,1 М хлоридна кислота, 0,1 М сульфатна кислота, 0,1 М розчин натрію гідроксиду та н-гексан.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вимірювання УФ-спектрів досліджуваної речовини наведені в табл. 1.

Молекула 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-феніл-4Н-

Таблиця 1

Спектральна характеристика похідних 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Концентрація, розчинник	λ , нм	$\epsilon_{\text{макс}}$	$\lg \epsilon$	Переходи електронів
2,00·10 ⁻⁵ М, вода	254	13 868	9,54	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
2,00·10 ⁻⁵ М, 95 % розчин етанолу	205	23 983	10,09	¹ L _a -смуга
	255	13 668	9,52	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
2,00·10 ⁻⁵ М, 0,1 М НСІ	202	19 726	9,88	¹ L _a -смуга
	204	19 376	9,87	¹ L _a -смуга
	205	19 826	9,89	¹ L _a -смуга
	254	12 316	9,42	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
2,00·10 ⁻⁵ М, 0,1 М H ₂ SO ₄	200	30 942	10,32	¹ L _a -смуга
	254	13 568	9,52	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
2,00·10 ⁻⁵ М, 0,1 М NaOH	286	16 022	9,68	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
2,00·10 ⁻⁵ М, н-гексан	201	11 866	9,38	¹ L _a -смуга
	204	7710	8,95	¹ L _a -смуга
	209	9864	9,19	¹ L _a -смуга
	213	4106	8,32	¹ L _a -смуга
	219	600	6,39	¹ L _a -смуга
	222	1552	7,35	¹ L _a -смуга
	255	8111	9,00	Накладання ¹ L _b -смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід



1,2,4-тріазол-3-тіолу складається з двох 1,2,4-тріазольних циклів, у положенні 4 яких знаходяться фенільні радикали. В одному з 1,2,4-тріазолів у положенні 5 знаходиться адамантановий субституент, а у положенні 3 іншого тріазольного циклу — тіольне угруповання (рис. 1).

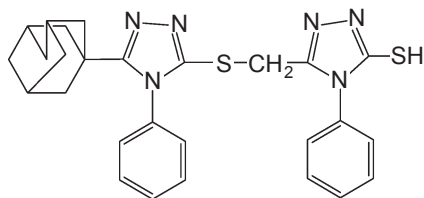


Рис. 1. Структурна формула 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу

УФ-спектри досліджуваної речовини у водному розчині та розчині 0,1 М натрію гідроксиду характеризуються однією смугою поглинання середньої інтенсивності при 254 нм ($\epsilon_{\text{макс.}}$ 13 868, вода і $\epsilon_{\text{макс.}}$ 16 022, 0,1 М NaOH). У 95 % розчині етанолу, 0,1 М розчинах хлоридної та сульфатної кислот і н-гексані відмічаються двома смугами поглинання. Перша смуга коливальної структури знаходиться у межах 200–222 нм, а друга смуга середньої інтенсивності має максимуми при 254 нм (0,1 М HCl та 0,1 М H₂SO₄), при 255 нм (95 % розчин етанолу та н-гексан).

Виходячи з характеру УФ-спектрів, які спостерігаються, слід зробити висновок, що смуга поглинання в межах 200–222 нм зумовлена наявністю бензольного хромофору в молекулі сполуки, яку вивчаємо. Загальновідомо, що для УФ-спектрів бензолу характерні три смуги поглинання при 184, 204 та 256 нм [10]. У наших дослідженнях спостерігаються смуги середньої інтенсивності в межах від 200 до 222 та 254–286 нм, які зумовлені забороненими переходами у високо-симетричній молекулі бензолу, тому максимуми в межах 200–222 нм слід зарахувати до ¹L_a-смуги, а в межах 254–286 нм — до ¹L_b-смуги.

Моноциклічна гетероароматична сполука, яка містить три гетероатоми азоту, а саме 1,2,4-тріазол, проявляє одну смугу помірної інтенсивності у близькій ділянці УФ-спектра [3]. Характерною особливістю спектрів поглинання 1,2,4-тріазолу є відсутність смуги, яка зумовлена переходом з орбіт

неподілених електронів гетероатомів на π -орбіталь досліджуваної гетероциклічної системи, яка не має вузлової площини, і тому $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходи в молекулі 1,2,4-тріазолу відсутні. З цього слід зробити висновок, що для молекули 1,2,4-тріазолу, яка містить у середньому 1,2 π -електрона на один атом циклу, можливі лише $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходи. Зазначені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходи електронів і зумовлюють наявність максимуму в молекулі 1,2,4-тріазолу при 187 нм. Відомо, що адамантан — це насичений трициклічний мастиковий вуглеводень, який складається з трьох циклогексанових фрагментів [8]. Таким чином, якщо за правилом Вудворда [9] до максимуму родоначального хромофора (187 нм) додати значення інкрементів: два алкільних субституєнти в положенні β (2×5 нм) та два SALK у положенні β' (2×30 нм). Отже, максимум середньохвильової смуги поглинання досліджуваної речовини теоретично знаходиться при 257 нм, а ми практично спостерігаємо при 254–255 нм. Таке незначне зміщення цього максимуму (на 3 або -3 нм) можна пояснити утворенням водневого зв'язку. Як і слід було очікувати, при застосуванні 95 % розчину етанолу як розчинника, максимум нашої речовини знаходиться при 255 нм (див. табл. 1).

Враховуючи вищезазначене, першу смугу поглинання 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу в межах 200–222 нм слід ідентифікувати як ¹L_a-сму-

гу, що зумовлена забороненими $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами бензольного циклу. Друга смуга поглинання в межах 254–255 та 286 нм є результатом накладання ¹L_b-смуги бензольних циклів на $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходи 1,2,4-тріазолового циклу.

Висновки

1. Вивчені УФ-спектри поглинання 5-(((5-адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу у розчинниках різної полярності (вода, 95 % розчин етанолу, 0,1 М HCl, 0,1 М H₂SO₄, 0,1 М NaOH та н-гексан).

2. Установлено, що спектри поглинання, що спостерігаються, характеризуються у більшості двома смугами. Перша смуга проявляє максимуми в межах 200–222 нм ($\epsilon_{\text{макс.}}$ від 30 942 до 1552), друга — у межах 254–286 нм ($\epsilon_{\text{макс.}}$ від 16 022 до 8111).

3. Враховуючи характер спектрів поглинання, які спостерігаються, їх інтенсивність і природу використаного розчинника слід зробити висновок, що перша смуга зумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами типу ¹L_a, а друга є результатом накладання ¹L_b-смуги на $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходи тріазолового циклу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бармин М. И. Новые аминокислоты 1,2,4-триазолил и тетразолил алканы: монография / М. И. Бармин, В. В. Мельников. — СПб: СПГУТД, 2002. — 240 с.
2. Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону / В. О. Саліонов, В. П. Буряк, О. І. Панасенко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2012. — № 3 (10). — С. 57–60.
3. Мейсон С. Ф. Электронные спектры поглощения гетероциклических соединений / С. Ф. Мейсон // Физические методы в химии гетероциклических соединений / под ред. А. Р. Катрицкого. — М.: Химия, 1966. — С. 319–393.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я Ук-



раїни. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. – Режим доступу : <http://www.drz.kiev.ua/>

5. *Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-триазолу як потенційні лікарські засоби* / Ю. М. Колесник, А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш [та ін.]. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2014. – 273 с.

6. *Свердлова О. В. Электронные спектры в органической химии* / О. В. Свердлова. – 2-е изд., перераб. – Л. : Химия, 1985. – 248 с.

7. *Спектральна характеристика 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів* / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // *Медична хімія*. – 2009. – № 2 (11). – С. 79–85.

8. *Черних В. П. Органична хімія : підручник* / В. П. Черних, Б. С. Зіменковський, І. С. Гриценко ; за заг. ред. В. П. Черних. – 2-ге вид., випр. і доп. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – 686 с.

9. *Штерн Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии* / Э. Штерн, К. Тиммонс. – М. : Мир, 1971. – 296 с.

10. *Owen T. Fundamentals of Modern UV-visible Spectroscopy. Primer* / T. Owen. – Palo Alto, C. A. Hewlett-Packard Co, 2000. – 138 p.

REFERENCES

1. Barmin M.I., Melnikov V.V. *Novyye amino-1,2,4-triazolil i tetrazolil alkany: monografia* [New amino-1,2,4-triazolyl and tetrazolyl alkanes : monograph]. Sankt-Peterburg, SPHUTD, 2002. 240 p.

2. Salionov V.O., Buriak V.P., Panasenko O.I. et al. Electronic absorption spectra and the study of thione-thiol tautomerism of 4-R-3-(thiophene-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione derivatives. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2012; 3 (10) : 57-60.

3. Meison S.F., Katritskii A.R. (ed.) *Elektronnyie spektry pogloshcheniya geterotsiklicheskih soedineniy. Fizicheskiye metody v khimii geterotsiklicheskih soedineniy* [Electronic absorption spectra of heterocyclic compounds. Physical methods in chemistry of heterocyclic compounds. Moscow, Khimiia, 1966. P. 319-393.

4. *Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Departament farmatsevtichnoi diyalnosti. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy "Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy". Access mode: <http://www.drz.kiev.ua/>*

5. Kolesnyk Yu.M., Kaplaushenko A.G., Knysh Ye.G. et al. *Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-triazolu yak potentsiyni likarski zasoby* [Derivatives of 4-amino and 3-thio-1,2,4-triazole as potential drugs]. Zaporizhzhia, vyd-vo ZDMU, 2014. 273 p.

6. Sverdlova O.V. *Elektronnyie spektry v organicheskoi khimii* [Electronic absorption spectroscopy in organic chemistry]. 2 izd., pererab. Leningrad, Khimiya, 1985. 248 p.

7. Kaplaushenko A.H., Panasenko O.I., Knysh Ye.H. et al. The spectral characteristics of 5-R-4-R₁-1,2,4-triazoles-3-thiones. *Medychna khimiia*. 2009; 2 (11): 79-85.

8. Chernykh V.P., Zimenkovskiy B.S., Grytsenko I.S. ; za zahal. red. Chernykh V. P. *Orhanichna khimiya : pidruch. (2-he vyd., vypr. i dop.)* [Organic Chemistry : textbook. (2nd ed., rev. and suppl.)]. Kharkiv, vyd-vo NFaU, 2008. 686 p.

9. Shtern E., Timmons K. *Elektronnaya absorbtionnaya spektroskopiya v organicheskoy khimii* [Electronic absorption spectroscopy in organic chemistry]. Moscow, Mir, 1971. 296 p.

10. *Owen T. Fundamentals of Modern UV-visible Spectroscopy. Primer*. Palo Alto, C. A. Hewlett-Packard Co, 2000. 138 p.

Надійшла 14.09.2015

Рецензент д-р хім. наук,
проф. В. О. Гельмбольдт

УДК 616.15-073.55:616.36

В. П. Присяжнюк¹, О. Г. Ушенко, О. В. Дуболазов

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МЕТОДУ КАРТОГРАФУВАННЯ РОЗПОДІЛІВ ЕЛІПТИЧНОСТІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНИХ МІКРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ПОЛІКРИСТАЛІЧНИХ ПЛІВОК ПЛАЗМИ КРОВІ У ВИЗНАЧЕННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

¹ Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

УДК 616.15-073.55:616.36

В. П. Присяжнюк¹, О. Г. Ушенко, О. В. Дуболазов

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА КАРТОГРАФИРОВАНИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ЭЛЛИПТИЧНОСТИ ПОЛЯРИЗАЦИИ ЛАЗЕРНЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПОЛИКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ПЛЕНОК ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

¹ Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,

Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

Исследовано возможности объективной дифференциальной диагностики неалкогольной жировой болезни печени и хронического гепатита путем картографирования поляризации неоднородных микроскопических изображений пленок плазмы крови человека. Приведенные



данні експериментального дослідження в рамках статистичного аналізу двохмерних розподілів значень еліптичності поляризації в точках мікроскопічного зображення, характеризують лінійне подвійне лучепреломлення полікристалічних плівок плазми крові обстежених пацієнтів. С позицій доказательної медицини визначені основні операційні характеристики діагностичного тесту — чутливість, специфічність і точність.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний гепатит, картографування.

UDC 616.15-073.55:616.36

V. P. Pryszyzhnyuk¹, O. G. Ushenko, O. V. Dubolazov

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF THE METHOD OF MAPPING LASER POLARIZATION DISTRIBUTION ELLIPTICITY OF MICROSCOPIC IMAGES OF POLYCRYSTALLINE FILMS OF BLOOD PLASMA IN DEFINITION OF LIVER DISEASES

¹ The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine,

Yu. Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Chronic diffuse liver diseases often occur with similar clinical symptoms and the same changes of laboratory parameters. Therefore, the objectification of differential diagnosis of various forms of liver disease is an urgent task.

Objective of the study was to study the possibilities of mapping the distribution of values polarization ellipticity points polycrystalline films of microscopic images of blood plasma in the differential diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic hepatitis (CH).

Material and methods. The study involved 50 patients with NAFLD, made up the first group. The second group included 50 patients with nonviral CH. The control group consisted of 30 healthy individuals representative by age and gender to the studied groups. As objects of experimental research it was used a series of polycrystalline films of plasma surveyed by laser Stokes-polarimeter.

Results. The analysis of the data revealed that the strength of two-dimensional laser polarization mapping ellipticity of polarization to differentiate various pathologies of the liver (NAFLD and CH) is maximum for statistical points of the 2nd and 3rd order. For statistical moment of the 2nd order $Se=80\%$ and $Sp=74\%$. For statistical moment 3rd order $Se=84\%$ and $Sp=78\%$. According to this, accuracy of the method is $Ac=78-82\%$.

Conclusion. Within the statistical analysis of the structure (ellipticity divisions) polarization-inhomogeneous microscopic images of polycrystalline networks albumin film plasma with definition of the most susceptible to studied liver disease statistical parameters (statistical moments of the 2nd and 3rd order) microscopic image of polycrystalline films of blood plasma.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, mapping.

Вступ

Розсіяння оптичного випромінювання біологічними об'єктами і середовищами розглядається у наближенні статистичного усереднення фотометричних і поляризаційних параметрів [6]. Найбільшого розповсюдження набули методи діагностики на основі вивчення полів розсіяного випромінювання засобами класичної фотометрії та Стокс-поляриметрії [3]. Разом із цими науковими напрямками розвивалися лазерні методи дослідження оптико-неоднорідних біологічних структур [4], які використовують як зонд когерентне поляризоване випромінювання. Актуальний подальший розвиток нових підходів до аналізу векторної структури полів лазерного випромінювання, перетвореного плівками біологічних рідин, зокрема полікристалічними мережами білків.

Відомо, що у печінці відбувається біосинтез різних білків, а при її uszkodженні — зміни їхнього вмісту у плазмі крові [1; 2]. Нами було зроблене припущення, що дослідження плівок плазми крові хворих на різні форми хронічних дифузних захворювань печінки за допомогою методу картографування розподілів еліптичності поляризації лазерних мікроскопічних зображень дозволить виявити зазначені відмінності, що, потенційно, може бути використано у диференційно-діагностичних схемах таких захворювань.

Мета роботи — дослідження можливостей об'єктивного методу поляризаційного картографування розподілів значень еліптичності точок мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові у диференційній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічного гепатиту (ХГ).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. У першу групу увійшли 50 пацієнтів із НАЖХП віком від 21 до 77 ($54,5 \pm 13,3$) років, у другу — 50 хворих на ХГ невірусної етіології віком від 23 до 75 ($50,5 \pm 12,9$) років. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю до досліджуваних груп. Перед проведенням обстеження всі пацієнти і практично здорові волонтери дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Як об'єкти експериментального дослідження використовували серію полікристалічних плівок плазми крові практично здорових осіб і обстежених пацієнтів. Зразки плазми крові готували в ідентичних умовах — крапля рідини наносилася на підкладку з оптично одно-



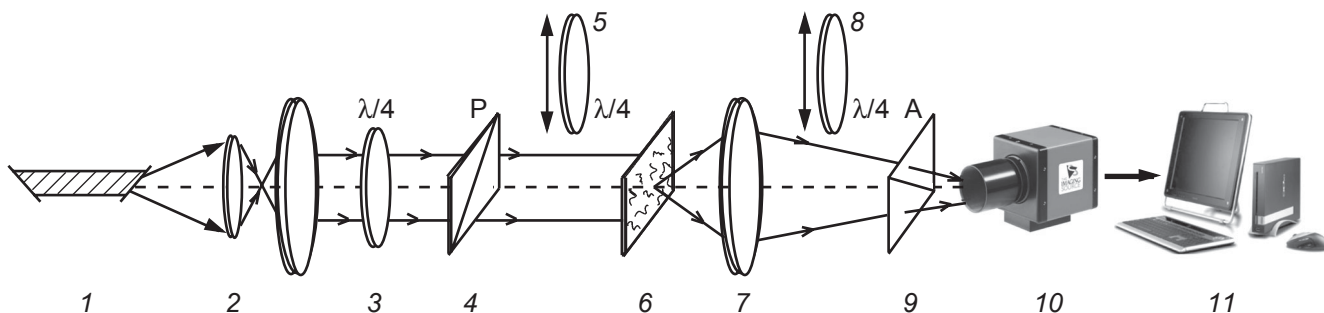


Рис. 1. Оптична схема стокс-поляриметра: 1 — He-Ne лазер; 2 — коліматор; 3 — стаціонарна чвертьхвильова пластинка; 4, 9 — поляризатор і аналізатор; 5, 8 — механічно рухомі чвертьхвильові пластинки; 6 — біологічний шар; 7 — поляризаційний мікрооб'єктив; 10 — CCD камера; 11 — персональний комп'ютер

рідного скла та розтікалася. Утворену плівку просушували при кімнатній температурі протягом 24 год до повної кристалізації.

Картографування розподілів еліптичності поляризації лазерних мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові проводили за допомогою лазерного стокс-поляриметра (рис. 1) у лабораторії поляриметрії Інституту фізико-технічних і комп'ютерних наук Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича [5].

У процесі проходження лазерного випромінювання крізь полікристалічну плівку плазми крові формується поляризаційно-неоднорідне зображення. Іншими словами, у кожній точці такого зображення формується «індивідуальне» значення еліптичності поляризації. Таке зображення крізь поляризатор 9 проектується мікрооб'єктивом 7 у площину світлочувливої площадки цифрової камери 10 (див. рис. 1). Така площадка складається із сукупності $m \times n = 1280 \times 960$ пікселів. Таким чином формується цифрове поляризаційно-неоднорідне зображення плівки плазми крові. Поляризаційний аналіз станів поляризації такого зображення здійснюється обертанням площини пропускання поляризатора 9. За таких умов у межах кожного пікселя комп'ютером 11 визначаються мінімальний I_{min} і макси-

мальний I_{max} рівні сигналів, які відповідають величинам малої та великої півосі еліпса поляризації. На цій основі для кожного пікселя обчислюється величина еліптичності

$$\beta_{mn} = 0,5 \arctg \frac{I_{min}}{I_{max}} \quad (1)$$

та визначається матриця із $m \times n$ значень даного параметра

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \dots & \beta_{1m} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \beta_{n1} & \dots & \beta_{nn} \end{pmatrix} \quad (2)$$

Таким чином, за виміряними інтенсивностями I_{min} та I_{max} можна визначити (використовуючи стандартну програму MATLAB) розподіл значень еліптичності поляризації мікроскопічного зображення полікристалічної плівки плазми крові й обчислити статистичні моменти першого M_1 , другого M_2 , третього M_3 і четвертого M_4 порядків, які характеризують розподіл значень еліптичності (2).

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 2 наведено залежності координатного розподілу значень еліптичності поляризації $\beta(x, y)$ та гістограму $N(\beta)$ його випадкових значень, обчислених для лазерного мікроскопічного зображення зразка полікристалічної плівки плазми крові практично здорової людини. З аналізу структури експериментально виміряної по-

ляризаційної мапи $\beta(x, y)$ у межах сукупності точок (пікселів) цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки плазми крові здорової людини видно наявність оптичної анізотропії мережі лінійно двопрорезаломлювальних біологічних кристалів — голчасті кристали альбуміну. Кількісно даний факт підтверджує вияв-

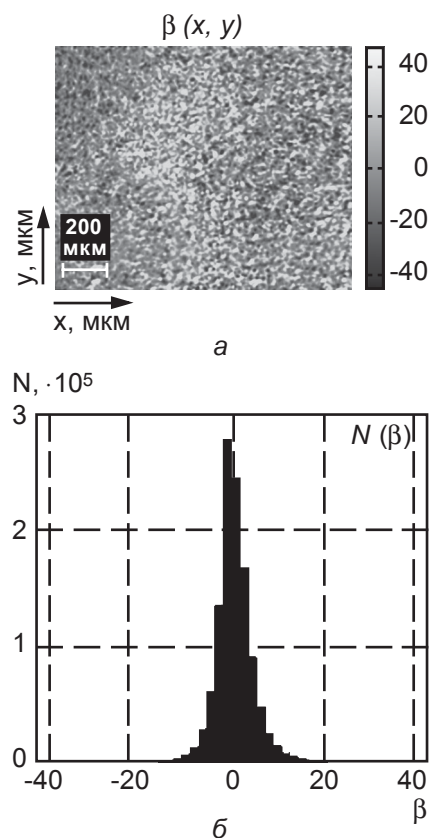


Рис. 2. Поляризаційна мапа еліптичності (а) та гістограма розподілу її випадкових значень (б) мікроскопічного зображення плівки плазми крові практично здорової особи



лений діапазон зміни значень еліптичності поляризації у структурі її гістограми. Для даної гістограми характерний достатньо широкий діапазон зміни ($-15^\circ \leq \Delta\beta \leq 15^\circ$) значень еліптичності поляризації лазерного випромінювання, сформованого голчастими двопронезаломлювальними кристалами альбуміну.

Статистично прояви лінійного двопронезаломлення полікристалічної плівки плазми крові практично здорового донора ілюструє сукупність значень статистичних моментів 1–4-го порядків $M_{\beta=1; 2; 3; 4}^\beta - M_1^\beta = 0,05; M_2^\beta = 0,09; M_3^\beta = 0,19; M_4^\beta = 0,86$.

Результати поляризаційно-картографування еліптичності поляризації лазерного мікроскопічного зображення зразка полікристалічної плівки плазми крові пацієнта з НАЖХП ілюструє серія залежностей, що наведена на рис. 3.

Порівняльний аналіз (див. рис. 2 і 3) одержаної інформації про координатні (x, y) та статистичні N (β) розподіли значень еліптичності поляризації площини лазерного цифрового мікроскопічного зображення плівок плазми крові практично здорової особи і пацієнта із НАЖХП вказує на зростання двопронезаломлення мережі, сформованої голчастими кристалами альбуміну. Має місце практичне подвійне зростання інтервалу зміни ($-30^\circ \leq \Delta\beta \leq 30^\circ$) порівняно з аналогічною гістограмою розподілу значень еліптичності поляризації мікроскопічного зображення полікристалічної плівки плазми крові практично здорової людини. Кількісно статистичні зміни оптичної анізотропії плівки плазми крові, взятої у хворого на НАЖХП, ілюструє зростання величини статистичного моменту 1-го порядку (середнього); значне зростання статистичного моменту 2-го порядку (дисперсії) в 1,4 разу та зміна величин статистичних моментів 3-го (зростання в

1,26 разу) і 4-го порядків (зменшення в 1,37 разу), які характеризують розподіл випадкових значень еліптичності поляризації дослідного зразка плівки плазми крові пацієнта першої групи — $M_1^\beta = 0,057; M_2^\beta = 0,14; M_3^\beta = 0,27; M_4^\beta = 0,59$.

Отже, статистичний аналіз розподілу значень еліптичності поляризації у мікроскопічного зображення полікристалічної плівки плазми крові пацієнта з НАЖХП свідчить про чутливість до змін структури голчастих кристалів альбуміну, зумовлених зазначеним захворюванням.

Метод картографування еліптичності поляризації виявив зростання двопронезаломлення полікристалічної плівки плазми крові, взятої у хворого на ХГ (друга група). Кількісно даний процес виявляється у подальшому зростанні півширини та зменшенні гостроти

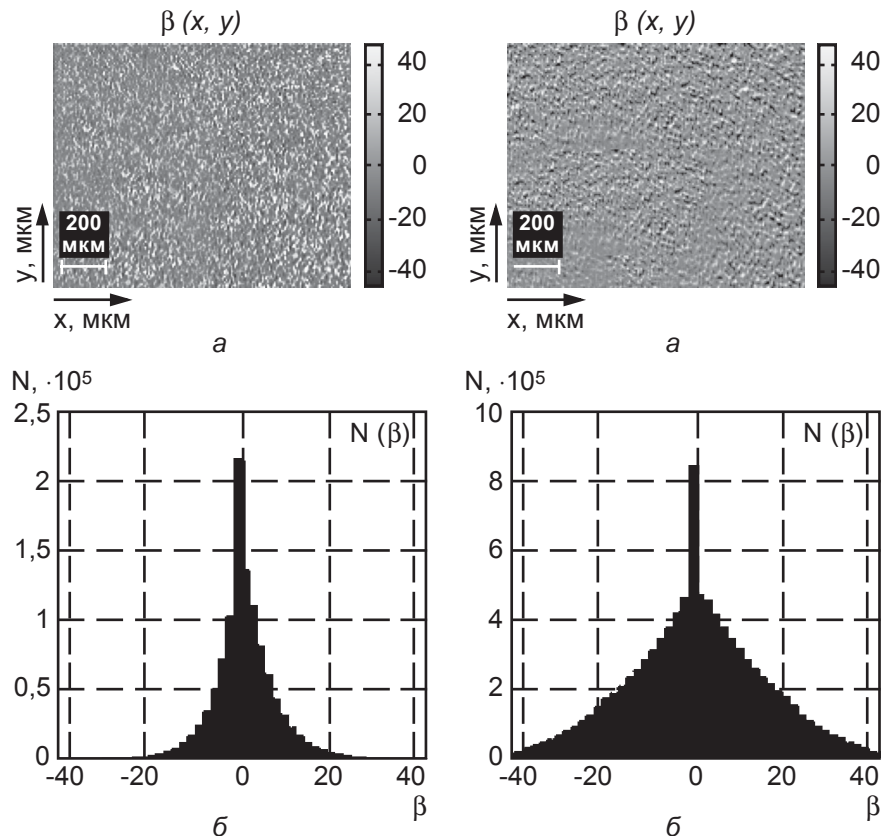


Рис. 3. Поляризаційна мапа еліптичності (а) та гістограма розподілу її випадкових значень (б) мікроскопічного зображення плівки плазми крові пацієнта із неалкогольною жировою хворобою печінки

ти піка відповідної гістограми розподілу значень еліптичності поляризації (рис. 4). Зміни двопронезаломлення плівки плазми крові, взятої у хворого на ХГ, ілюструє зростання середнього та дисперсії в 1,64 разу та зміна набору величин статистичних моментів 3-го (зростання в 1,15 разу) і 4-го порядків (зменшення в 1,33 разу) — $M_1^\beta = 0,061; M_2^\beta = 0,24; M_3^\beta = 0,27; M_4^\beta = 0,39$.

Результати статистичного узагальнення методу двовимірного картографування поляризаційних мап еліптичності мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові практично здорових осіб і обстежених пацієнтів наведені у табл. 1. Установлені такі діапазони відмінностей величин $M_{\beta=1; 2; 3; 4}^\beta$, які характеризують плівки плазми крові практично здорових людей (контрольна група) і пацієнтів із

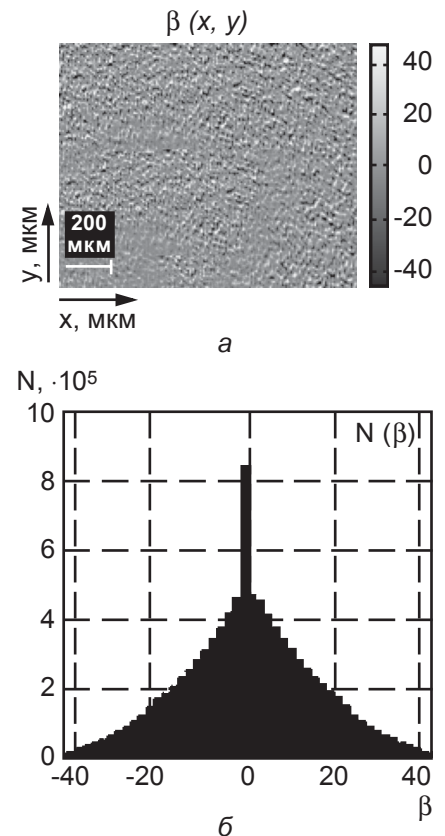


Рис. 4. Поляризаційна мапа еліптичності (а) та гістограма розподілу її випадкових значень (б) мікроскопічного зображення плівки плазми крові пацієнта із хронічним гепатитом



різними захворюваннями печінки (I та II групи): середнє (збільшення у 1,1–1,2 разу); дисперсія (збільшення у 1,5–2,4 разу); асиметрія (збільшення в 1,14–1,24 рази) і ексцес (зменшення у 1,45–2,1 разу).

З метою оцінювання інформативності техніки поляризаційного картографування зображень полікристалічних плівок плазми крові визначали:

— чутливість (Se) — пропорцію правильних позитивних результатів (TP) діагностичного методу серед усіх хворих пацієнтів (D_+)

$$Se = \frac{TP}{D_+} \cdot 100 \% ; \quad (3)$$

— специфічність (Sp) — пропорцію правильних від'ємних результатів (TN) методики серед групи здорових пацієнтів (D_-)

$$Sp = \frac{TN}{D_-} \cdot 100 \% ; \quad (4)$$

— збалансовану точність (Ac) — пропорцію правильних результатів ($TP + TN$) тесту серед усіх обстежених пацієнтів ($D_+ + D_-$)

$$Ac = \frac{TP + TN}{D_+ + D_-} \cdot 100 \% \quad (5)$$

для диференційної діагностики таких станів: «фізіологічна норма — НАЖХП» — обстежені контрольної групи і пацієнти I групи (табл. 2); «фізіологічна норма — ХГ» — обстежені контрольної групи і пацієнти II групи (табл. 3); «НАЖХП — ХГ» — пацієнти I та II груп (табл. 4).

Найбільш інформативними для діагностики НАЖХП виявилися діагностичні рішення, визначені на основі обчислення величини статистичних моментів 2-го і 3-го порядків, які характеризують координатні розподіли значень еліптичності поляризації у точках (пікселях) цифрових мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові. Установлено, що для статистичного моменту M_2^B кількість пози-

Таблиця 1

Середнє M_1^B , дисперсія M_2^B , асиметрія M_3^B та ексцес M_4^B , які характеризують поляризаційні розподіли еліптичності $\beta(x, y)$ лазерних мікроскопічних зображень зразків плівок плазми крові різних груп пацієнтів

M_k^B	Практично здорові особи, n=30	Хворі на НАЖХП, n=50	Хворі на ХГ, n=50
M_1^B	0,046±0,005	0,048±0,005	0,052±0,006
M_2^B	0,094±0,011	0,150±0,017	0,240±0,026
M_3^B	0,190±0,022	0,230±0,024	0,260±0,029
M_4^B	0,850±0,094	0,610±0,063	0,360±0,039

Таблиця 2

Операційні характеристики інформативності двовимірного поляризаційного картографування розподілів еліптичності поляризації лазерних мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові практично здорових осіб і пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки, %

M_k	Чутливість Se	Специфічність Sp	Точність Ac
M_1	64	62	63
M_2	80	71	76
M_3	81	77	79
M_4	65	62	64

Таблиця 3

Операційні характеристики інформативності двовимірного поляризаційного картографування розподілів еліптичності поляризації лазерних зображень полікристалічних плівок плазми крові практично здорових осіб і хворих на хронічний гепатит, %

M_k	Чутливість Se	Специфічність Sp	Точність Ac
M_1	70	67	69
M_2	84	77	81
M_3	86	79	83
M_4	68	68	68

Таблиця 4

Операційні характеристики інформативності тесту картографування еліптичності поляризації лазерних зображень полікристалічних плівок плазми крові пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки і хворих на хронічний гепатит, %

M_k	Чутливість Se	Специфічність Sp	Точність Ac
M_1	68	62	65
M_2	80	74	77
M_3	84	78	82
M_4	72	68	70

тивних і хибнонегативних рішень становить 37 і 13 (чутливість $Se=78\%$), а кількість негативних і хибнопозитивних рішень становить 20 та 10 (специфічність $Sp=70\%$); для статистичного моменту M_3^B кіль-

кість позитивних і хибнонегативних рішень становить 40 та 11 (чутливість $Se=80\%$), а кількість негативних і хибнопозитивних рішень — 20 та 10 (специфічність $Sp=70\%$). Точність Ac методу картографуван-



ня розподілів значень еліптичності поляризації мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові зростає на 8 % і сягає 76–79 %.

Найбільш інформативними для діагностики ХГ, як і у випадку НАЖХП, виявилися рішення, визначені на основі обчислення величини статистичних моментів 2-го і 3-го порядків, які характеризують координатні розподіли значень еліптичності поляризації у мікроскопічних зображень голчастих біологічних кристалів полікристалічних плівок плазми крові. Установлено, що для статистичного моменту M_2^{β} кількість позитивних і хибнонегативних рішень дорівнює 42 та 8 (чутливість $Se=84\%$ зростає на 6 %), а кількість негативних і хибнопозитивних рішень — 23 та 7 (специфічність $Sp=77\%$ також зростає на 7 %). Ще вищі показники установлені для статистичного моменту M_3^{β} — кількість позитивних і хибнонегативних рішень дорівнює 43 та 7 (чутливість $Se=86\%$ — ріст на 4 %), а кількість негативних і хибнопозитивних рішень — 24 та 6 (специфічність $Sp=79\%$ — зростання на 2 %). Точність Ac методу картографування розподілів значень еліптичності поляризації мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові підвищується на 5–7 % і у діапазоні 81–83 %.

Аналіз одержаних даних виявив, що сила методу двовимірного лазерного поляризаційного картографування еліптичності поляризації для диференціації НАЖХП та ХГ максимальна для статистичних моментів 2-го і 3-го порядків, які характеризують розподіли значень еліптичності поляризації, сформованих голчастими полікристалічними мережами плівок плазми крові. Для статистичного моменту 2-го порядку M_2^{β} досягнуто такі значення основних операційних характеристик: $Se=80\%$ і $Sp=$

$=74\%$; для статистичного моменту 3-го порядку M_3^{β} значення чутливості максимально підвищується (на 18–20 %) до рівня $Se=84\%$, а специфічності — до $Sp=78\%$; точність методу $Ac=78–82\%$.

Висновок

У межах статистичного аналізу досліджено структуру (розподіли еліптичності) поляризаційно-неоднорідних мікроскопічних зображень полікристалічних мереж альбуміну плівок плазми крові з визначенням найбільш чутливих для захворювань на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний гепатит статистичних параметрів (статистичні моменти 2-го і 3-го порядків, які характеризують розподіли випадкових значень еліптичності поляризації) мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні можливостей методу картографування розподілів еліптичності поляризації лазерних мікроскопічних зображень полікристалічних плівок плазми крові у диференційній діагностиці різних форм хронічних дифузних захворювань печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ceni E. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism / E. Ceni, T. Mello, A. Galli // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (47). – P. 17756–17772.
2. Oxidative stress, cardioplipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease / G. Paradies, V. Paradies, F. M. Ruggiero [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (39). – P. 14205–14218.
3. Shuliang J. Two-dimensional depth-resolved Mueller matrix of biological tissue measured with double-beam polarization-sensitive optical coherence tomography / J. Shuliang, V. W. Lihong // *Opt. Lett.* – 2002. – Vol. 27. – P. 101–103.
4. Ushenko A. G. Polarization structure of scattering laser fields / A. G. Ushenko // *Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 34, N 4. – P. 1088–1093.
5. Ushenko Yu. O. Phase maps for networks of polycrystalline human bio-

logical liquids: Statistical and fractal analyses / Yu. O. Ushenko, V. V. Istratiy, V. O. Balanets'ka [et al.] // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics&Optoelectronics.* – 2010. – Vol. 13, N 3. – P. 240–247.

6. Wang X. Monte Carlo model and single-scattering approximation of polarized light propagation in turbid media containing glucose / X. Wang, G. Yao, L.-H. Wang // *Appl. Opt.* – 2002. – Vol. 41. – P. 792–801.

REFERENCES

1. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol* 2014; 20 (47): 17756-17772.
2. Paradies G., Paradies V., Ruggiero F.M. et al. Oxidative stress, cardioplipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol* 2014; 20 (39): 14205-14218.
3. Shuliang J., Lihong V.W. Two-dimensional depth-resolved Mueller matrix of biological tissue measured with double-beam polarization-sensitive optical coherence tomography. *Opt. Lett* 2002; 27: 101-103.
4. Ushenko A. G. Polarization structure of scattering laser fields. *Optical Engineering* 1995; 34 (4): 1088-1093.
5. Ushenko Yu.O., Istratiy V.V., Balanets'ka V.O., Kvasniyk D.O., Bachinsky V.T., Olar O.I. Phase maps for networks of polycrystalline human biological liquids: Statistical and fractal analyses. *Semiconductor Physics, Quantum Electronics&Optoelectronics* 2010; 13 (3): 240-247.
6. Wang X. Monte Carlo model and single-scattering approximation of polarized light propagation in turbid media containing glucose. X. Wang, G. Yao, L.-H. Wang. *Appl. Opt* 2002; 41: 792-801.

Надійшла 22.10.2015

Рецензент д-р мед. наук
П. Б. Антоненко



РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ У ПІЗНЬОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.24-002-092:612.015

В. И. Кресюн¹, М. М. Регада-Фурдычко, Л. О. Фурдычко, С. М. Регада
РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗА-
ЩИТЫ В ЛЕГКИХ В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ
И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина
В работе выявлен постепенный рост продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) на фоне депрессии активности ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) АОС в легких на 10 и 18-е сутки разви-
тия экспериментальной пневмонии.

Применение тиотриазолина приводило к снижению уровня метаболитов липопероксидации и росту активности отмеченных ферментов в легких при экспериментальной пневмонии.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тиотриазолин.

UDC 616.24-002-092:612.015

V. Y. Kresyun¹, M. M. Regeda-Furdychko, L. O. Furdychko, S. M. Regeda
THE ROLE OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN
THE LUNGS IN THE LATE PERIOD OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND
CORRECTION OF VIOLATIONS WITH THIOTRIAZOLIN

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The work revealed a gradual increase in lipid peroxidation products (diene conjugates and malon-
dialdehyde) against of enzymes activity depression (superoxide dismutase, catalase, glutathione per-
oxidase and glutathione reductase) in the lungs AOS on 10 day and 18th day of development of experi-
mental pneumonia.

The use of thiotriazolin has led to a decrease in the levels of metabolites of lipid peroxidation and
increased activity of these enzymes in the lung in experimental pneumonia.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazolin.

Вступ

Пневмонія є одним з най-
більш розповсюджених за-
хворювань бронхолегенево-
го апарату і становить від 30
до 40 % від усієї патології ле-
гень. У практичній охороні
здоров'я трапляються випад-
ки як гіпер-, так і гіподіагно-
стики цього захворювання.
Тому неправильна і несвое-
часна діагностика та неадек-
ватна терапія призводять
до розвитку різноманітних
ускладнень (абсцес легень, ди-
хальна недостатність, легене-

ве серце, бронхіальна астма
тощо), які зумовлюють періо-
ди непрацездатності та спри-
чинюють інвалідність і смерт-
ність [1; 2]. У цьому контексті
пневмонія набула не лише
медичного, а й соціально-еко-
номічного значення.

Сьогодні уже відомі етіоло-
гічні чинники цієї патології,
проте остаточно не вивчені
питання, що стосуються ролі
та значення процесів переки-
сного окиснення ліпідів (ПОЛ)
і антиоксидантної системи
(АОС) у патогенезі гострого
запалення легень і вплив на

них препарату тиотриазоліну
[3; 4].

Відомо, що за фізіологічних
умов рівень ПОЛ підтримуєть-
ся завдяки рівновазі про- й
антиоксидантної систем. Ліпо-
пероксидація спричиняє без-
посередній ушкоджувальний
вплив на легеневу тканину,
викликаючи розвиток запаль-
ного процесу.

Метою нашого досліджен-
ня було з'ясувати особливості
порушень процесів ПОЛ і актив-
ності АОС у легенях та їх роль
у патогенезі розвитку експе-
риментальної пневмонії (ЕП) у



пізньому періоді її формування та встановити коригувальний вплив на них тіотриазоліном.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 49 морських свинках — самцях масою 0,18–0,21 кг. Тварини були розділені на чотири групи:

— перша група — інтактні тварини, контроль (15 тварин);

— друга група — морські свинки з пневмонією на 10-ту добу експерименту (12 тварин);

— третя група — морські свинки з ЕП на 18-ту добу експерименту (12 тварин);

— четверта група — тварини з ЕП після лікування тіотриазоліном на 18-ту добу експерименту (10 тварин).

З літератури відомо, що будь-який запальний процес перебігає у вигляді таких стадій: інкубаційний період, продромальний і розпал хвороби (розвиток, розгорнута картина, криза та завершення клінічних проявів) [1; 2]. Отже, пізній період у нашій роботі відповідає розвитку та кризі ЕП.

Тому для інтерпретації одержаних даних та їх подання умовно виділяли два періоди: ранній — морські свинки на 4-ту і 8-му добу розвитку ЕП, пізній період — тварини з ЕП на 10-ту і 18-ту добу.

Експериментальну пневмонію відтворювали за методом В. Н. Шляпникова і співавт. [5].

Згодом морських свинок деканітували під ефірним наркозом на 10-ту та 18-ту добу формування запального процесу в легенях (до та після корекції тіотриазоліном), а також інтактних тварин і брали легені для біохімічних досліджень. Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 10-ї по 18-ту добу експерименту.

Визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) у легенях за методом В. Г. Гаврилова, В. І.

Мішкорудної [6], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейникової [7], активність глутатіонпероксидази (ГПО) — за методом О. Г. Архіпової [8], активність глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [9], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [10], активність каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters [11].

Отримані результати досліджень опрацьовували статистично за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати біохімічних досліджень показали, що на 10-ту добу ЕП відбувалося зростання вмісту ДК на 36,8 % ($p < 0,05$) в легенях щодо контролю, що вказує на посилення процесів ліпопероксидації (рис. 1).

Пізніше, на 18-ту добу цієї експериментальної моделі хвороби, спостерігалось подальше підвищення рівня ДК на 58,65 % ($p < 0,05$) порівняно з першою групою тварин, що свідчить про стимуляцію процесів вільнорадикального окиснення (ВРО).

Визначення іншого маркера ПОЛ — МДА встановило, що на 10-ту добу формування запального процесу в легенях

його зростання відбувається на 39,8 % ($p < 0,05$), а згодом на 18-ту добу експерименту було виявлено подальше підвищення концентрації МДА в легенях на 62,5 % ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних морських свинок (див. рис. 1).

Отже, дослідження первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА) показало їх поступове зростання, яке досягло свого апогея у найпізніший термін (18-та доба) спостереження, що дозволяє констатувати надмірне утворення метаболітів ВРО й активізацію процесів ПОЛ за умов розвитку ЕП.

З літератури відомо, що захист від ушкоджувального впливу активних форм кисню (АФК) забезпечують антиоксидантні ферменти: СОД, каталаза (КТ), ферменти редоксисистеми глутатіону (ГР). У нормі в системі оксиданти-антиоксиданти вони перебувають у рівновазі. Порушення цього балансу в бік оксидантів зумовлює розвиток оксидантного стресу. При цьому спостерігається надлишкова продукція АФК і недостатність антиоксидантного захисту. Неконтрольована генерація АФК та їх похідних спричинює ушкодження білків, нуклеїнових кислот, ферментів, ліпідів, біомембран і призводить до розвитку патологічних процесів [3].

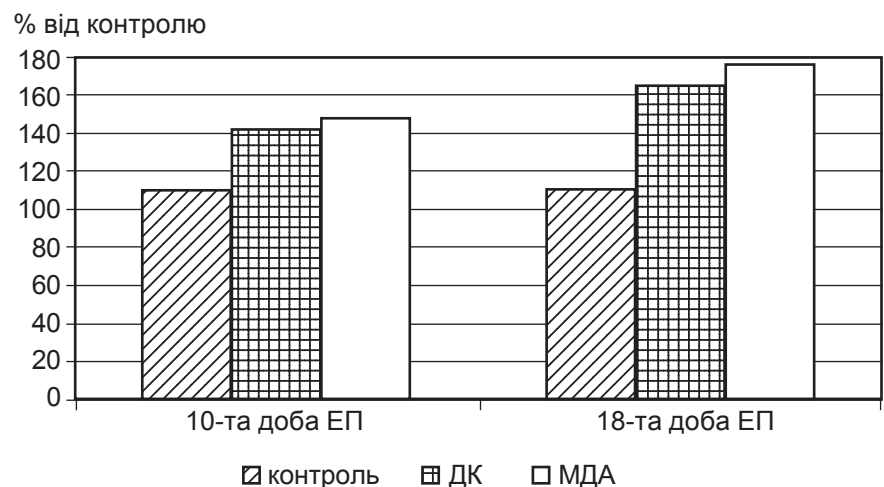


Рис. 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у легенях морських свинок у пізньому періоді експериментальної пневмонії



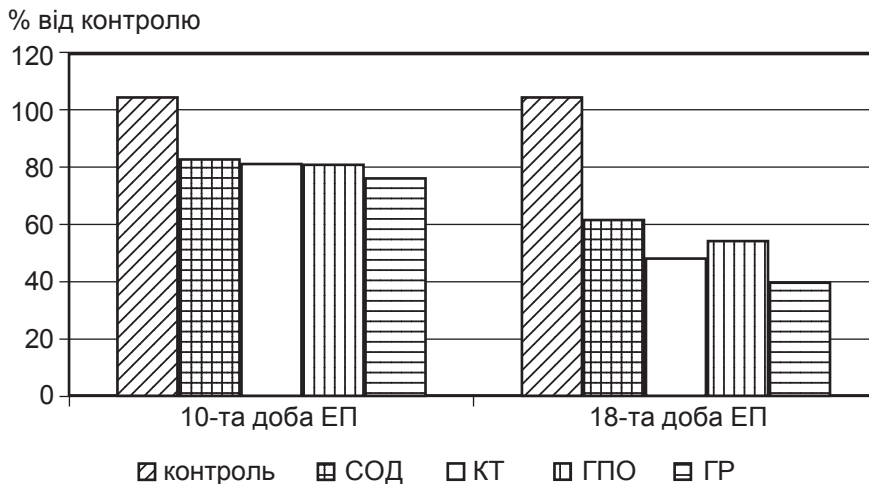


Рис. 2. Активність ферментів антиоксидантної системи в легенях морських свинок у пізньому періоді розвитку експериментальної пневмонії

Нами виявлено, що надмірна активація прооксидантної системи викликала порушення активності ферментів АОС в легенях при ЕП.

Установлено, що активність СОД у легенях була зниженою на 10-ту добу на 19,8 % ($p < 0,05$), а далі на 18-ту добу відбувалося ще більше пригнічення АОС, що проявлялося зменшенням цього ферменту на 38,6 % ($p < 0,05$) щодо контрольної групи (рис. 2).

Важливе значення для характеристики стану АОС має дослідження активності КТ у легенях при ЕП. Виявлено, що на 10-ту добу спостерігалось зниження активності КТ у легенях на 22,8 % ($p < 0,05$), а далі на 18-ту добу було показано, що активність КТ була ще більше зниженою (на 58,6 %; $p < 0,05$) порівняно з першою групою тварин, що вказує на виснаження АОС за умов формування запального процесу в легенях (див. рис. 2).

Відомо, що від активності ГПО залежить і стан загальної АОС. Тому визначення ГПО в легенях мало закономірний характер.

У роботі з'ясовано, що на 10-ту добу відбувалося суттєве зниження активності ГПО на 21,5 % ($p < 0,05$), а згодом на 18-ту добу встановлено, що цей фермент зазнавав ще більшого

зменшення на 53,6 % ($p < 0,05$) порівняно з першою групою морських свинок, що дозволяє стверджувати про виснаження антиоксидантного захисту за умов розвитку ЕП (див. рис. 2).

Важливе значення для характеристики механізмів захисту має дослідження ГР у легенях при ЕП.

Виявлено, що на 10-ту добу активність ГР у легенях знизилася на 25,8 % ($p < 0,05$), а пізніше, на 18-ту добу, зареєстровано ще більше пригнічення цього ензиму — на 69,7 % ($p < 0,05$) щодо інтактної групи тварин, що свідчить про пригнічення АОС при ЕП (див. рис. 1).

Таким чином, за одержаними результатами наших біохімічних досліджень маркерів ПОЛ і АОС у різних групах тварин (контроль, ЕП на 10-ту і 18-ту добу) доведено, що на пізніх етапах розвитку пневмонії відбувалося надмірне виділення метаболітів ВРО на тлі депресії активності ферментів АОС, що вказує на наявність оксидантного стресу та переважання механізмів ушкодження над механізмами захисту.

Одержані дані дозволяють зробити висновок про важливу роль процесів ПОЛ і АОС у патогенезі ЕП та є суттєвим підґрунтям для розробки патогенетичної терапії, зокрема антиоксидантів, за умов роз-

витку запального процесу в легенях.

Використання препарату тіотриазоліну сприяло зниженню вмісту ДК на 23,4 % ($p < 0,05$), МДА на 26,2 % ($p < 0,05$) та зростанню активності КТ на 20,6 % ($p < 0,05$), СОД на 18,5 % ($p < 0,05$), ГПО на 23,7 % ($p < 0,05$) і ГР на 21,5 % ($p < 0,05$) у легенях щодо групи тварин з ЕП на 18-ту добу до лікування, що вказувало на антиоксидантний вплив цього лікарського засобу на порушені метаболічні процеси за умов розвитку запального процесу в легенях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регада М. С. Пневмония : монографія / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко. — Вид. 6-те доп. та перероб. — Львів, 2012. — 162 с.
2. Запалення — типовий патологічний процес / М. С. Регада, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко, М. М. Регада. — Вид. 2-ге, доп. та перероб. — Львів, 2013. — 149 с.
3. Демкович А. Є. Активні форми кисню в механізмах розвитку і перебігу запальних процесів онтогенного походження / А. Є. Демкович // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2012. — № 1 (16). — С. 51–55.
4. Гудима А. А. Дослідження процесів вільнорадикального окислення при гострому ураженні легень / А. А. Гудима // Бюлетень 10-х читань ім. В. В. Підвисоцького. — Одеса, 2011. — С. 42–43.
5. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.
6. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоровье, 1989. — С. 170–171.
7. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
8. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М. : Медицина, 1988. — С. 153.



9. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.

10. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657–660.

11. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45–48.

REFERENCES

1. Regeda M.S., Regeda M.M., Furdychko L.O. *Pnevmoniya. Monografiya, vyd. 6-te dop. ta pererob.* [Pneumonia.] Lviv, 2012. p. 162.

2. Regeda M.S., Boychuk T.M., Bondarenko Yu.I., Regeda M.M. Inflammation is a typical pathological pro-

cess. *vyd. 2-ge dop. Ta pererob.* Lviv, 2013. p. 149.

3. Demkovych A.Ye. Active forms of oxygen in the clinical course of inflammatory processes of odontogenic origin. *Zdobutky klinichnoi i eksperimentalnoi medytsyny* 2012; 1 (16): 51-55.

4. Gudyma A.A. Research of processes of free-radical oxidization in case of acute defeat of lungs. *Bulletenn X chytan im. V. V. Pidvysotskogo.* Odesa, 2011, p. 42-43.

5. Shlyapnikov V.N., Solodova T.L. et al. Experimental models of acute pneumonia, caused by conditionally pathologic bacteria and their associations. *Metod. ukazaniya.* Saratov, 1998. 30 p.

6. Gavrillov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrofotometric determination of hydroperoxidation of lipids in blood plasma. *Laboratornaya diagnostica*

ishemicheskoy bolezni serdtsa. Kyiv, Zdorovyie, 1989, p. 170-171.

7. Korobeynikova E. N. Modification of determination of hydroperoxidation LPO in reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo* 1989; 7: 8-10.

8. Arkhipova O.G. (ed.) Determination of peroxidase activity in blood. *Metody issledovaniya v profpatologii.* Moscow, Meditsina, 1988. 153 p.

9. Moin V.M. Simple and specific method of determination of glutathion peroxidase activity in red blood cells. *Laboratornoe delo* 1986; 12: 724-727.

10. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli. *Biochemie* 1975; 57 (5): 657-660.

11. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett* 1970; 11 (1): 45-48.

Надійшла 19.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф.
Я. В. Рожковський

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. Ю. Анісімов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт, О. Л. Тимчишин

ОЦІНКА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. Ю. Анисимов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт, О. Л. Тымчишин

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе исследованы токсикометрические характеристики цетилпиридиния гексафторосиликата в остром эксперименте при его пероральном введении крысам. Изучение острой токсичности проведено на 48 крысах линии Вистар массой 180–220 г обоего пола. Полученные данные показали, что по вариабельности смертельных доз цетилпиридиния гексафторосиликат можно отнести к соединениям, которые не имеют высокой потенциальной опасности возникновения и развития отравления. С этими данными в полной мере коррелируют и величины суммарного показателя токсичности. Расчетные показатели токсичности и опасности цетилпиридиния гексафторосиликата для человека показывают, что он не представляет собой особой опасности. Об этом свидетельствуют достаточно низкие значения среднесмертельной дозы, абсолютной токсичности, суммарного показателя токсичности и достаточно высокие значения зоны острого токсического действия цетилпиридиния гексафторосиликата при пероральном пути введения.

Ключевые слова: цетилпиридиния гексафторосиликат, острая токсичность, «ониевые» гексафторосиликаты.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan, V. O. Gelmboldt, O. L. Tymchyshyn

EVALUATION OF THE ACUTE TOXICITY OF CETYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. In order to expand the possibilities of using onium hexafluorosilicates as caries-preventive agents we carried out synthesis and studied structure of some properties of biologically active hexafluorosilicates with chlorhexidine, cetylpyridine and guanidine containing cations, which have antibacterial activity. Since the primary task in finding and developing new medicines is the study of the safety of biologically active substances in terms of its single or multiple injection, so the aim of this research was to study the characteristics of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicometry under acute experiment during its oral administration to rats.

Methods. The study of acute toxicity of cetylpyridinium hexafluorosilicate was conducted on 48 Wistar rats weighing 180–220 g for both sexes. The main criterion for quantitative characteristics of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicity was LD_{50} , which was determined using the method of least squares. In addition to comprehensive toxicometry estimation there were calculated the following indicators: $1/LD_{50}$ — absolute toxicity, LD_{84}/LD_{16} — lethal dose range (zone of acute toxic effects), $1/(LD_{50}-S)$ — the total index of toxicity and S — function of the angle of inclination (lethal doses variability). Extrapolation of toxicometry options per person was carried out using constant biological activity. Statistical analysis of the results was carried out using the program "StatPlus 2009" (the company Analyst-Soft, USA, 2009).

Results. The results of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicity under acute experiments show that cetylpyridinium hexafluorosilicate through the oral route of administration is referred to the class III toxicity (moderately toxic compounds). According to variability of lethal doses, cetylpyridinium hexafluorosilicate is referred to compounds having no high potential risk of poisoning and development. The estimated rates of toxicity and hazard of cetylpyridinium hexafluorosilicate show that it does not represent a special hazard to humans. These are relatively low medium lethal dose of absolute toxicity, total toxicity index and high indexes of acute toxic effects zone of cetylpyridinium hexafluorosilicate under the oral route of administration.

Conclusions. Thus, our results prove that cetylpyridinium hexafluorosilicate is a new derivative in the series of "onium" hexafluorosilicates — cetylpyridinium hexafluorosilicate under the oral route of administration is referred to the toxicity class III (moderately toxic compounds).

Key words: cetylpyridinium hexafluorosilicate, acute toxicity, "onium" hexafluorosilicates.



Вступ

Відомо, що карієс належить до найбільш розповсюджених захворювань, а для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань [1]. Останніми роками було показано, що гексафторосилікат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ має низку переваг перед традиційними засобами фторидної терапії карієсу, але слабку бактерицидну активність [2–6]. З метою розширення можливостей використання «онієвих» гексафторосилікатів як карієспротекторних агентів нами був здійснений синтез, вивчена будова і деякі властивості гексафторосилікатів з біологічно активними катіонами хлоргексидину, полігексаметиленгуанідинію і цетилпіридинію [7; 8], що характеризуються антибактеріальною активністю. Серед сполук, що вивчаються, лідером виявився гексафторосилікат цетилпіридинію, що демонструє найвищі показники карієспротекторної активності [9]. Оскільки первинним завданням при пошуку та створенні нових лікарських засобів є вивчення нешкідливості самої біологічно активної речовини в умовах її одно- або багаторазового введення в організм [10], а у стоматологічній практиці цей шлях пероральний, то **метою** даного дослідження стало вивчення токсикометричних характеристик цетилпіридинію гексафторосилікату в гострому експерименті при його пероральному введенні щурам.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату проведено на 48 щурах лінії Вістар масою 180–220 г обох статей. Експериментальні дослідження виконані на тваринах, розведених у віварії ОНМедУ МОЗ України. Тварин утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при

доступі до води та їжі *ad libitum*. Досліди проводилися відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [10], загальних етичних принципів експериментів на тваринах (ухвалено Першим національним конгресом з біоетики 20 вересня 2001 р., Київ, Україна).

Експеримент було організовано у два етапи: 1-й етап — «пристрілювальна» серія; 2-й етап — основна серія, де тварини були розділені на окремі групи ($n=6$). Для дослідження нешкідливості водний розчин цетилпіридинію гексафторосилікату вводили одноразово перорально (п/о) з дотриманням правил залежності його об'єму від шляху введення. Розчин цетилпіридинію гексафторосилікату вводили за допомогою спеціальної голки-насадки з оливою.

Основним критерієм кількісної характеристики токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату була LD_{50} , яка визначалася з використанням методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В. В. Прозоровським [11]. Крім того, для всебічної токсикометричної оцінки БАР були розраховані такі показники небезпеки: $1/\text{LD}_{50}$ — обернена величина середньосмертельної дози (абсолютна токсичність), $\text{LD}_{84}/\text{LD}_{16}$ — діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(\text{LD}_{50} - S)$ — сумарний показник токсичності та S-функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) за формулою:

$$S = (\text{LD}_{84}/\text{LD}_{50} + \text{LD}_{50}/\text{LD}_{16}) / 2.$$

Екстраполяцію токсикометричних параметрів на людину здійснювали методом [12] з використанням констант біологічної активності. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми "StatPlus 2009" (компанія AnalystSoft, США, 2009).

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення летального ефекту у 100 % випадків або його відсутності спочатку було проведено орієнтовну «пристрілювальну» серію дослідів при однократному введенні цетилпіридинію гексафторосилікату різними дозами. За результатами «пристрілювальної» серії досліджень був зроблений висновок про нижні (0 % летальності) та верхні (100 % летальності) межі, у яких знаходиться LD_{50} . Вони становили 150–250 мг/кг.

Після «пристрілювальної» серії дослідів був проведений другий етап експерименту з визначенням гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів при п/о шляху його введення. Залежність загибелі тварин від дози цетилпіридинію гексафторосилікату відображено на рис. 1, а токсикометричні показники — у табл. 1.

Аналізуючи результати з вивчення токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів в умовах гострого експерименту, відповідно до класифікації К. К. Сидорова [13], мож-

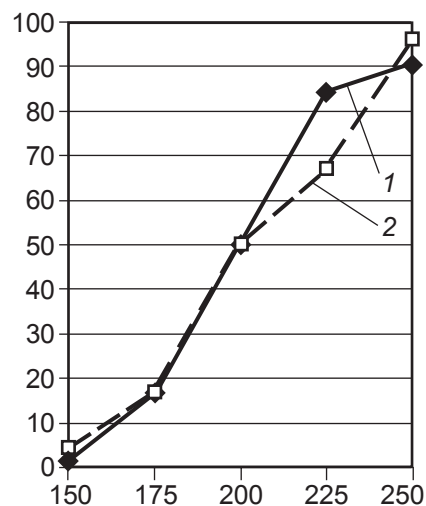


Рис. 1. Залежність між випробуваними дозами цетилпіридинію гексафторосилікату і летальним ефектом у щурів при пероральному введенні: 1 — пряма регресія; 2 — експериментальні точки



Таблиця 1

Гостра токсичність цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів залежно від дози при пероральному шляху його введення, мг/кг

Показник	Параметри
ЛД ₅₀	204,43
Стандартна похибка ЛД ₅₀	10,51
Нижня межа ЛД ₅₀	182,27
Верхня межа ЛД ₅₀	226,60
ЛД ₁₀	164,03
ЛД ₁₆	172,91
ЛД ₈₄	235,93
ЛД ₁₀₀	251,71
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,0048
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,36
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,17
Сумарний показник токсичності	0,0049

Примітка. У табл. 1, 2: $p < 0,05$.

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату для людини, мг/кг

Показник	Параметри
ЛД ₅₀	48,67
Стандартна похибка ЛД ₅₀	2,50
Нижня межа ЛД ₅₀	43,40
Верхня межа ЛД ₅₀	53,95
ЛД ₁₀	39,05
ЛД ₁₆	41,17
ЛД ₈₄	56,17
ЛД ₁₀₀	59,93
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,021
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,36
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,17
Сумарний показник токсичності	0,0012

на констатувати, що цетилпіридинію гексафторосилікат при п/о шляху введення належить до III класу токсичності (помірно токсичні сполуки).

За варіабельністю смертельних доз (функція кута нахилу, див. табл. 1) цетилпіридинію гексафторосилікат можна зарахувати до сполук, які не становлять високої потенційної небезпеки виникнення та

розвитку отруєння. З цими даними цілковито корелюють і величини сумарного показника токсичності.

Екстраполяція на людей параметрів гострої токсичності, одержаних на тваринах, представлена у табл. 2. Розрахункові показники токсичності та небезпеки цетилпіридинію гексафторосилікату показують, що він не становить особливої

небезпеки і для людини. Про це свідчать досить низькі значення середньосмертельної дози, абсолютної токсичності, сумарного показника токсичності та достатньо високі показники зони гострої токсичної дії цетилпіридинію гексафторосилікату при п/о шляху введення.

Висновки

Отримані нами результати вивчення нешкідливості цетилпіридинію гексафторосилікату на щурах свідчать про таке:

1. Нове похідне в ряду «онієвих» гексафторосилікатів — цетилпіридинію гексафторосилікат при пероральному шляху введення належить до III класу токсичності (помірно токсичні сполуки).

2. Достатньо низька токсичність цетилпіридинію гексафторосилікату підтверджує перспективність його скринінгового дослідження як потенційного лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты)* / Л. Ю. Лошакова, В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.]. — Кемерово: КемГМА, 2007. — 179 с.

2. *Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion* / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 192–198.

3. *Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries* / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 31–34.

4. *Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth* / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, № 3. — P. 267–272.

5. *Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel* / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // *J. Oral Science.* — 2013. — Vol. 55, № 2. — P. 115–121.

6. *Suge T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel* / T. Suge, T. Matsuo // *Key.*



Eng. Mater. – 2013. – Vol. 529/530. – P. 526–530.

7. Gelmboldt V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // *News of Pharmacy*. – 2014. – № 3 (79). – P. 42–45.

8. Gelmboldt V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 513–521.

9. Оценка кариеспрофилактической эффективности «ониевых» гексафторосиликатов в эксперименте / В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 2. – С. 10–13.

10. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. чл.-корр. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.

11. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // *Фармакология и токсикология*. – 1962. – Т. 23, № 1. – С. 115–120.

12. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Журнал АН СССР*. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

13. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К. К. Сидоров. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.

REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselyov G.F., Chernov S.V., Pylkov A.I., Troitska T.S. The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects). Kemerovo, KemGMA, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24 (2): 192–198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25 (1): 31–34.

4. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F.R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science.* 2012; 54 (3): 267–272.

5. Hosoya Y., Tadokoro K., Otani H., Hidaka K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel. *J. Oral Science.* 2013; 55 (2): 115–121.

6. Suge T., Matsuo T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel. *Key. Eng. Mater.* 2013; 529–530: 526–530.

7. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent. *Am. J. PharmTech. Res.* 2014; 4 (6): 513–521.

8. Gelmboldt V.O., Prodan O.V., Anisimov V.Yu. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations. *News of Pharmacy* 2014; 3 (79): 42–45.

9. Lepskiy V.V., Anisimov V.Y., Prodan O.V., Gelmboldt V.O. Experimental evaluation of caries preventive efficiency “onium” hexafluorosilicates. *Visnyk stomatologiy.* 2015; 2: 10–13.

10. Stefanov A.V. (ed.) *Preclinical studies of drugs: Guidelines*. Kyiv, Avitsenna, 2002. 567 p.

11. Prozorovsky V. B. Using the method of least squares for probit-analysis of mortality curves. *Pharmakologiya i Toksikologiya.* 1962; 23 (1): 115–120.

12. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dosing agents for mammalian constant biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 247 (6): 1513–1516.

13. Sidorov K. Toxicology of new industrial chemicals. Moscow, Medicine, 1973. 47 p.

Надійшла 12.10.2015

Рецензент д-р мед. наук

П. Б. Антоненко

УДК 616-056.257-089+615.874.2+615.241.24+577.125:57.044

А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ЛІКУВАЛЬНОГО ВПЛИВУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ШЛЯХОМ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ОЖИРІННЯ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 616-056.257-089+615.874.2+615.241.24+577.125:57.044

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУТЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью работы было исследование механизмов терапевтического воздействия препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору CB-1 типа при экспериментальном метаболическом синдроме.

Использовали золотистых сирийских хомячков-самцов, у которых определяли маркеры углеводного, липидного видов обмена и содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. Содержание животных на высококалорийной диете сопровождалось развитием синдрома иммунорезис-



тентности, формуванням атерогенної дисліпидемії і гіперурикемії. Применение досліджуваного препарату в значительній ступені нивелювало розвиток патологічних змін метаболізму, що було обумовлено нормалізацією поведінки та метаболічної активності жирової тканини.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, гіперурикемія, атерогенна дисліпидемія.

UDC 616-056.257-089+615.874.2+615.241.24+577.125:57.044

A. L. Zagayko, T. O. Briukhanova

EXPERIMENTAL STUDY OF THERAPEUTIC ACTION ON METABOLIC SYNDROMES PATHOGENETIC COMPONENTS BY OBESITY PHARMACOLOGICAL CORRECTON

The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Nowadays obesity is one of the most significant problems of today health system. According to the data of the World Health Organization, the number of patients with excessive weight will be doubled by the year of 2025. This abnormality has strong correlation with the insulin resistance, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, diabetes mellitus etc. One of the ways to treat obesity is the effect on the endocannabinoid system. The **aim** of this work was the study of therapeutic influence mechanisms by the affinity-purified antibodies to the endocannabinoid receptor CB-1 type on the model of experimental MS in Syrian Golden hamsters.

Materials and methods. In the experiment there were used the males of Syrian Golden hamsters modulated the experimental metabolic syndrome.

Results and discussion. Animals keeping on a high calorie diet had development of insulin resistance syndrome, the formation of atherogenic dyslipidemia and hyperuricemia. Hyperglycaemia and hyperinsulinemia occurred, index HOMA-IR increased 1.77 times. Concentration of FFA increased 3.42 times. Under this conditions the level of TAG and apoB-LP increased rapidly while HDL decreased significantly. This confirmed the formation of atherogenic dyslipidemia. Hyperuricemia was realized by several mechanisms: hyperinsulinemia led to increased urates reabsorption and reduced levels of adiponectin, which negatively correlated with the level of uric acid. Administration of developed medicine led to normalization of the above mentioned parameters. It was determined by normalization of eating behavior and the metabolic activity of adipose tissue. Hypouricemic effect probably caused by positively influence on adiponectine level by affecting the endocannabinoid system.

Key words: metabolic syndrome, obesity, hyperuricemia, atherogenic dyslipidemia.

Вступ

Проблема ожиріння на сучасному етапі має чималу соціальну значущість у суспільстві, що зумовлено надзвичайно високими темпами поширення цього захворювання. Відповідно до даних ВООЗ, до 2025 р. кількість хворих з надмірною масою збільшиться удвічі, набуваючи масштабів неінфекційної епідемії [3]. Ситуація, що склалася, закономірно тягне за собою зростання кількості серцево-судинних захворювань, що були і залишаються найбільш поширеними причинами смертності в індустріально розвинених країнах [14; 15]. Крім кардіоваскулярних ускладнень, ожиріння є предиктором розвитку деяких захворювань: метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету 2 типу, онкопатологій, порушень з боку травної та репродуктивної систем, уражень опорно-рухової системи та ін., що значно знижують якість життя і призводять до втрати працездатності, інвалідизації тощо. Середня

тривалість життя у пацієнтів з ожирінням на 8–10 років менша, ніж у осіб з нормальною масою тіла. Згідно з епідеміологічними даними, від захворювань, асоційованих з ожирінням, щороку у світі вмирають близько 2,5 млн людей. При цьому зазначені дані не мають тенденції до зниження [6; 7].

Серед засобів для фармакологічної корекції ожиріння виділяють препарати центрального та периферичного механізмів дії [4]. Фармакодинаміка препаратів першої групи базується на корекції апетиту та регуляції термогенезу шляхом впливу на норадренергічні (фентермін), серотонінергічні (фенфлюрамін) та дофамінергічні (екопіпам) механізми або їх комбінація (сIBUTРАМІН). До анорексигенних препаратів центральної дії належать також ліганди ендоканабіноїдних рецепторів (рИМОНАБАНТ) й афінно очищені антитіла до зазначеного типу рецепторів («ДІЄТРЕССА»). Лікарські засоби, які діють на рівні периферичних ме-

ханізмів, включають інгібітори шлунково-кишкових і панкреатичних ліпаз (орлістат), амілази (акарбоза), що порушують всмоктування жирів і вуглеводів, і препарати на рослинній основі (СТИФІМОЛ, ЦЕФАМАДАР тощо).

Варто зазначити, що асортимент анорексигенних препаратів центральної дії останніми роками зазнав суттєвих змін, зумовлених, насамперед, виявленням тяжких побічних реакцій на фоні їх застосування [21]. Фентермін і фенфлюрамін були заборонені ще у 1980-х рр. минулого століття внаслідок серйозних побічних реакцій зі сторони серцево-судинної системи, які опосередковувались активуючим впливом препаратів на симпатичну нервову систему. У 2009 р. з фармацевтичного ринку був відкликаний рИМОНАБАНТ унаслідок розвитку на тлі терапії депресивних розладів, тривожності та нудоти [1]. До 2012 р. в Україні застосовувався сIBUTРАМІН, який за механізмом дії являє собою інгібітор зворот-



ного захоплення норадреналіну та серотоніну. Проте, незважаючи на доволі високу терапевтичну ефективність, препарат був заборонений на території України внаслідок розвитку кардіоваскулярних ускладнень, які, за результатами наших попередніх досліджень, що узгоджуються з даними літератури, пов'язані з розвитком і прогресуванням дисфункції ендотелію на фоні лікування. Слід зазначити, що сибутрамін дозволений для застосування у Росії, Білорусі та деяких інших країнах, де він включений до схем фармакотерапії ожиріння [21].

Серед препаратів центральної дії дозволеним до застосування є «Дієтесса» — афінно очищені антитіла до ендоканабіноїдного рецептора 1-го типу (CB-1). Фармакодинаміка препарату базується на сенсibiliзації вказаного типу рецепторів, що знижує активуючий вплив ендогенних канабіноїдів та їх похідних на CB-1. Останнє супроводжується модулюючим впливом на харчову поведінку й енергетичний обмін.

Ендоканабіноїдна система (ЕКС) при стимуляції канабіноїдних рецепторів 1-го та 2-го типів (CB-1 та CB-2 відповідно) збільшує апетит і споживання їжі та регулює масу тіла [8]. У низці досліджень було показано, що активація саме рецепторів CB-1 призводить до порушення енергетичного балансу та зростання маси тіла шляхом інтенсифікації процесів ліпогенезу у жировій тканині та змін харчової поведінки (збільшення апетиту) [9–11]. Порушення регуляції ЕКС спричинює її гіперактивацію у периферичних тканинах, зокрема, в абдомінальній жировій тканині, що супроводжується формуванням абдомінально-вісцерального типу ожиріння, який є фактором високого кардіометаболічного ризику [13]. Зважаючи на визначну роль ЕКС у формуванні ожиріння та су-

провідних патологій, у тому числі МС, становило інтерес дослідити доцільність застосування препарату на основі очищених антитіл до CB-1 за умов експериментального МС шляхом вивчення механізмів його терапевтичного впливу на окремі ланки патогенезу.

Матеріали та методи дослідження

Як експериментальних тварин у роботі використовували золотистих сирійських хом'ячків віком 4 міс. Дослідження проводилися на базі віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували при температурі (22 ± 1) °С, вологості 50–60 %, у кімнаті зі зміною світлових режимів «день-ніч». Хом'ячки були розділені на 3 дослідні групи (по 10 тварин у кожній) залежно від мети експерименту:

— інтактний контроль (ІК) — здорові тварини, що утримувалися на стандартному харчовому раціоні віварію;

— модельна патологія (МП) — тварини, які протягом 5 тиж. утримувалися на дієті, що містила 29 % жиру, переважно насичені ліпіди, з додаванням фруктози (1 г на добу на 100 г маси тіла);

— тварини, яким на фоні застосування висококалорійної дієти щодня протягом 3 тиж. вводили внутрішньошлунково препарат «Дієтесса» у ефективній терапевтичній дозі (з урахуванням коефіцієнта видової стійкості).

Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджені з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Етичним кодексом Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964).

Вплив досліджуваного препарату на перебіг експериментального метаболічного синдрому оцінювали за динамікою таких показників: глюкоза (визначали глюкозооксидазним методом, за допомогою глюкометра LifeScan, Johnson&Johnson, США), імунореактивний інсулін — IPI (методом радіоімунологічного аналізу *in vitro*, набір реактивів «рио-ИНС-ПГ-125I», Білорусь), показник інсулінорезистентності — НОМА-IR (за допомогою алгоритму Homeostasis Model Assessment), триацилглицероли — ТАГ (набір реактивів KONE, Фінляндія), ароВ-ліпопротеїни — ароВ-ЛП (турбідиметричним методом), ліпопротеїни високої густини — ЛПВГ (турбідиметричним методом), сечова кислота — СК та вільні жирні кислоти — ВЖК (набір реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна), які визначали у сироватці крові тварин.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoftInc., США, версія 6.0). Значущість міжгрупових відмінностей оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Тварини, що отримували висококалорійну дієту, характеризувалися розвитком порушень вуглеводного та ліпідного обміну, що підтверджувалося динамікою відповідних показників (табл. 1 і 2).

У хом'ячків з МП спостерігалось майже двократне підвищення рівня глюкози в крові на тлі достовірного зростання (в 1,57 разу) концентрації IPI, що свідчило про формування синдрому IP, який є ключовою патогенетичною ланкою МС. Підтвердженням було збільшення в 1,77 разу індексу НОМА-IR, який є об'єктивним маркером виразності IP (див. табл. 1). Зазначені патологічні зміни показників глікемії



Таблиця 1

Вплив антитіл до ендоканабіноїного рецептора СВ-1 на показники вуглеводного обміну та вмісту сечової кислоти за експериментального метаболічного синдрому у хом'ячків-самців, n=10

Показник	ІК	МП	«Дієстресса»
Глюкоза, ммоль/л	5,500±0,350	10,100±0,390*	6,550±0,300**
ІРІ, пмоль/л	88,750±1,750	139,340±2,345*	107,120±1,130**
ІР (НОМА-ІР)	1,68	2,98	2,11
Сечова кислота, мг/дл	48,44±1,10	102,05±2,40*	52,44±1,80**

Примітка. У табл. 1 і 2 зміни достовірні: * — щодо показників інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** — щодо показників контрольної патології ($p \leq 0,05$); n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Вплив антитіл до ендоканабіноїдного рецептора СВ-1 на показники ліпідного обміну за експериментального метаболічного синдрому у хом'ячків-самців, n=10

Показник	ІК	МП	«Дієстресса»
ВЖК, ммоль/л	0,415±0,017	1,423±0,022*	0,730±0,051**
ЛПВГ, мг/мл	1,15±0,02	0,94±0,06*	1,09±0,07**
ароВ-ЛП, мг/мл	4,68±0,07	6,89±0,14*	5,17±0,09**
ТАГ, ммоль/л	1,765±0,012	3,420±0,205*	2,118±0,022**

були зумовлені активацією ліполітичних процесів й активним вивільненням ВЖК (у тварин групи МП цей показник збільшувався у 3,42 разу), насамперед, внаслідок зниження антиліполітичної дії інсуліну.

Масивне вивільнення з жирової тканини ВЖК призводить до реалізації ліпотоксичної дії, що, у свою чергу, поглиблює та обтяжує прогресування гіперглікемії [19]. Збільшення концентрації ВЖК є пусковим механізмом формування атерогенної дисліпідемії, розвиток якої є характерним для МС. Вищі жирні кислоти використовуються у печінці для ресинтезу ТАГ [18], що спричинювало гіпертріацилгліцеролемію, що спостерігалось за умов наших експериментів (див. табл. 2).

Зростання вмісту ТАГ було предиктором збільшення продукції ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛДНГ) у печінці, які у кров'яному руслі перетворюються на ліпопротеїни низької густини (ЛНГ) [18]. Ми спостерігали достовірно (у 1,47 разу) збільшення вмісту апоВ-ЛП (сума ЛДНГ і ЛНГ) при одночасному вірогідному зменшенні

ЛПВГ, що підтверджувало атерогенний характер порушень ліпідного обміну (див. табл. 2).

Гіперурикемія (ГУ), що реєструвалася за умов наших експериментів (див. табл. 1), реалізовувалася, імовірно, за допомогою кількох механізмів. З одного боку, гіперінсулінемія зумовлювала посилену реабсорбцію уратів і зниження кліренсу СК у проксимальних канальцях нирок. Останнє розглядається деякими авторами як основна причина формування неконтрольованої подагри й артеріальної гіпертензії у пацієнтів з МС та ІР. З другого боку, обмін СК тісно пов'язаний з розвитком ожиріння (ксантиноксидаза є ключовим ферментом обміну пуринів і фактором диференціації адипоцитів), яке є тригерним фактором МС [20]. Крім того, вміст СК обернено корелює з концентрацією адипонектину [5; 12]. Як відомо, за умов МС та ожиріння відбувається порушення метаболічної активності жирової тканини, що супроводжується зниженням продукції адипонектину [16].

Застосування препарату на основі афінно очищених анти-

тіл значно зменшувало прояви експериментальної патології, що проявлялося нормалізацією показників вуглеводного та ліпідного обміну та вмісту СК. Реалізація терапевтичного ефекту зумовлена впливом на ЕКС і сенсibiliзацією СВ-1 рецепторів. Відповідно зменшення стимулювального впливу ендоканабіноїдів вельми усувало патологічні зміни харчової поведінки, що відмічалось у тварин з експериментальним МС, і опосередковувало розвиток порушень різних метаболічних ланок. Показники вуглеводного обміну — рівень глюкози та ІРІ достовірно не відрізнялися від показників у здорових тварин. Індекс НОМА-ІР був нижчим у 1,41 разу порівняно з тваринами групи МП.

Зважаючи на те, що препарат перешкоджав формуванню стану ІР, зберігався антиліполітичний вплив інсуліну на жирову тканину, що, у свою чергу, перешкоджало інтенсивному вивільненню ВЖК, рівень яких був практично у два рази нижчим, ніж у нелікованих тварин. Закономірно, вміст ТАГ, апоВ-ЛП та ЛПВГ також нормалізувався, що свідчило про реалізацію лікувального впливу «Дієстресси» на моделі експериментального МС.

Слід відмітити, що досліджуваний препарат нормалізував вміст СК у сироватці крові практично до рівня здорових тварин. Такий виразний ефект щодо усунення ГУ на тлі висококалорійної дієти можна пояснити позитивним впливом лікарського засобу на основі антитіл до СВ-1 на вміст адипонектину, концентрація якого корелює з вмістом СК. Нормалізація метаболічної активності жирової тканини шляхом впливу на ЕКС опосередковувало зростання показника адипонектину, що узгоджується з даними літератури [2; 17]. Крім того, опосередковано зниження вмісту СК було наслідком усунення проявів ІР. Нівелюван-



ня гіперінсулінемії супроводжувалося нормалізацією кліренсу СК у нирках. Не виключений вплив препарату безпосередньо на транспортери СК у нирках (URAT1 або SLC2A9), від активності яких безпосередньо залежить швидкість екскреції СК.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Утримання тварин на дієті, збагаченій джерелами енергії, протягом 5 тиж. призводить до формування патологічних змін різних метаболічних ланок, що характерні для МС: гіперглікемії, гіперінсулінемії, атерогенної дисліпідемії та ГУ.

2. Експериментально доведено, що застосування анорексигенного препарату центральної дії на основі афінно очищених антитіл до ендоканабіноїдного рецептора CB-1 має лікувальний ефект на різні складові патогенезу МС. Комплексний вплив на ЕКС супроводжується нормалізацією глікемічного профілю та обміну ліпідів. Препарат виявляє виразний позитивний вплив на вміст СК у сироватці крові. Останнє, імовірно, є результатом підвищення концентрації адипонектину, що пов'язано з нормалізацією метаболічної активності жирової тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Backhouse K. Fatty acid flux and oxidation are increased by rimonabant in obese women / K. Backhouse // *Metabolism*. – 2012. – № 9 (61). – P. 1220–1223.

2. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome / B. Laura, S. Doaty, J. D. Katz, M. T. Velasquez // *ISRN Rheumatology*. – 2014. – № 4 (52). – P. 1–7.

3. Chang Y. H. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review / Y. H. Chang // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2011. – № 6 (27). – P. 515–527.

4. Dichi I. Metabolic syndrome: new targets for an old problem. Expert opinion on therapeutic targets / I. Dichi,

A. N. C. Simão. – 2012. – № 2 (16). – P. 147–150.

5. Cohen Eytan Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: Lessons from a Large Cohort from Israel / Eytan Cohen, Ilan Krause, Abigail Fraser // *IMAJ*. – 2012. – № 14. – P. 676–680.

6. Gallagher E. J. The metabolic syndrome — from insulin resistance to obesity and diabetes / E. J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // *Medical Clinics of North America*. – 2011. – № 5 (95). – P. 855–873.

7. Ginsberg H. N. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / H. N. Ginsberg, P. R. MacCallum // *Journal of the cardiometabolic syndrome*. – 2009. – № 2 (4). – P. 113–119.

8. Hillard C. J. Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease / C. J. Hillard // *Endocannabinoids*. Springer International Publishing. – 2015. – № 4. – P. 317–339.

9. Kheifets I. A. Experimental Study of the Effects of Dietressa, a New Weight-Reducing Drug / I. A. Kheifets // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2012. – № 3 (152). – P. 321–324.

10. Mechoulam R. The endocannabinoid system and the brain / R. Mechoulam, L. A. Parker // *Annual review of psychology*. – 2013. – № 64. – P. 21–47.

11. Miguel-Yanes J. M. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease / J. M. Miguel-Yanes // *Obesity*. – 2011. – № 10 (19). – P. 2031–2037.

12. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome / Otsuki Michio, Kitamura Tetsuhiro, Goya Kayoko [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2011. – № 5 (58). – P. 363–367.

13. Pertwee R. G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities Philosophical Transactions of the Royal Society B / R. G. Pertwee // *Biological Sciences*. – 2012. – № 367 (1607). – P. 3353–3363.

14. Reaven G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *Medical Clinics of North America*. – 2011. – № 5 (95). – P. 875–892.

15. Salazar M. R. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk / M. R. Salazar // *Diabetes and Vascular Disease Re-*

search. – 2011. – № 2 (8). – P. 109–116.

16. Ziemke F. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research / F. Ziemke, C. S. Mantzoros // *The American journal of clinical nutrition*. – 2010. – № 1 (91). – P. 258S–261S.

17. Бабак О. Я. Применение нового препарата, воздействующего на эндоканнабиноидную систему, при лечении коморбидной гастроэнтерологической патологии / О. Я. Бабак // *Міжнародний медичний журнал*. – 2014. – № 2 (20). – С. 33–37.

18. Зміни метаболізму ліпідів у печінці сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко, Н. С. Красова // *Медична хімія*. – 2005. – Т. 3, № 7. – С. 11–16.

19. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010. – № 1 (20). – С. 4–13.

20. Польская И. И. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома / И. И. Польская, И. М. Марусенко // *Современная ревматология*. – 2011. – № 2. – С. 20–26.

21. Тишковский С. В. Современные подходы к лечению ожирения / С. В. Тишковский, Л. В. Никонова, И. П. Дорошкевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 2 (50). – С. 45–57.

REFERENCES

1. Backhouse K. Fatty acid flux and oxidation are increased by rimonabant in obese women *Metabolism* 2012; 9 (61): 1220-1223.

2. Laura B., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. *ISRN Rheumatology* 2014; 4 (52): 1-7.

3. Chang Y.H. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011; 6 (27): 515-527.

4. Dichi I., Simão A.N.C. Metabolic syndrome: new targets for an old problem. *Expert opinion on therapeutic targets* 2012; 2 (16): 147-150.

5. Cohen E., Krause I., Fraser A., Goldberg E., Garty M. Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: Lessons from a Large Cohort from Israel. *IMAJ* 2012; 14: 676-680.

6. Gallagher E.J., LeRoith D., Karnieli E. The metabolic syndrome — from



insulin resistance to obesity and diabetes. *Medical Clinics of North America* 2011; 5 (95): 855-873.

7. Ginsberg H.N., MacCallum P.R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2009; 2 (4): 113-119.

8. Hillard C.J. Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease. *Endocannabinoids. Springer International Publishing* 2015; 4: 317-339.

9. Kheifets I.A. Experimental Study of the Effects of Dietressa, a New Weight-Reducing Drug. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2012; 3 (152): 321-324.

10. Mechoulam R., Parker L.A. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology* 2013; 64: 21-47.

11. Miguel-Yanes J.M. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity* 2011; 10 (19): 2031-2037.

12. Otsuki Michio, Kitamura Tetsuhiro, Goya Kayoko, Saito Hiroshi, Mukai Mikio, Kasayama Soji, Shimomura Ichihiro, Koga Masafumi. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2011; 5 (58): 363-367.

13. Pertwee R.G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2012; 367 (1607): 3353-3363.

14. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America* 2011; 5 (95): 875-892.

15. Salazar M.R. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2011; 2 (8): 109-116.

16. Ziemke F., Mantzoros C.S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 1 (91): 258S-261S.

17. Babak O.Ya. Application of the new preparation, affecting the endocannabinoid system with treatment of comorbid gastroenterologic pathology. *Mizhnarodnyy medychynnyy zhurnal*, 2014; 2 (20): 33-37.

18. Zagayko A.L., Voronina L.M., Strelchenko K.B., Krasova N.S. Changes of metabolism of lipids in the liver of syrian hamsters with the experimental metabolic syndrome. *Med. khimiya* 2005; 3 (7): 11-16.

19. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoxicity and metabolic violations in case of obesity. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2010; 1 (20): 4-13.

20. Polskaya I.I., Marusenko I.M. Study of interaction of gout and metabolic syndrome. *Sovremennaya revmatologiya* 2011; 2: 20-26.

21. Tishkovskiy S.V., Nikonova L.V., Doroshkevich I.P. Modern approaches to the medical treatment of obesity. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2015; 2 (50): 45-57.

Надійшла 16.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко

УДК 615.014:001.4

Л. М. Унгурян¹, Б. П. Громовик, А. В. Горілик ТЕРМІНОЛОГІЧНА СУТНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 615.014:001.4

Л. М. Унгурян¹, Б. П. Громовик, А. В. Горілик

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Детально изучено 49 трактовок термина «фармацевтическая помощь», выявленных в 44 источниках научной литературы. При анализе их сущности установлено, что в 40,8 % терминов предоставитель фармацевтической помощи не уточнен, а в 14,3 % — отсутствуют ее получатели. Предметом фармацевтической помощи в 22,4 % определений не были лекарственные средства, изделия медицинского назначения, фармакотерапия и проблемы, связанные с лекарствами. Не содержали ожидаемых результатов фармацевтической помощи 55,1 % трактовок. Учитывая указанное, предложено собственное определение фармацевтической помощи.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь (опека), терминология.

UDC 615.014:001.4

L. M. Unhurian¹, B. P. Hromovyk, A. V. Horilyk

TERMINOLOGY ESSENCE OF PHARMACEUTICAL CARE

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. As a result of detailed study of the 44 sources of scientific literature 49 interpretations of the term “pharmaceutical care” (PC) were revealed.

Materials and methods. All sources were found in Google Scholar with search term “PC”, “term” and “definition” in English, Ukrainian and Russian.



Results of the research. During studying their essence it was found that the PC provider is specified in 29 (59.2%) of them. Particularly pharmacist as PC provider is mentioned in 18 (36.7%) cases. In 5 (10.2%) or terms a practitioner is defined as PC provider practicing. In other (40.8%) definitions PC provider is not specified. As for the recipient of PC, the 35 (71.4%) definitions are concerning to the patient (patient); 4 interpretations (8.2%) — a sick man, 2 (4.1%) — of people and individuals, and on 1 (2.0%) — the patient and society or pharmacy visitor. In 7 (14.3%) cases recipients of PC were not defined. Subjects of PC are considered as: medicines — 18 definitions (36.7%); medicines and medical devices — 2 (4.1%); pharmacotherapy — 17 (34.7%); drug-related problems — 1 (2.0%); communication process — 5 (10, 2%); professional care — 3 (6.1%); all activity of pharmacist — 1 (2.0%); responsibility — 1 (2.0%); procedures — 1 (2.0%). As a result of PC authors saw: quality of life — 14 (28.6%); pharmacotherapy optimizing — 6 (12.2%); prevention and management of drug-related problems — 2 (4.1%). More than half of interpretations 22 (55.1%) did not contain the expected results of PC.

No single view of determining the essence of PC enabled own interpretation of this concept. In our opinion, PC is a philosophy of pharmaceutical practice, which consists of pharmacist's (in collaboration with a physician) taking care over the parties (patients, family members and closed to persons) during the whole period of individualized pharmacotherapy for in advance prepared plan in order to prevent and manage drug-related problems and maintain or improve the quality of life.

Conclusions. Thus, in the literature there are many different interpretations of PC, which differ significantly from one to another with ambiguity and multiplicity of reading and content invested into them. To a large extent this leads to the simplification of the nature and limitations of perception of PC.

Key words: pharmaceutical care, terminology.

Вступ

Нині термінологія фармацевтичної практики (ФП) системно не упорядкована і не відповідає сучасним вимогам світової фармацевтичної науки. Так, за даними досліджень вітчизняних науковців, існує низка визначень фармацевтичної допомоги (ФД) (син.: фармацевтична опіка): $n=28$ [7] чи $n=11$ [13], що зумовлює неадекватне сприйняття суті ФД.

Тому **метою** нашої роботи було переглянути існуючі визначення ФД і виявити загальні елементи та відмінності між ними.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були публікації із заявленої проблеми, які добиралися за ключовими словами «фармацевтична допомога», «термін» і «дефініція» англійською, українською та російською мовами за допомогою пошукової системи Google Scholar. При аналізі трактувань терміну «ФД» виходили з розуміння поняття «допомога», яке являє собою сприяння, підтримку в чомунебудь, захист, порятунок у біді, сприяння в лікуванні, полегшенні страждань і тих, хто приходить на допомогу комунебудь [12]. Іншими словами, у системі заходів, реалізація

яких має на меті принести комунебудь полегшення, присутні надавачі й отримувачі, предмет і очікуваний результат допомоги.

Результати дослідження та їх обговорення

Унаслідок детального вивчення 44 джерел наукової літератури виявлено 49 трактувань терміну «ФД», структурне розмаїття яких подане на рис. 1.

При вивченні їх сутності визначено, що надавач ФД уточнено в 29 (59,2 %) з них. Зокрема, надавачем ФД визначено фармацевтичного фахівця (ФФ) у 18 (36,7 %) трактуваннях терміна, а саме, ФД — це:

1) погодження стосунків між пацієнтом і ФФ, у яких останній виконує функції менеджера з використання ЛЗ, володіючи для цього спеціальними знаннями і навичками, керуючись певними зобов'язаннями перед хворим і глибоким розумінням його інтересів [34];

2) складова практичної діяльності ФФ, яка полягає в безпосередньому впливі на пацієнта з метою опіки його потреб, пов'язаних із ЛЗ [31];

3) складова ФП, що тягне за собою безпосередню взаємодію ФФ з пацієнтом з метою опіки над потребами пацієнта (задоволення його потреб), пов'язаними з ЛЗ [42];

4) структурована інтенсифікована опіка ФФ для оптимальної фармакотерапії (ФТ), де пацієнт і його стан є першочерговими, а метою опіки є досягнення оптимальної якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [46];

5) місія ФФ, що полягає в безпосередньому забезпеченні опікою, пов'язаною із ЛЗ, для досягнення певних результатів, які покращують якість життя пацієнта [18];

6) назва ідеології практики, що визначає пацієнта та суспільство як первинних користувачів діяльності ФФ [35];

7) шлях розвитку клінічної ролі комунікації ФФ [43];

8) опіка окремих пацієнтів, що надається ФФ, скерована на поліпшення якості життя цих пацієнтів [26];

9) технологія, що являє собою оригінальну мету клінічної фармації (притаманну лише цьому напрямку фармації), якщо розуміти її як новий підхід до професійної (фармацевтичної) практики [29];

10) філософія ФП, що базується на способі навчання ФФ окремих пацієнтів індивідуально щодо їх ФТ, концепції шляху отримання і застосування пацієнтом ФТ та способу його навчання щодо використання ЛЗ, а також концепції зобов'язань, фармакотерапевтичного спостереження (моніторингу), кон-



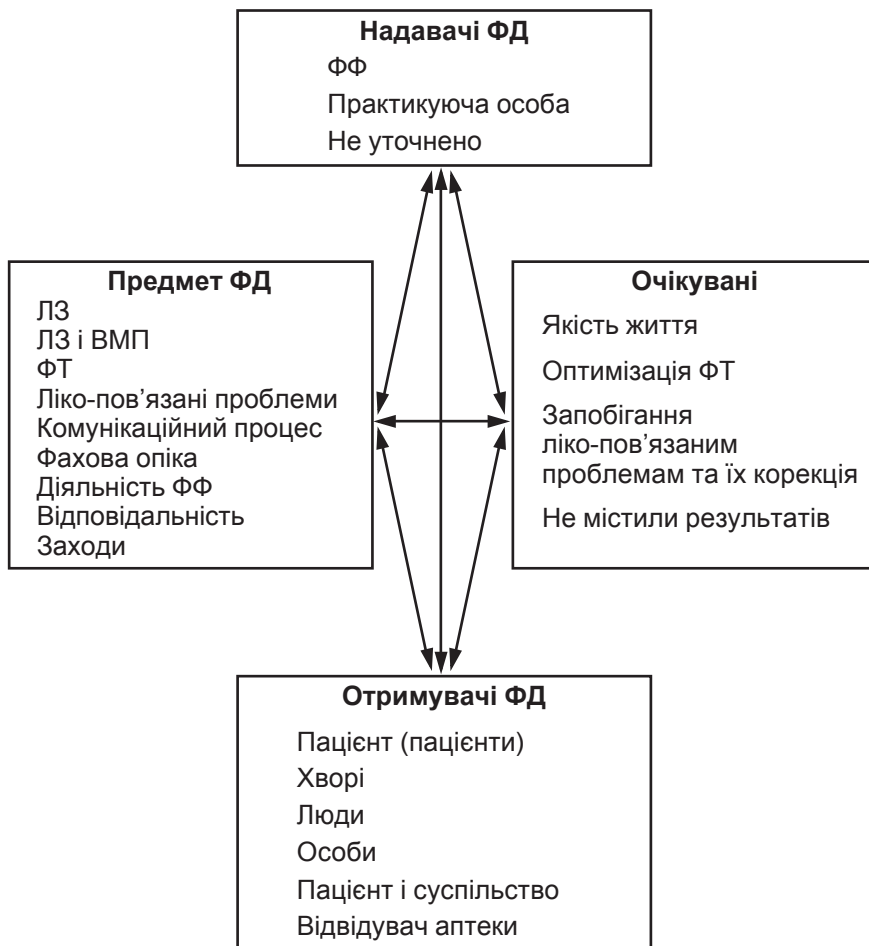


Рис. 1. Термінологічна структура 49 понять «фармацевтична допомога»

сультування й оцінки всіх результатів опіки і лікування [44];

11) компроміс ФФ між отриманням максимальної вигоди від фармакологічних методів лікування пацієнтів і відповідальністю за моніторинг їх ФТ [20];

12) пацієнтсфокусована (індивідуалізована, персоніфікована) опіка, пов'язана із застосуванням ЛЗ, яка надається ФФ з метою покращання результатів ФТ [28];

13) прийняття провізором відповідальності перед конкретним пацієнтом за результати лікування ЛЗ [15];

14) комплекс фармацевтичних (спеціальних) організаційно-правових, соціально-економічних та інформаційних заходів, які здійснює ФФ, що спрямовані на збереження здоров'я й життя людини, профілактику та лікування з метою усунен-

ня фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їхнього соціального та матеріального статусу в суспільстві, расової та національної належності, віросповідання, громадянства, віку, статі, сексуальної орієнтації [10; 11];

15) процес планування, організації, мотивування, контролю і регулювання ФТ хворих, які перебувають під амбулаторно-поліклінічним спостереженням і на стаціонарному лікуванні, за безпосередньої участі провізора (клінічного провізора — КП) [2];

16) міжособистісний комунікаційний процес на рівні провізора (КП) і відвідувача аптеки (хворого, його родичів і близьких) при домінуванні власне провізора внаслідок значно вищої його фаховості від відвідувача аптеки [2];

17) безперервна, систематична та фахова опіка, що надається ФФ індивідуально конкретному пацієнту, з метою запобігання ліко-пов'язаним проблемам або їх корекції [45];

18) внесок ФФ у піклування над особами з метою оптимізації використання ЛЗ і поліпшення здоров'я [38].

У 6 (12,2 %) визначеннях надавачами ФД є ФФ і лікар, а саме, ФД — це:

19) система постійного спостереження короткотривалих результатів ФТ у динаміці, що допомагає здійснити корекцію з удосконалення (покращання) управління цими результатами та потребує міждисциплінарного підходу і, зазвичай, стосується пацієнта, ФФ і лікаря загальної практики [19];

20) комплексна програма взаємодії ФФ, лікаря і пацієнта протягом усього періоду ФТ, починаючи від моменту відпуску ЛЗ до повного закінчення його дії [16];

21) консультуюча роль лікаря і провізора та їх спостереження за вживанням ЛЗ пацієнтами [14];

22) прийняття фармацевтом, КП відповідальності перед конкретним пацієнтом за результати лікування ЛЗ, а також комплексна програма взаємодії фармацевта, КП, лікаря і пацієнта протягом усього періоду ФТ, починаючи від моменту призначення чи відпуску ЛЗ до контрольованого фахівцем закінчення його дії [6];

23) прийняття фармацевтом, КП відповідальності перед конкретним пацієнтом за результати та якість життя останнього впродовж і після лікування ЛЗ, а також комплексна програма взаємодії фармацевта, КП, лікаря і пацієнта, що базується на високо доказовій інформації про ЛЗ, протягом усього періоду ФТ, починаючи від моменту призначення або відпуску ЛЗ до контрольованого фахівцем закінчення його дії [6];

24) партнерський комунікаційно-інформаційний процес на рівні лікар — провізор (КП), провізор — КП при наданні переваги медичному (у першому випадку) або фармацевтичному (в іншому випадку) персоналу [2].

У 5 (10,2 %) термінах надавачем допомоги визначений практикуючий, а саме, ФД — це:

25) практика, де практикуючий бере на себе зобов'язання за потреби ФТ пацієнта і несе відповідальність за ці зобов'язання [41];

26) практика, орієнтована на пацієнта, у якій практикуючий бере на себе відповідальність перед пацієнтом за задоволення його потреб, пов'язаних із ЛЗ, та за задекларовані зобов'язання, пов'язані з використанням ЛЗ [23];

27) пацієнтцентристська практика, у якій практикуючий бере на себе зобов'язання за задоволення потреб пацієнта, пов'язаних із ЛЗ, і несе за це зобов'язання відповідальність [24];

28) практика, орієнтована на пацієнта, у якій практикуючий відповідальний перед пацієнтом або групою пацієнтів за задоволення їх потреб, пов'язаних із ЛЗ та ризиком лікарської хвороби або індукованого захворювання, протягом періоду практики [39];

29) практика, орієнтована на потреби пацієнта, пов'язані з ЛЗ, комплексно через розробку плану ФД, дотримання якого практикуючим вселяє впевненість, що лікарська терапія надається ефективним, безпечним і зручним способом [40].

В інших 15 (40,8 %) визначеннях постачальник ФД залишається не уточненим, у них ФД — це:

30) надана необхідна пацієнту опіка щодо безпечного і раціонального використання ЛЗ [36];

21) визначення потреби в ЛЗ для певного пацієнта і забезпечення не лише необхід-

ним ЛЗ, а й необхідними послугами (до, протягом і після ФТ) для досягнення оптимальної її безпеки й ефективності [21];

32) відповідальне надання ФТ з метою отримання певних результатів, що поліпшують якість життя пацієнта [30];

33) відповідальна умова ФТ для досягнення певних результатів, що покращують якість життя пацієнта [32];

34) пряме, відповідальне надання ЛЗ, яке пов'язане з турботою про досягнення певних результатів, які покращують якість життя пацієнта [18];

35) надання (за будь-яких умов практики) лікарської терапії, спрямованої на досягнення певних результатів, які сприятимуть поліпшенню якості життя пацієнта [33];

36) форма діяльності, метою якої є, по-перше, забезпечення населення й окремо кожної людини всіма необхідними товарами аптечного асортименту, по-друге, надання науково-консультативних послуг медичному персоналу й окремим громадянам з питань вибору найбільш ефективного і безпечного ЛЗ та інших товарів аптечного асортименту, засобів їх зберігання, застосування, придбання тощо [8];

37) важливий елемент суспільно-професійної комунікації [23];

38) відповідальне забезпечення (супровід) ФТ з метою досягнення певних результатів (вилікувати хворобу, усунути чи зменшити симптоматику хворого), що поліпшують якість життя пацієнта [30];

39) послуга, що систематично і постійно відслідковує клінічні та психосоціальні ефекти ФТ на пацієнтів [37];

40) відповідальне надання ФТ з метою досягнення певних результатів (поліпшення або збереження якості життя пацієнта) [27];

41) виявлення, запобігання і розв'язання проблем, пов'язаних з ЛЗ [25];

42) система гарантованого забезпечення лікарської терапії, що функціонує з метою досягнення заздалегідь визначеного її результату, який сприяє підвищенню якості життя пацієнтів [1];

43) система лікарського, інформаційного й організаційно-методичного забезпечення індивідуалізованої ФТ конкретних захворювань [5];

44) організація надання інформаційно-консультативних та освітніх послуг у вигляді проведення тематичних днів в аптеках, видання інформаційних буклетів тощо [17];

45) комплекс заходів, які спрямовані на задоволення потреб населення у придбанні необхідних ЛЗ, ВМП та інших товарів для підтримки та відновлення здоров'я [9];

46) перспективна, орієнтована на пацієнта практична діяльність, що спрямована на виявлення, розв'язання фармакотерапевтичних проблем і запобігання їм. Ця мета досягається у процесі 4 кроків: оцінка потреби пацієнта у медикаментозній терапії; розробка плану ФД, який дозволить задовольнити ці потреби; втілення плану ФД; оцінка та перегляд плану ФД [10; 11];

47) додаткова фармацевтична послуга, що становить систему лікарського, інформаційного й організаційно-методичного забезпечення якості надання ФТ конкретному хворому з конкретним захворюванням [4];

48) філософія практики спілкування з пацієнтом і громадськістю в аптеці як першою ланкою багаторівневої системи охорони здоров'я; є компонентом якості життя, спрямованою на виявлення потенційних і нагальних потреб у ЛЗ, розв'язання проблем, пов'язаних із прийомом ЛЗ [3];

49) внесок у догляд за хворим шляхом виявлення лікопов'язаних проблем та опрацювання і введення плану надання ФД [22].



Щодо отримувача ФД, то 35 (71,4 %) визначень, а саме терміни 1–5, 8, 10–13, 17, 19–35, 38–40, 42, 45, 46, 48, стосуються пацієнта (пацієнтів). Окрім цього, у 4 (8,2 %) трактуваннях використовують як отримувачів хворих (номера 15, 36, 47 і 49), по 2 (4,1 %) — людей (терміни 14 і 36) і осіб (терміни 18 і 45), а по 1 (2,0 %) — пацієнта і суспільство (термін 7) і відвідувач аптеки (визначення 16). У 7 (14,3 %) термінах, а саме: 7, 9, 37, 41, 43, 44 і 47 — відсутні отримувачі ФД.

Предметом ФД вважають: ЛЗ — 18 (36,7 %) — терміни 1–3, 5, 12, 18, 21–23, 26–31, 34, 41, 48; ЛЗ і ВМП — 2 (4,1 %) — визначення 33 і 45; ФТ — 17 (34,7 %) — терміни 4, 10, 11, 15, 19, 20, 25, 32, 33, 35, 38–40, 42, 43, 46, 47; ліко-пов'язані проблеми — 1 (2,0 %) — визначення 49; комунікаційний процес — 5 (10,2 %) — терміни 7, 16, 34, 37, 44; фахова опіка — 3 (6,1 %) — визначення 8, 9 і 17; діяльність ФФ — 1 (2,0 %) — термін 6; відповідальність — 1 (2,0 %) — термін 13; заходи — 1 (2,0 %) — визначення 14.

Результатами ФД вбачали: якість життя — 14 (28,6 %) — терміни 4, 5, 8, 14, 18, 23, 32–35, 38, 40, 42, 45; оптимізацію ФТ — 6 (12,2 %) — визначення 12, 13, 19, 22, 31, 47; запобігання ліко-пов'язаним проблемам та їх корекція — 2 (4,1 %) — терміни 17 і 41. Понад половину трактувань — 22 (55,1 %) не містили очікуваних результатів ФД.

Таким чином, нині існує багато визначень терміну «ФД», які відрізняються одне від одного неоднозначністю та багатоваріантністю вкладеного в них змісту.

Відсутність єдиного погляду на визначення суті ФД уможливило власне трактування цього поняття, відповідно до якого ФД — це філософія ФП, яка полягає у піклуванні ФФ у взаємодії з лікарем над особами (хворим, його ро-

дичами і близькими) протягом усього періоду індивідуалізованої ФТ за заздалегідь опрацьованим планом з метою запобігання ліко-пов'язаним проблемам та їх корекції, збереження або покращання якості життя.

Висновки

У результаті детального вивчення 44 джерел наукової літератури виявлено 49 трактувань терміну «ФД». При аналізі їх сутності встановлено, що у 40,8 % термінів постачальник ФД не уточнений, а в 14,3 % — відсутні отримувачі ФД. Предметом 22,4 % визначень не були ЛЗ і ВМП, ФТ та ліко-пов'язані проблеми, 55,1 % трактувань не містили очікуваних результатів ФД. Ураховуючи зазначене, запропоноване власне визначення ФД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глембоцкая Г. Т. Концепция фармацевтической помощи: реалии и перспективы / Г. Т. Глембоцкая, А. Р. Маскаева // Новая аптека. — 2000. — № 5. — С. 11–14.
2. Громовик Б. П. Концептуальні питання фармацевтичної опіки / Б. П. Громовик, В. В. Пропіснова, І. А. Зупанець // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. — 2009. — № 1/2. — С. 39–42.
3. Дремова Н. Б. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении / Н. Б. Дремова, А. И. Овод, Э. А. Коржавых. — Курск : КГМУ, 2009. — 412 с.
4. Дремова Н. Б. Фармацевтическая помощь как новая форма обслуживания населения / Н. Б. Дремова, А. И. Овод // Аптечный бизнес. — 2007. — № 1. — С. 37–40.
5. Дремова Н. Б. Фармацевтическая помощь: концепция, направления (на примере пациентов, больных раком молочной железы) / Н. Б. Дремова, Т. М. Литвинова // Новая аптека. — 2001. — № 7. — С. 35–43.
6. Еволюція фармацевтичної опіки: історія процесу та трактування / А. Б. Зіменковський, Т. Б. Ривак, Ю. С. Настюха, Х. І. Макух // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. — 2009. — № 3/4. — С. 78–83.
7. Зіменковський А. Б. Концепція DRP як частина філософії раціональної фармакотерапії, інтегрованої з системою фармацевтичної опіки / А. Б. Зіменковський, Т. Б. Ривак, Н. Л. Ханник // Клінічна фармація, фармакоте-

рапія та медична стандартизація. — 2011. — № 1/2. — С. 23–31.

8. Лопатин П. В. Концепция фармацевтической помощи / П. В. Лопатин // Фармацевтическая биоэтика : матер. междунар. конф. — М. : Фармацевтический мир, 1997. — С. 8–9.

9. Методика количественной оценки фармацевтической помощи населению и рекомендации по ее повышению / Л. В. Мошкова, Е. С. Зверева, И. А. Левицкая, Н. И. Подгорбунских // Экономический вестник фармации. — 2003. — № 3. — С. 90–95.

10. Немченко А. С. Діалектика та методологія організації фармацевтичної допомоги населенню за умов впровадження обов'язкового медичного страхування / А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова, В. В. Пропіснова // Клінічна фармація. — 2009. — № 1. — С. 31–36.

11. Немченко А. С. Теория и практика организации фармацевтической помощи населению в условиях медицинского страхования / А. С. Немченко, А. Л. Панфилова // Международный медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 101–106.

12. Онлайнова версія академічного тлумачного «Словника української мови» в 11 томах (1970–1980) [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://sum.in.ua/s/doromogha>.

13. Панфілова Г. Л. Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я і фармацевтичному забезпеченні населення / Г. Л. Панфілова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2014. — № 2 (15). — С. 89–97.

14. Солонина А. В. Нормативно-правовое обеспечение организации фармацевтической деятельности / А. В. Солонина // Новая аптека. — 2003. — № 9. — С. 18–42.

15. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И. А. Зупанец, В. П. Черных, С. Б. Попов [и др.] ; под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца. — Х. : Фарматэк, 2006. — 536 с.

16. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И. А. Зупанец, В. П. Черных, С. Б. Попов [и др.] ; под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца. — Х. : Мегаполис, 2003. — 608 с.

17. Шарахова Е. Ф. Система противоастматической фармпомощи: информационные потребности и их обеспечение / Е. Ф. Шарахова, О. В. Петухова // Новая аптека. — 2002. — № 11. — С. 25–29.

18. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care // Am. J. Hosp. Pharm. — 1993. — № 50. — P. 1720–1723.

19. Babiker GARM. An explorative study of pharmaceutical care practice



from the perspective of pharmacists in Malaysia: Thesis submitted in fulfillment of the requirements for a Degree of Master of Science (Pharmacy) [Electronic resource]. – 2008. – 24 p. / GARM Babiker. – Access mode : http://eprints.usm.my/9528/1/AN_EXPLORATIVE_STUDY_ON_PHARMACEUTICAL_CARE_PRACTICE_FROM_THE_PERSPECTIVE_OF_PHARMACISTS_IN_MALAYSIA.pdf.

20. *Pharmaceutical care: past, present and future* / B. Berenguer, C. La Casa, M. J. de la Matta, M. J. Martin-Calero // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10 (31). – P. 3931–3946.

21. *Brodie D. C. Societal needs for drugs and drug related services* / D. C. Brodie, P. A. Parish, J. W. Poston // *Am. J. Pharm. Educ.* – 1980. – № 44. – P. 276–278.

22. *Carollo A. European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) glossary of scientific terms: a tool for standardizing scientific jargon* / A. Carollo, A. Rieurtord, V. Launay-Vacher // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2012. – Vol. 34 (2). – P. 263–268.

23. *Cipolle R. J. Pharmaceutical Care Practice* / R. J. Cipolle, L. M. Strand, P. C. Morley. – New York : McGraw Hill, 1998. – 359 p.

24. *Cipolle R. J. Pharmaceutical Care Practice: the clinicians guide*. 2 ed. / R. J. Cipolle, L. M. Strand, P. C. Morley. – New York : McGraw Hill, 2004. – 452 p.

25. *Consensus panel ad hoc. Consensus of Granada on Drug-Related Problems* // *Pharm. Care Esp.* – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 107–112.

26. *EuroPharm Forum Observatory* [Electronic resource]. – Access mode : <http://europharm.pbworks.com/w/page/26808727/Definitions>.

27. *FIP Statement of Professional Standards: Pharmaceutical Care* [Electronic resources]. – FIP, The Hague, The Netherlands, 1998. – Access mode : http://www.fip.org/uploads/database_file.php?id=269&table_id=.

28. *Franklin B. D. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care* / B. D. Franklin, J. W. F. Van Mil // *Pharm. World Sci.* (Editorial). – 2005. – № 27. – P. 137.

29. *Hepler C. D. Clinical pharmacy, Pharmaceutical Care and the Quality of Drug Therapy* / C. D. Hepler // *Pharmaco-therapy.* – 2004. – № 24. – P. 1491–1498.

30. *Hepler C. D. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care* / C. D. Hepler, L. M. Strand // *Am. J. Pharm. Ed.* – 1998. – № 53. – P. 7–14.

31. *Hepler C. D. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care* / C. D. Hepler, L. M. Strand // *Am. J. Pharm. Ed.* – 1989. – № 53. – P. 7–15.

32. *Hepler C. D. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care* / C. D. Hepler // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1990. – Vol. 47. – P. 533–543.

33. *Hepler C. D. Pharmaceutical care* / C. D. Hepler // *Pharm. World Sci.* – 1996. – Vol. 18 (6). – P. 233–235.

34. *Hepler C. D. The third wave in pharmaceutical education and the clinical movement* / C. D. Hepler // *Am. J. Pharm. Ed.* – 1987. – № 51. – P. 369–385.

35. *Menabde N. The Patient in Focus. A Strategy Paper* / N. Menabde, F. Stobbelaar // *WHO / EURO / WHO / DAP / 98.8.1998.* – 38 p.

36. *Mikael R. L. Quality of pharmaceutical care in hospitals* / R. L. Mikael, T. R. Brown, H. L. Lazarus // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1975. – № 32. – P. 567–574.

37. *Munroe W. P. The community pharmacist's role in disease management and managed care* / W. P. Munroe, C. Dalmady-Israel // *Int. Pharm. J.* – 1998. – № 12, suppl. II. – P. 10–11.

38. *Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013* / S. S. Allemann, J. W. Foppe van Mil, L. Botermann [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2014. – Vol. 36. – P. 544–555.

39. *Proposing a redefinition of pharmaceutical care* / D. F. Blackburn, E. M. Yakiwchuk, D. J. Jorgenson, K. D. Mansell // *Ann. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46 (3). – P. 447–449.

40. *Sanchez A. M. Teaching patient-centered care to pharmacy students* / A. M. Sanchez // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2011. – Vol. 33 (1). – P. 55–57.

41. *Strand L. M. A pharmacy pioneer Re in gton Medal address* / L. M. Strand // *Int. Pharm. J.* – 1997. – № 11. – P. 69.

42. *Strand L. M. Pharmaceutical Care: an introduction* / L. M. Strand, R. J. Cipolle, P. C. Morley. – Kalamzoo, MI ; Upjohn Company, 1992. – 245 p.

43. *Strand L. M. Remington Lecture. Revisio ing the profession* / L. M. Strand // *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.)* – 1997. – № 4. – P. 474–478.

44. *Van Mil J. W. F. Pharmaceutical Care, European developments in concepts, implementation, teaching and research: a review* / J. W. F. Van Mil, M. Schulz, T. F. Tromp // *Pharm. World Sci.* – 2004. – № 26. – P. 303–311.

45. *Van Mil J. W. F. Le pharmacien d'officine et la pathologie psychiatrique, une revue* / J. W. F. Van Mil // *Le Pharmacien Hospitalier.* – 2010. – № 45. – P. 79–84.

46. *Van Mil J. W. F. Pharmaceutical Care de zorgvan de apotheker* / J. W. F. Van Mil, T. F. J. Tromp, L. T. W. de Jong van den Berg // *Le Pharmacien Hospitalier.* – 1993. – № 43. – P. 1243–1247.

REFERENCES

1. Hlembotskaya H.T., Maskaeva A.R. The concept of pharmaceutical care: Realities and Prospects. *Novaya apteka* 2000; 5: 11-14.

2. Hromovyk B.P., Propisnova V.V., Zupanets I.A. Conceptual issues of pharmaceutical care. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya* 2009; 1-2: 39-42.

3. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavyh E.A. *Osnovy farmatsevticheskoy pomoshchi v zdravookhraneni [Basics of pharmaceutical care in health]*. Kursk, KSMU, 2009. 412 p.

4. Dremova N.B., Ovod A.I. Pharmaceutical care as a new form of public service. *Aptechnyi biznes* 2007; 1: 37-40.

5. Dremova N.B., Litvinova T.M. Pharmaceutical care: the concept of management (for example, patients with cancer of the breast). *Novaya apteka* 2001; 7: 35-43.

6. Zimenkovskiy A.B., Rivak T.B., Nastyukha Yu.S., Makuh H.I. The evolution of pharmaceutical care: history and interpretation process. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya* 2009; 3-4: 78-83.

7. Zimenkovskiy A.B., Ryvak T.B., Hanyk N.L. DRP concept of philosophy as rational pharmacotherapy, integrated system of pharmaceutical care. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya* 2011; 1-2: 23-31.

8. Lopatin P.V. The concept of pharmaceutical care, *Farmatsevticheskaya biojetika: materialy Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Pharmaceutical Bioethics: Materials of the international Conference), Moscow: Farmatsevticheskiy mir, 1997, p. 8-9.

9. Moshkova L.V., Zvereva E.S., Levitckaya I.A., Podgorbunskikh N.I. Methodology for quantifying pharmaceutical care to the population, and recommendations for improving. *Ekonomicheskii vestnik farmatsii* 2003; 3: 90-95.

10. Nemchenko A.S., Panfilova H.L., Propisnova V.V. Dialectics and methodology of organization of pharmaceutical care in conditions of introduction of compulsory medical insurance. *Klinichna farmatsiya* 2009; 1: 31-36.

11. Nemchenko A.S., Panfilova A.L. Theory and practice of organization of pharmaceutical aid to the population in the conditions of medical insurance. *Mezhdunarodnyi meditsinskiy zhurnal* 2010; 2: 101-106.

12. The online version of the academic explanatory "Dictionary of Ukrainian language" in 11 volumes (1970–1980) [Electronic resource]. Access mode: <http://sum.in.ua/s/dopomogha>.

13. Panfilova H.L. Pharmaceutical care as a historical, normative-legal and social-economic category in the system of the population health and pharmaceutical care. *Aktual'ni pytan-nya farmatsevtichnyoi i medychnoyi nauky ta praktyky* 2014; 2 (15): 89-97.

14. Soloninina A.V. Regulatory support the organization of pharmaceutical activities. *Novaya apteka* 2003; 9: 18-42.

15. Zupanets I.A., Chernykh V.P., Popov S.B. et al. Pharmaceutical care:



lectures for pharmacists and family doctors. Kharkov, Farmatek, 2006. 536 p.

16. Zupanets I.A., Chernykh V.P., Popov S.B. et al. Pharmaceutical care: lectures for pharmacists and family doctors. Kharkov, Farmatek: Megapolis, 2003. 608 p.

17. Sharakhova E.F., Petukhova O.V. System anti-asthmatic farmpomoshchi: information needs and provision. *Novaya apteka* 2002; 11: 25-29.

18. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1993; 50: 1720-1723.

19. Babiker GARM. An explorative study of pharmaceutical care practice from the perspective of pharmacists in Malaysia: Thesis submitted in fulfillment of the requirements for a Degree of Master of Science (Pharmacy) [Electronic resource]. 2008: 24 p. Access mode: http://eprints.usm.my/9528/1/AN_EXPLORATIVE_STUDY_ON_PHARMACEUTICAL_CARE_PRACTICE_FROM_THE_PERSPECTIVE_OF_PHARMACISTS_IN_MALAYSIA.pdf.

20. Berenguer B., La Casa C., de la Matta M.J., Martin-Calero M.J. Pharmaceutical care: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2004; 10 (31): 3931-3946.

21. Brodie D.C., Parish P.A., Poston J.W. Societal needs for drugs and drug related services. *Am. J. Pharm. Ed.* 1980 Aug; 44 (3): 276-278.

22. Carollo A., Rieutord A., Launay-Vacher V. European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) glossary of scientific terms: a tool for standardizing scientific jargon. *Int. J. Clin. Pharm.* 2012 Apr; 34 (2): 263-268. doi:10.1007/s11096-012-9619-1.

23. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. Pharmaceutical Care Practice. New York, McGraw-Hill, USA. 359 p.

24. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. Pharmaceutical care practice:

the clinician's guide. 2nd ed., New York, McGraw-Hill, 2004. 452 p.

25. Consensus panel ad hoc. Consensus of Granada on Drug-Related Problems. *Pharm Care Esp.* 1999; 1 (2): 107-112.

26. EuroPharm Forum Observatory [Electronic resource]. Access mode: <http://europharm.pbworks.com/w/page/26808727/Definitions>.

27. FIP Statement of Professional Standards: Pharmaceutical Care [Electronic resource]. FIP, The Hague, The Netherlands; 1998. Access mode: http://www.fip.org/uploads/database_file.php?id=269&table_id=

28. Franklin, B.D., van Mil J.W.F. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. *Pharm. World Sci.* (Editorial). 2005; 27: 137.

29. Hepler C.D. Clinical pharmacy, Pharmaceutical Care and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy* 2004 Nov; 24 (11): 1491-1498.

30. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Pharm. Ed.* 1998; 53: 7-14.

31. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Pharm. Ed.* 1989; 53: 7-15.

32. Hepler C.D. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1990; 47: 533-543.

33. Hepler C. D. Pharmaceutical care. *Pharm. World Sci.* 1996; 18 (6): 233-235.

34. Hepler C.D. The third wave in pharmaceutical education and the clinical movement. *Am. J. Pharm. Ed.* 1987; 51: 369-385.

35. Menabde N., Stobbelaar F. The Patient in Focus. A Strategy Paper. WHO / EURO (WHO / DAP / 98.8) 1998: 38 p.

36. Mikael R.L., Brown T.R., Lazarus H.L. Quality of pharmaceutical care

in hospitals. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1975; 32: 567-574.

37. Munroe W.P., Dalmady-Israel C. The community pharmacist is role in disease management and managed care. *Int. Pharm. J.* 1998; 12. Suppl. II: 10-11.

38. Allemann S.S., Foppe van Mil J.W., Botermann L. et al. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014; 36: 544-555.

39. Blackburn D.F., Yakiwchuk E.M., Jorgenson D.J., Mansell K.D. Proposing a redefinition of pharmaceutical care. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46 (3): 447-449.

40. Sanchez A. Teaching patient-centered care to pharmacy students. *Int. J. Clin. Pharm.* 2011; 33 (1): 55-57.

41. Strand L.M. A pharmacy pioneer Reington Medal address. *Int. Pharm. J.* 1997; 11: 69.

42. Strand L.M., Cipolle R.J., Morley P.C. Pharmaceutical Care: an introduction. Kalamzoo, MI: Upjohn Company. 1992: 245 p.

43. Strand LM. Remington Lecture. Revisiting the profession / *J. Am. Pharm. Assoc.* (Wash). 1997; 4: 474-478.

44. Van Mil J.W.F., Schulz M., Tromp T.F. Pharmaceutical Care, European developments in concepts, implementation, teaching and research: a review. *Pharm. World Sci.* 2004; 26: 303-311.

45. Van Mil J.W.F. Le pharmacien d'officine et la pathologie psychiatrique, une revue. *Le Pharmacien Hospitalier.* 2010; 45: 79-84.

46. Van Mil J.W.F., Tromp Th.F.J., de Jong-v. d. Berg L.T.W. Pharmaceutical Care de zorg van de apotheker. *Le Pharmacien Hospitalier.* 1993; 43: 1243-1247.

Надійшла 9.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. П. Нікогосян

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616.831-005.1:611.817.1/616-092

К. Л. Кондратюк

РІВЕНЬ СВІДОМОСТІ ЯК ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ В МОЗОЧОК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.831-005.1:611.817.1/616-092

К. Л. Кондратюк

УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ КАК ПРЕДИКТОР ИСХОДА ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗЖЕЧОК В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведен анализ данных клинико-неврологического обследования и результатов лечения 96 больных с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в мозжечок в остром периоде. В соответствии со шкалой исходов Глазго (ШИГ), 54 (56,3 %) больных были отнесены к группе с благоприятным исходом (5 и 4 по ШИГ), 14 (14,6 %) — с неблагоприятным исходом (3 и 2 по ШИГ) и 28 (29,2 %) — с летальным исходом (1 по ШИГ). При оценке исходного уровня сознания в соответствии с количеством баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) достоверным предиктором благоприятного исхода гипертонического кровоизлияния в мозжечок в остром периоде является уровень сознания ≥ 13 баллов по ШКГ, предиктором летального исхода — уровень сознания при госпитализации ≤ 8 баллов по ШКГ.

Ключевые слова: кровоизлияние в мозжечок, исход, уровень сознания.

UDC 616.831-005.1:611.817.1/616-092

K. L. Kondratiuk

LEVEL OF CONSCIOUSNESS AS PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS CEREBELLAR HEMORRHAGE AT THE ACUTE PHASE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Spontaneous cerebellar hemorrhage (SCH) represents approximately 4.2–16.4% of all intracerebral hemorrhage (ICH), has a high mortality and is an important clinical problem.

The purpose. Obtaining new data about prognostic significance of level of consciousness in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage (SCH) at the acute phase.

Materials and methods. We analyzed the data of the clinical-neurological examination and the results of the treatment of 96 patients with SCH at the acute phase. Level of consciousness during hospitalization was evaluated using the Glasgow Coma Scale (GCS). Outcome was assessed with the Glasgow Outcome Scale (GOS).

Results and discussion. 30 patients were admitted with an admission GCS score of 15, 20 with a score of 14, 6 with a score of 13, 5 with a score of 12, 8 with a score of 10, 5 with a score of 9, 7 with a score of 8, 4 with a score of 7, 1 with a score of 6, 2 with a score of 5, 4 with a score of 4 and 4 with a score of 3. The initial mean \pm SD of GCS was 11.68 ± 3.77 . Using the GOS scored of 5–4 vs. 3–2 vs. 1 patients classified retrospectively into favorable (n=54, 56.3%), poor (n=14, 14.6%) and fatal (n=28, 29.2%) outcome groups.

Conclusions. Initial GCS ≥ 13 is strong predictive factor of favorable outcome. GCS score of less than 9 is strong predictive factor of fatal outcome.

Key words: cerebellum hemorrhage, posterior fossa, outcome, consciousness.

Вступ

Спонтанний крововилив у мозочок становить 4,2–16,4 % від усіх внутрішньомозкових крововиливів [1–3] і є важким життєво загрозливим захворюванням з летальністю, за дани-

ми різних авторів, від 16,7 до 61,3 % [2; 4]. Деякі автори відмічають летальність до 75–100 %. У більшості випадків причиною крововиливу у мозочок є гіпертонія [5]. Також причинами можуть бути: розрив судинних мальформацій, аневризм, спад-

кові та набуті коагулопатії, крововилив у пухлину.

Дискусії, що стосуються діагностики, вибору тактики лікування та прогнозу результату крововиливу в мозочок, тривають ще з 1906 р., коли Charles Ballance повідомив про перше



успішне хірургічне втручання при даній патології, по сьогоднішній день.

У літературі представлена нечисленна кількість суперечливих робіт, у яких дослідники акцентують увагу на значущості рівня свідомості при прогнозуванні результату внутрішньомозкового крововиливу у мозочок [2; 5–7]. Так, автори стверджують, що вихідний рівень свідомості ≤ 8 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ) корелює з летальним кінцем (1 за шкалою результатів Глазго (ШРГ) [2; 6; 8] і несприятливим результатом (3–2 за ШРГ) [7; 8]. Інші стверджують, що рівень свідомості ≤ 6 балів за ШКГ є предиктором фатального результату. В одному з досліджень 3 пацієнти із 5 з вихідним рівнем свідомості 4 за ШКГ мали летальний кінець, 2 — вегетативний стан, незважаючи на проведене хірургічне втручання. Предиктором сприятливого результату (5–4 за ШРГ) є рівень свідомості за ШКГ ≥ 13 балів у момент надходження хворого до стаціонару [5].

Метою дослідження було отримання нових даних про прогностичну значущість вихідного рівня свідомості у хворих із внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді, використання яких дозволить надалі створити ефективну стратегію діагностично-лікувальної тактики при даному захворюванні.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 96 хворих із внутрішньомозковим крововиливом у мозочок, що знаходилися на лікуванні у гострому періоді в неврологічному відділенні МКЛ № 1 і нейрохірургічному відділенні МКЛ № 11 Одеси з жовтня 2002 по січень 2015 рр., із них 49 (51 %) чоловіків і 47 (49 %) жінок. Вік хворих коливався від 40 до 87 років, середній вік — $(63,80 \pm 8,72)$. У 87 (90,6 %) хво-

рих проводилося консервативне лікування, у 9 (9,4 %) здійснене оперативне втручання. Усім хворим при надходженні до стаціонару проводили клініко-неврологічне обстеження (загальносоматичний і неврологічний огляд), застосовували лабораторні методи дослідження. Для оцінки ступеня порушення свідомості використовували ШКГ [6; 8].

Для оцінки результату захворювання користувалися ШРГ у модифікації авторів Tokimura et al. (2010), Wu et al. (2012) [8; 9]. Відповідно до ШРГ, досліджувані хворі були розподілені на три групи: зі сприятливим результатом (5 і 4 за ШРГ), з несприятливим результатом (3 і 2 за ШРГ) і хворі з летальним кінцем (1 за ШРГ). З-поміж інструментальних методів обстеження хворим проводилася комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, церебральна КТ-ангіографія. За даними КТ головного мозку оцінювали: об'єм, розмір і локалізацію гематоми, розміри III і бокових шлуночків, наявність внутрішньошлуночкового крововиливу, деформації IV шлуночка і навколостовбурових цистерн [9].

Також були використані результати патологоанатомічних досліджень. У всіх хворих причиною крововиливу була гіпертонічна хвороба. При обстеженні не встановлені анамnestичні, клінічні та інструментальні дані, що вказують на іншу причину крововиливу.

Для статистичної обробки даних використовували програму Stadia (ліцензія № 1362), IBM SPSS Statistics 22.0.0.0. Для інтелектуального аналізу даних з метою виявлення взаємозв'язку між ознаками застосовували систему WizWhy Version 2014 Demo (повнофункціональна демо-версія). При проведенні описової статистики обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, медіану. Для перевірки нор-

мальності розподілу результатів спостережень застосовували критерій Колмогорова — Смирнова.

З метою встановлення ступеня відмінності між кількома незалежними групами при нормальному розподілі змінних застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз. Для порівняння кількох незалежних груп при розподілі, який відрізняється від нормального, використовувалися непараметричний критерій Н Крукала — Уолліса. Для опису зв'язку кількох номінальних (категоріальних) змінних застосовувалися таблиці спряженості, критерій хі-квадрат. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У нашому дослідженні при надходженні до стаціонару зазначалося таке розподілення хворих відповідно до кількості балів за ШКГ: 15 балів — 30 пацієнтів, 14 балів — 20 пацієнтів, 13 балів — 6 пацієнтів, 12 балів — 5 пацієнтів, 10 балів — 8 пацієнтів, 9 балів — 5 пацієнтів, 8 балів — 7 пацієнтів, 7 балів — 4 пацієнти, 6 балів — 1 пацієнт, 5 балів — 2 пацієнти, 4 бали — 4 пацієнти, 3 бали — 4 пацієнти. Середні показники оцінки рівня свідомості становили $(11,68 \pm 3,77)$ бала за ШКГ, медіана — 14 балів. Пригнічення свідомості до сопору або коми при госпіталізації спостерігалось рідко, у більшості випадків відзначалося оглушення або ясна свідомість.

При оцінюванні результату захворювання 54 (56,3 %) хворих були зараховані до групи зі сприятливим результатом (5 і 4 за ШРГ), 14 (14,6 %) — з несприятливим результатом (3 за ШРГ) і 28 (29,2 %) — з летальним кінцем (1 за ШРГ). Хворих із градацією 2 бали за ШРГ у дослідженні не було.

З метою пошуку логічних правил і закономірностей отри-



мані дані були оброблені у системі WizWhy виробництва Wiz-Soft. Щодо належності пацієнтів до групи зі сприятливим результатом і летальним кінцем найбільш значущі логічні правила представлені у табл. 1. Статистично значущих правил, характерних для пацієнтів з несприятливим результатом, не виявлено.

На підставі результатів інтелектуального аналізу даних (див. табл. 1) з метою вивчення особливостей та відмінностей між хворими з різним вихідним рівнем свідомості та різним результатом лікування досліджувані пацієнти були розділені на три групи: 22 (22,9 %) хворих з вихідним рівнем свідомості від 3 до 8 балів за ШКГ, 18 (18,8 %) хворих — 9–12 балів за ШКГ і 56 (58,3 %) хворих — 13–15 балів. Для кожної групи були проведені розрахунки середніх показників, стандартного відхилення та медіани об'єму і діаметра гематоми, рівня систолічного артеріального тиску (АТ) і глюкози крові (табл. 2).

Також проведена порівняльна оцінка наявності у хворих дислокації стовбура головного мозку, ураження черепно-мозкових нервів, рефлексу Бабінського і порушення функції тазових органів (рис. 1). Багато з названих вище факторів, згідно з літературними даними [8; 9], є детермінантами виходу внутрішньомозкового крововиливу у мозочок.

Як видно з вищенаведеної табл. 2, для більш низького вихідного рівня свідомості, відповідно до кількості балів за ШКГ, характерні найбільш високі показники систолічного АТ, об'єму і діаметра гематоми. Також у хворих з низьким рівнем свідомості при госпіталізації в більшості випадків відзначалося ураження черепно-мозкових нервів, порушення функції тазових органів, у більшості був виявлений рефлекс Бабінського (див. рис. 1).

Враховуючи отримані результати, можна з упевненістю стверджувати, що вихідний рівень свідомості відображає тяжкість і вираженість патологічного процесу у хворих з внутрішньомозковим крововили-

вом у мозочок у гострому періоді й узагальнює значущість інших предикторів результату даного захворювання, представлених у літературі [8; 9].

На підставі вищесказаного нами запропонована шкала

Таблиця 1

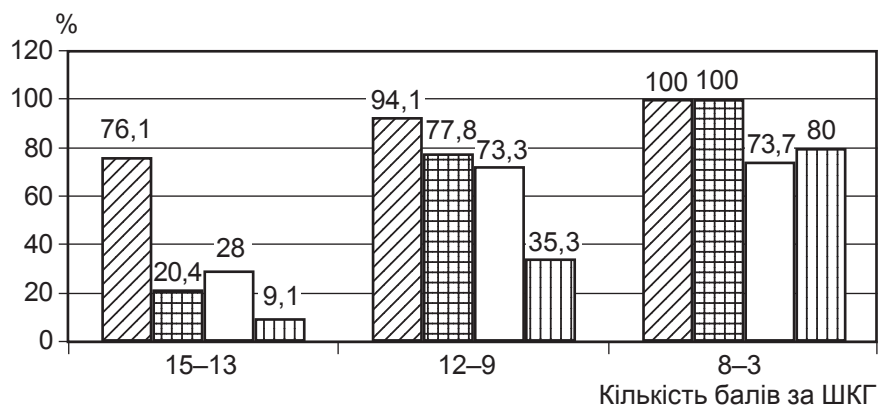
Фактори, характерні для сприятливого результату і летального кінця

Результат	Рівень свідомості, балів за ШКГ	Вірогідність	
		правила	помилки
Сприятливий	13–15, середній — 14,43	0,857	0
Летальний кінець	3–8, середній — 5,82	0,909	0

Таблиця 2

Порівняльна оцінка показників об'єму і діаметра гематоми, систолічного артеріального тиску і глюкози крові у хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді з різним рівнем свідомості при госпіталізації, Mean; SD; Me

Показник	Кількість балів за ШКГ			p
	15–13	12–9	8–3	
Об'єм гематоми, см ³	9,1±8,0 (6,5)	22,7±14,1 (19,9)	27,2±15,9 (26,7)	0,000
Діаметр гематоми, мм	29,4±9,8 (28)	38,2±9,8 (37,5)	43,4±12,9 (42)	0,000
АТ _{сист.} , мм рт. ст.	203,4±36,2 (200)	214,4±38,4 (220)	222,3±38,3 (220)	0,109
Глюкоза крові, ммоль/л	6,7±3,1 (5,8)	6,5±1,3 (6)	8,7±5,8 (7,6)	0,203



- ▨ Дислокація стовбура головного мозку, p=0,007
- ▣ Ураження черепно-мозкових нервів, p=0,000
- Рефлекс Бабінського, p=0,002
- ▤ Порушення функції тазових органів, p=0,000

Рис. 1. Порівняльна оцінка наявності дислокації стовбура головного мозку, ураження черепно-мозкових нервів, рефлексу Бабінського і порушення функції тазових органів у хворих із внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді з різним рівнем свідомості при госпіталізації



**Шкала оцінки ступеня тяжкості
та результату гіпертонічного крововиливу у мозочок
у гострому періоді**

Ступінь	Рівень свідомості при госпіталізації, балів за ШКГ	Результат захворювання	Градація за ШРГ
Легкий	15–13	Сприятливий	5–4
Середній	12–9	Несприятливий	3
Тяжкий	8–3	Летальний кінець	1

оцінки ступеня тяжкості гіпертонічного крововиливу у мозочок у гострому періоді, яка узгоджується з результатом даного захворювання (табл. 3).

В основу оцінної шкали покладено значення вихідного рівня свідомості за ШКГ. Завдяки простоті використання й інформативності ШКГ, оцінити тяжкість стану хворого і прогнозувати результат захворювання є можливим безпосередньо під час неврологічного огляду при надходженні хворого до стаціонару, що сприяє створенню ефективної стратегії лікувальної тактики в найкоротші терміни.

Висновки

1. Гіпертензивний крововилив у мозочок є тяжким життєво загрозливим захворюванням з високою летальністю.

2. Рівень свідомості відображає тяжкість і вираженість патологічного процесу у хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді й узагальнює значущість інших предикторів результату даного захворювання.

3. Вірогідним предиктором сприятливого результату крововиливу у мозочок у гострому періоді є рівень свідомості при госпіталізації ≥ 13 балів за ШКГ.

4. Детермінантою летального кінця крововиливу у мозочок у гострому періоді є рівень свідомості при госпіталізації ≤ 8 балів за ШКГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Characterization of the brain injury, neurobehavioral profiles, and histopathology in a rat model of cerebellar he-*

morrhage / T. Lekic, W. Rolland, R. Hartman [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2011. – Vol. 227, N 1. – P. 96–103.

2. *Long-Term outcome and prognostic factors after spontaneous cerebellar haemorrhage* / V. Pong, K. H. Chan, B. H. Chong [et al.] // *Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11, N 4. – P. 939–945.

3. *Prognosis study of 324 cases with spontaneous intracerebral hemorrhage in Chongqing* / Q. Li, X. Y. Qin, J. H. Zhang, J. Yang // *Acta Neurochirurgica Supplement*. – 2011. – Vol. 111. – P. 399–402.

4. *A treatment option for severe cerebellar hemorrhage with ventricular extension in elderly patients: intraventricular fibrinolysis* / J. Zhang, L. Wang, Z. Xiong [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2013. – Vol. 261, N 2. – P. 324–329.

5. *Spontaneous cerebellar hemorrhage — experience with 57 surgically treated patients and review of the literature* / P. Dammann, S. Asgari, H. Bassiouni [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 77–86.

6. *Predictors of first-week mortality in patients with acute spontaneous cerebellar haemorrhage* / Y. T. Wu, T. Y. Li, S. L. Chiang [et al.] // *Cerebellum*. – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 165–170.

7. *Relationships among hematoma diameter, location categorized by vascular territory, and 1-year outcome in patients with cerebellar haemorrhage* / H. Matsukawa, M. Shinoda, M. Fujii [et al.] // *World neurosurgery*. – 2011. – Vol. 77, N 3/4. – P. 507–511.

8. *Hyperglycemia as a predictor of poor outcome at discharge in patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage* / Y. T. Wu, T. Y. Li, S. C. Lu [et al.] // *Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 543–548.

9. *Efficacy and safety of key hole craniotomy for the evacuation of spontaneous cerebellar haemorrhage* / H. Tokimura, K. Tajitsu, A. Taniguchi [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2010. – Vol. 50, N 5. – P. 367–372.

REFERENCES

1. Lekic T., Rolland W., Hartman R., Kamper J., Suzuki H., Tang J., Zhang J.H. *Characterization of the brain inju-*

ry, neurobehavioral profiles, and histopathology in a rat model of cerebellar hemorrhage. Experimental Neurology 2011; 227 (1): 96-103. doi:10.1016/j.expneurol.2010.09.017. PMID:20887722.

2. Pong V., Chan K.H., Chong B.H., Lui W.M., Leung G.K., Tse H.F., Pu J.K., Siu C.W. *Long-Term outcome and prognostic factors after spontaneous cerebellar haemorrhage. Cerebellum* 2012; 11 (4): 939-45. doi: 10.1007/s12311-012-0371-9. PMID:22392071.

3. Li Q., Qin X.Y., Zhang J.H., Yang J. *Prognosis study of 324 cases with spontaneous intracerebral hemorrhage in Chongqing. Acta Neurochirurgica Supplement* 2011; 111: 399-402. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8_68. PMID:21725790.

4. Zhang J., Wang L., Xiong Z., Han Q., Du Q., Sun S., Wang Y., You C., Chen J. *A treatment option for severe cerebellar hemorrhage with ventricular extension in elderly patients: intraventricular fibrinolysis. Journal of Neurology* 2013; 261 (2): 324-9. doi: 10.1007/s00415-013-7198-2. PMID:24297364.

5. Dammann P., Asgari S., Bassiouni H., Gasser T., Panagiotopoulos V., Gizewski E.R., Stolke D., Sure U., Sandalcioğlu I.E. *Spontaneous cerebellar hemorrhage — experience with 57 surgically treated patients and review of the literature. Neurosurgical Review* 2011; 34 (1): 77-86. doi:10.1007/s10143-010-0279-0. PMID:20697766.

6. Wu Y.T., Li T.Y., Chiang S.L., Chu H.Y., Chang S.T., Chen L.C. *Predictors of first-week mortality in patients with acute spontaneous cerebellar haemorrhage. Cerebellum* 2013; 12 (2): 165-70. doi: 10.1007/s12311-012-0410-6. PMID:22907124.

7. Matsukawa H., Shinoda M., Fujii M., Takahashi O., Yamamoto D., Murakata A., Ishikawa R. *Relationships among hematoma diameter, location categorized by vascular territory, and 1-year outcome in patients with cerebellar hemorrhage. World Neurosurgery* 2012; 77 (3-4): 507-11. doi:10.1016/j.wneu.2011.05.018. PMID:22120383.

8. Wu Y.T., Li T.Y., Lu S.C., Chen L.C., Chu H.Y., Chiang S.L., Chang S.T. *Hyperglycemia as a predictor of poor outcome at discharge in patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage. Cerebellum* 2012; 11 (2): 543-548. doi:10.1007/s12311-011-0317-7. PMID:21975857.

9. Tokimura H., Tajitsu K., Taniguchi A., Yamahata H., Tsuchiya M., Takayama K., Shinsato T., Arita K. *Efficacy and safety of key hole craniotomy for the evacuation of spontaneous cerebellar haemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50 (5): 367-72. doi.org/10.2176/nmc.50.367. PMID:20505290.

Надійшла 16.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. К. В. Аймедов



ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ХРОМАТОГРАФІЧНІ СПЕКТРИ ВІЛЬНИХ ОЛІГОСАХАРИДІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

ДУ «Дніпропетровська медична академія», Дніпропетровськ, Україна

УДК 543.544.5.068.7:616.2

И. Ю. Письменецкая

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ СПЕКТРЫ СВОБОДНЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия», Днепропетровск, Украина

Адаптивные и проапоптотные реакции кардиомиоцитов на стресс эндоплазматического ретикулума играют фундаментальную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и в ближайшее время могут стать эффективными мишенями терапевтического воздействия. Данная работа посвящена исследованию хроматографических спектров перспективных плазматических маркеров состояния эндоплазматического ретикулума и лизосомно-эндосомной системы поврежденных клеток — свободных олигосахаридов — до и после лечения больных сердечной недостаточностью. Стандартная терапия отражается на динамике хроматографических спектров нейтральной фракции свободных олигосахаридов и не влияет на спектры заряженных гликанов. Тенденция сдвига профиля нейтральной фракции к стандартному спектру свидетельствует об улучшении состояния эндоплазматического ретикулума клеток, однако полного восстановления не происходит, т. к. концентрация маркерных пиков заболевания остается высокой и после проведенной терапии.

Ключевые слова: свободные олигосахариды, высокоэффективные жидкостные хроматографические спектры, плазма крови человека, терапия сердечной недостаточности.

UDC 543.544.5.068.7:616.2

I. Yu. Pismenetska

THE IMPACT OF TREATMENT ON PLASMA FREE OLIGOSACCHARIDES CHROMATOGRAPHIC PROFILES OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy", Dnipropetrovsk, Ukraine

Adaptive and proapoptotic reactions of cardiomyocytes to stress of the endoplasmic reticulum play a fundamental role in the development and progression of cardiovascular diseases and in the nearest future may become effective therapeutic targets. Since the endoplasmic reticulum is the main source of free oligosaccharides (FOS) — unbound structural analogues of glycans of glycoconjugates, their structures can reflect a state of this cell organelle. Moreover, some fractions of FOS might represent a status of lysosomes and endosomes. FOS penetration from cells into blood and urine makes them prospective markers of cell stress in biological fluids.

The **objective** of the work was a characterization of FOS in blood plasma obtained from patients with cardiac failure before and after standard treatment. Chromatographic profiles of FOS composed of 4–12 monosaccharides were obtained and analyzed for quantitative and qualitative differences between the samples. After plasma deproteinization and FOS purification the oligosaccharides were labelled with anthranilic acid, separated into the neutral and charged with QAE Sephadex chromatography and analysed using high-performance liquid chromatography.

After treatment, the spectrum changes were observed in neutral fractions of FOS with the restoration of dominant concentrations of the same main peaks as in the control profile. The depth of these changes had individual features but a full profile recovery was not observed since the concentrations of the peaks marked the cardiac failure at this stage of the treatment were still significantly higher than in the control profile. There was no impact of the treatment on the charged fraction of FOS. That might indicate a stress prolongation of endosomal-lysosomal system in spite of the therapy. The study of FOS of blood plasma is a new field allowing an evaluation of an organism state at the level of the cell organelle functional status.

Key words: free oligosaccharides, HPLC-profiles, human plasma, therapy of cardiovascular diseases.

Вступ

Дослідження експресії генів на культурах клітин і моделях тварин свідчать про те, що адаптивні та проапоптотні

шляхи реакції кардіоміоцитів на стрес ендоплазматичного ретикулума відіграють фундаментальну роль у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань, у тому числі сер-

цевої недостатності, ішемічної хвороби серця й атеросклерозу та найближчим часом можуть стати ефективними мішенями терапевтичного впливу [1].



Коли занадто велика кількість неправильно згорнутих або розгорнутих білків нагромаджується в ендоплазматичному ретикулумі, три трансмембранних білки-сенсори їх ідентифікують й ініціюють так звану відповідь на незгорнуті білки (unfolded protein response, UPR). Білки-сенсори представлені протеїнкіназами IRE1 (inositol-requiring protein-1), PERK (protein kinase RNA (PKR)-like ER kinase) і активатором фактора транскрипції ATF6 (activating transcription factor-6). N-кінці білків знаходяться у порожнині ендоплазматичного ретикулума, а C-кінці у цитозолі, тим самим поєднуючи ендоплазматичний ретикулум з цитозолем. За нормальних, не стресових умов порожнинні домени зв'язані з шапероном BiP/GRP78 (immunoglobulin-binding protein/78 kDa glucose-regulated protein) і знаходяться в неактивному стані.

Стресові фактори призводять до активації білків-сенсорів шляхом відокремлення від шаперону. Активовані білки запускають 3 каскади реакцій, що взаємодіють між собою і спрямовані на відновлення протеостазу. Це відбувається за рахунок пригнічення загального синтезу білків на тлі активації анаболізму тих із них, що задіяні у фолдингу й асоційованій з ендоплазматичним ретикулумом деградації ERAD (ER-associated degradation) протеїнів з аберантною конформацією [2; 3].

У разі неможливості відновити протеостаз вмикаються проапоптозні шляхи розвитку процесу, що призводить до загибелі клітин [4].

Водночас ERAD є одним з головних джерел так званих вільних олігосахаридів FOS (free oligosaccharides) — не зв'язаних з білками або ліпідами

структурних аналогів вуглеводної частини глікопротеїнів або гліколіпідів, їх біосинтетичних попередників і продуктів катаболізму. Вони також утворюються при синтезі глікану — попередника в процесі N-глікозилування білків в ендоплазматичному ретикулумі та розпаді зрілих глікокон'югатів у лізосомах [5]. Вільні олігосахариди потрапляють з клітин у кров та сечу і таким чином можуть бути рідинними маркерами процесів, що відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі та лізосомно-ендосомній системі клітин [6].

Раніше нами [7] було показано, що порівняно з нормою при серцевій недостатності відбуваються характерні зміни хроматографічних спектрів вільних олігосахаридів плазми крові людини. Колективні дослідження китайських й американських учених на тваринних моделях виявили, що блокатори β -адренорецепторів саме через пригнічення механізмів клітинного стресу ендоплазматичного ретикулума поліпшують стан кардіоміоцитів хворих щурів [8].

Метою даної роботи було дослідити, чи позначається на хроматографічному спектрі вільних олігосахаридів плазми крові людини стандартне лікування хронічної серцевої недостатності.

Матеріали та методи дослідження

Плазма крові пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю I та II ФК (за NYHA) і практично здорових донорів була відібрана в КУ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» відповідно до вимог наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 про порядок проведення клінічних випробувань і люб'язно нада-

на для досліджень лікарем-кардіологом А. А. Мірошніченко. У групі хворих було 7 жінок і 3 чоловіки, що отримували терапію вперше. Зразки крові для аналізу відбирали до лікування та через 3 міс. після стабілізації клінічних показників, не раніше ніж через 5–6 міс. терапії (із застосуванням індивідуально підібраних інгібіторів АПФ, блокаторів β -адренорецепторів тривалого вивільнення, діуретиків, серцевих глікозидів і нітратів короткої дії). Середній вік пацієнтів становив (59,1 \pm 2,8) року, вік практично здорових донорів (n=15) відповідав віковій категорії хворих досліджуваних груп.

У роботі застосовували реактиви фірм VWR International та Sigma-Aldrich. Депротеїнізацію нативної плазми проводили шляхом осадження білків 10 % трихлороцтовою кислотою (ТХО) з подальшим центрифугуванням упродовж 10 хв при 3000 об/хв [7]. Залишки білків з плазми вилучали шляхом фільтрації за допомогою фільтра з гідрофільною поліфлуороетиленовою (PTFE) мембраною (Millex-LH, 0.45 μ m, Millipore Corp., США) згідно з [6]. Для вилучення глюкози з біологічної рідини застосовували адсорбційну хроматографію на пористому графіті з використанням колонки PGC (Thermo Electron Corp., Runcorn, UK) на 1 мл (25 мг/мл) згідно з методикою [6]. Вільні олігосахариди маркували 2-амінобензойною (антраніловою) кислотою — 2-AA (Sigma-Poole, Dorset, Велика Британія) згідно з методикою, наведеною у роботі D. C. A. Neville et al. [9].

Очищення 2-AA-маркованих олігосахаридів проводили шляхом твердофазної екстракції на колонках Speed SPE Cartridges Amide-2 (Applied Separations, США) [6]. Марковані



глікани поділяли на нейтральні та заряджені іонообмінною хроматографією на QAE-Sephadex (Q25-120) після нанесення їх на колонку та промивання Milli-Q™ H₂O шляхом елюції нейтральних гліканів оцтовою кислотою, а заряджених — амоній ацетатом згідно з D. C. A. Neville et al. [9].

Аналіз маркованих олігосахаридів проводили шляхом нормальнофазової високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографі фірми Waters (Велика Британія) з колонкою 4.6x250-мм TSK gel-Amide 80 (Anachem, Luton, Beds, Велика Британія) згідно з методикою, наведеною у роботах D. C. A. Neville et al. [9; 10] на обладнанні Інституту глікобіології (Оксфорд, Велика Британія). Хроматографічні піки характеризували у глюкозних одиницях (ГО) шляхом порівняння із глюкозними олігомерами частково гідролізованого декстрану як зовнішнього стандарту згідно з D. C. A. Neville et al. [9]. Для збору та обробки даних застосовували комп'ютерні програми Waters Millennium чи Waters Empower, Peak Time та Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення

У даній роботі вперше були отримані хроматографічні спектри загального пулу, нейтральних і заряджених (кислих) вільних олігосахаридів плазми крові хворих на хронічну серцеву недостатність I та II ФК (за NYHA) до і після лікування та проведено їх порівняння з нормою. Досліджували олігосахариди, що складаються з 4 і більше залишків моносахаридів, тому аналізу піддавалися хроматограми на часовому відрізку від 20 до 44 хв (нижня шкала), що відпо-

відає характеристикам піків від 4 до 12 ГО (верхня шкала).

На рис. 1–3 наведені хроматограми, що демонструють спектри вільних олігосахаридів плазми крові людини в нормі (див. рис. 1), при виявленні захворювання (див. рис. 2) і після його лікування (див. рис. 3). Нумерація піків на досліджуваних хроматограмах зазначена відповідно до їх нумерації на контрольному спектрі.

Характерні риси хроматограм вільних олігосахаридів плазми крові хворих на хронічну серцеву недостатність порівняно з нормою — це порушення загальної структури профілю шляхом підвищення його

гетерогенності за рахунок суттєвого перерозподілу концентрацій між піками, їх окремих компонентів і появи маркерних піків захворювання. Якщо у нормі (див. рис. 1, А, В) найбільшу концентрацію мають піки 2, 4, 6, 7, то у хворих суттєво збільшуються піки 8, 9, 10 (див. рис. 2, А). Тому було розраховано співвідношення концентрацій цих піків у всіх хроматограмах (табл. 1) загального пулу вільних олігосахаридів. У нормі головні піки (2, 4, 6, 7) становлять майже 84 % від загальної концентрації усіх обраних для розрахунків піків (2, 4, 6, 7, 8, 9, 10), до лікування — лише 53 %, а після лікування

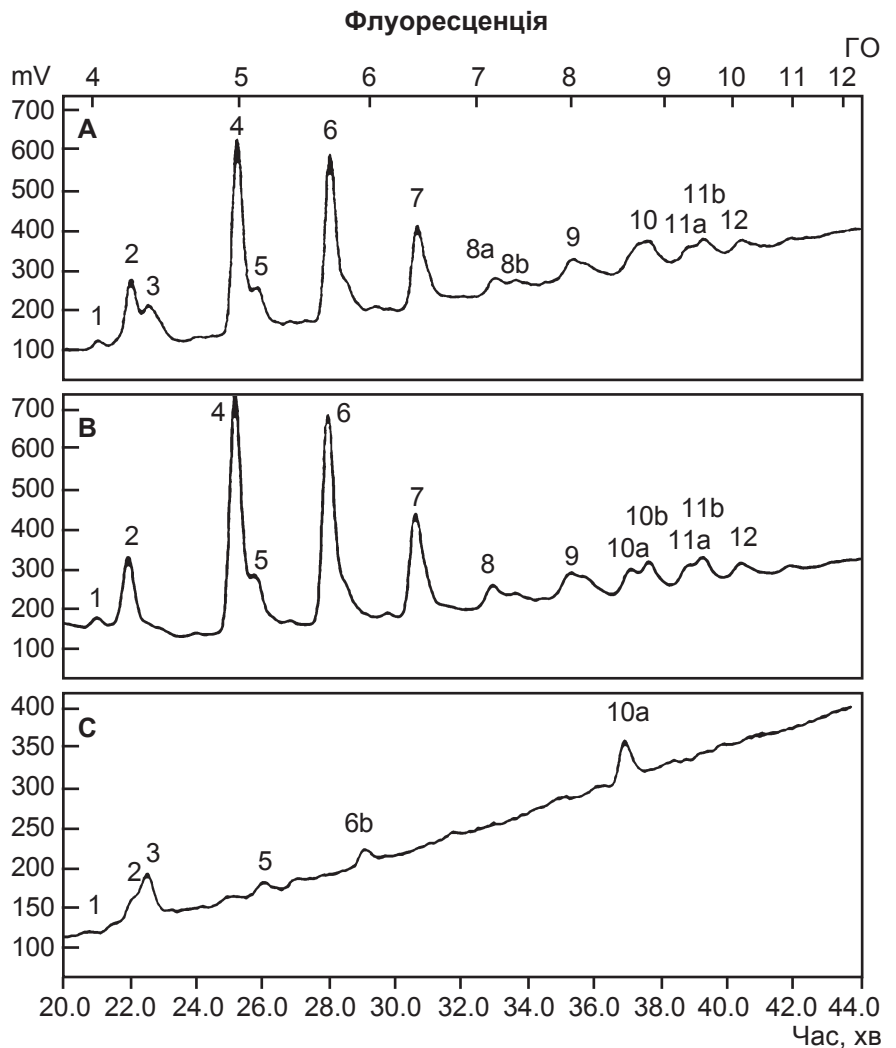


Рис. 1. Порівняння ВЕРХ-спектрів загального пулу (А), нейтральної (В) і зарядженої (С) фракції вільних олігосахаридів плазми крові хворих на хронічну серцеву недостатність і практично здорових донорів (контроль)



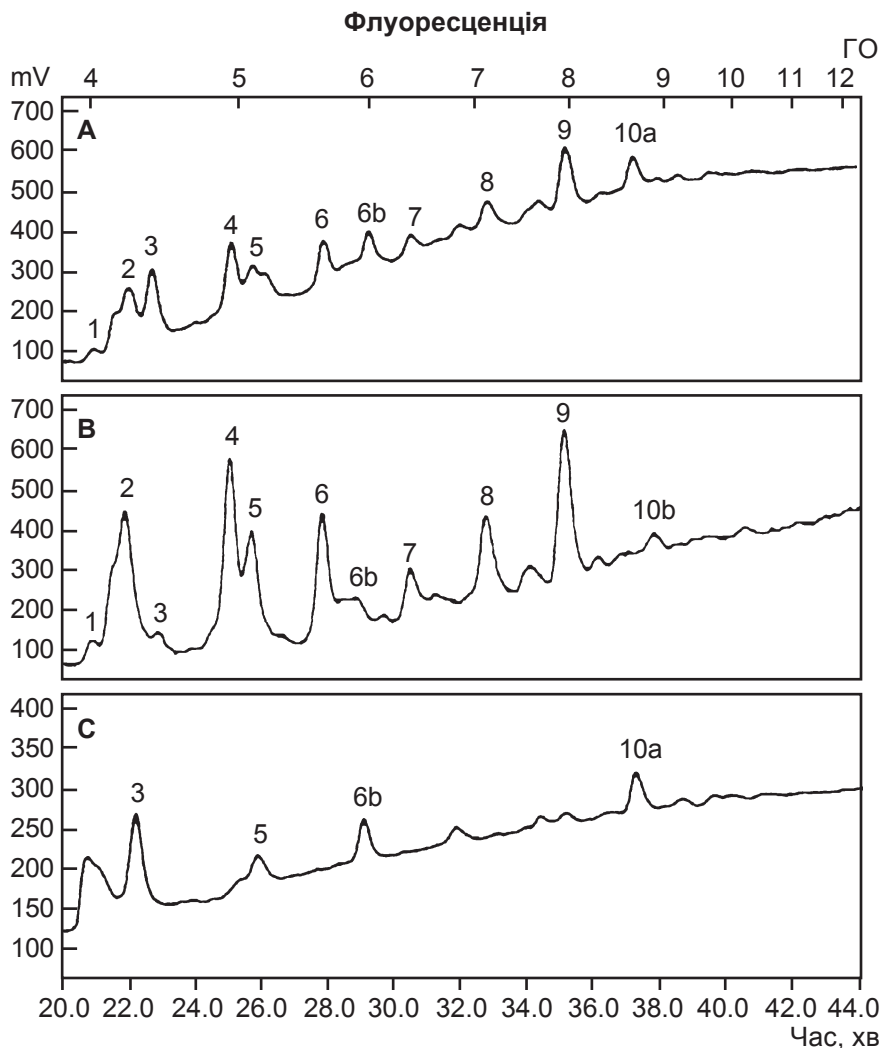


Рис. 2. Порівняння ВЕРХ-спектрів загального пулу (А), нейтральної (В) і зарядженої (С) фракцій вільних олігосахаридів плазми крові хворих на хронічну серцеву недостатність і практично здорових донорів (плазма хворого до лікування)

їх частка зростає, проте не досягає норми.

Водночас частка маркерних піків хронічної серцевої недостатності (8-го та 9-го) втричі більша, ніж у нормі, і значно зменшується при лікуванні. Аналогічна тенденція спостерігається для піків 8, 9 та 10-го. Найбільш контрастним є співвідношення середніх концентрацій маркерних піків захворювання (8 та 9 чи 8, 9, 10-го) до головних піків норми (2, 4, 6, 7-го).

Тенденції змін, що спостерігаються у загальному пулі вільних олігосахаридів, відтворюються у фракції нейтральних гліканів (див. рис. 1–3, В),

бо саме вона представлена більшою кількістю піків і становить основну частину загального пулу. Після лікування (див. рис. 3) спостерігаються зміни спектрів нейтральної фракції (В) у бік наближення профілів до нормального стану з відновленням домінуючої ролі 4, 6 та 7-го піків і відносного зменшення маркерних піків серцевої недостатності — 8-го та 9-го. Глибина цих змін має індивідуальний характер, але повного відновлення спектрів не спостерігається, бо концентрація 8-го та 9-го піків на цій стадії лікування ще значно перевищує норму. Істотною відмінністю зарядженої фракції

вільних олігосахаридів плазми крові хворих (див. рис. 2, С) від норми (див. рис. 1, С) полягає в різкому збільшенні концентрації 3-го піка та суттєвому підвищенні концентрації піка 10а. Застосоване лікування не відновлює спектра цієї фракції, що свідчить про подовження стресового стану лізосомно-ендосомної системи клітин.

Висновки

Стандартне лікування хворих на хронічну серцеву недостатність I та II ФК позначається на динаміці хроматографічних спектрів вільних олігосахаридів плазми крові. Суттєве наближення до стандартного спектра спостерігається у фракції нейтральних олігосахаридів, що свідчить про поліпшення стану ендоплазматичного ретикулума клітин, але повного відновлення не досягається, на що вказує збереження високої концентрації маркерних піків захворювання (8-го та 9-го). Лікування не впливає на спектр зарядженої фракції вільних олігосахаридів плазми крові, тобто на цій стадії його застосування ще не відновлюється стан лізосомно-ендосомної системи клітин.

Подяка

Роботу було виконано при підтримці міжнародного гранту EMBO (ASTF201-2010) та Інституту глікобіології Оксфордського університету (Оксфорд, Велика Британія) у лабораторії доктора Террі Д. Баттерса (Terry D. Butters).

ЛІТЕРАТУРА

1. Minamino T. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease / T. Minamino, I. Komuro, M. Kitakaze // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107 (9). – P. 1071–1082.
2. Guo X. F. Endoplasmic reticulum stress response in spontaneously hy-



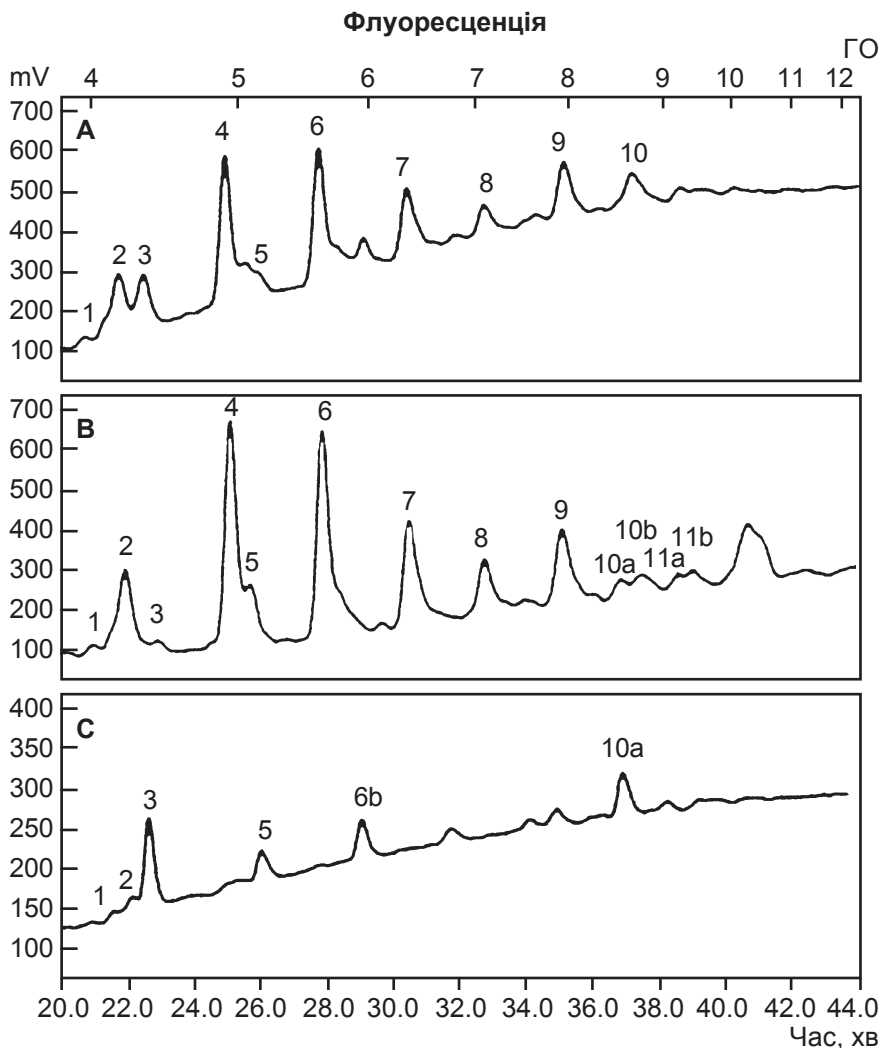


Рис. 3. Порівняння ВЕРХ-спектрів загального пулу (А), нейтральної (В) і зарядженої (С) фракцій вільних олігосахаридів плазми крові хворих на хронічну серцеву недостатність і практично здорових донорів (плазма хворого після лікування)

Таблиця 1

Співвідношення середніх концентрацій головних піків, %

Номери піків	До лікування	Після лікування	У нормі
2, 4, 6, 7 / 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10	53,29	74,99	83,96
8, 9 / 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10	33,83	16,87	10,95
8, 9, 10 / 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10	46,71	25,01	19,88
8, 9 / 2, 4, 6, 7	63,48	22,49	13,05
8, 9, 10 / 2, 4, 6, 7	87,64	33,36	23,68

pertensive rats is affected by myocardial ischemia reperfusion injury / X. F. Guo, X. J. Yang // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 9 (2). – P. 319–326.

3. *Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart* / J. Groenendyk, P. K. Sreenivasaiah, H. Kim do [et al.] // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107 (10). – P. 1185–1197.

4. *Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases* / Y. Mei, M. D. Thompson, R. A. Cohen, X. Tong

// *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852 (2). – P. 243–251.

5. *Eukaryotic oligosaccharyltransferase generates free oligosaccharides during N-glycosylation* / Y. Harada, R. Buser, E. M. Ngwa [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 45. – P. 32673–32684.

6. *Glucosylated free oligosaccharides are biomarkers of endoplasmic — reticulum alpha-glucosidase inhibition* / D. S. Alonzi, D. C. Neville, R. H. Lach-

man [et al.] // *Biochem J.* – 2008. – Vol. 409, № 2. – P. 571–580.

7. *Письменецкая И. Ю. Хроматографические спектры свободных олигосахаридов плазмы крови больных с сердечно-сосудистой недостаточностью* / И. Ю. Письменецкая, Т. Д. Баттерс // *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина.* – 2015. – № 6 (1). – С. 51–56.

8. *β -AR Blockers Suppresses ER Stress in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure* / L. Ni, C. Zhou, Q. Duan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, № 11. – e27294.doi:10.1371.

9. *Analysis of fluorescently labelled glycosphingolipid-derived oligosaccharides following ceramide glycanase digestion and anthranilic acid labelling* / D. C. Neville, V. Coquard, D. A. Priestman [et al.] // *Anal Biochem.* – 2004. – Vol. 331. – P. 275–282.

10. *Neville D. C. Development of a single column method for the separation of lipid — and protein-derived oligosaccharides* / D. C. Neville, R. A. Dwek, T. D. Butters // *J. Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8. – P. 681–687.

REFERENCES

1. Minamino T., Komuro I., Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2010; 107 (9): 1071–1082.

2. Guo X. F., Yang X. J. Endoplasmic reticulum stress response in spontaneously hypertensive rats is affected by myocardial ischemia reperfusion injury. *Exp Ther Med.* 2015; 9 (2): 319–326.

3. Groenendyk J., Sreenivasaiah P.K., Kim do H., Agellon L.B., Michalak M. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Circ. Res.* 2010; 107 (10): 1185–1197.

4. Mei Y., Thompson M.D., Cohen R.A., Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852 (2): 243–251.

5. Harada Y., Buser R., Ngwa E.M., Hirayama H., Aebi M., Suzuki T. Eukaryotic oligosaccharyltransferase generates free oligosaccharides during N-glycosylation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (45): 32673–32684.

6. Alonzi D.S., Neville D.C., Lachman R.H., Dwek R.A., Butters T.D. Glucosylated free oligosaccharides are biomarkers of endoplasmic — reticulum alpha-glucosidase inhibition. *Biochem. J.* 2008; 409 (2): 571–580.



7. Pismenetskaya I.Yu., Butters T.D. Chromatographic profiles of blood plasma free oligosaccharides of patients with cardiovascular disease. *Visnyk of Dnipropetrovskogo Universitetu. Biologiya, meditsina* 2015; 6 (1): 51-56.

8. Ni L., Zhou C., Duan Q., Lv J., Fu X., Xia Y., Wang D.W. b-AR Blockers Suppresses ER Stress in Cardiac

Hypertrophy and Heart Failure. *PLoS ONE* 2011;6 (11): e27294.doi:10.1371.

9. Neville D.C., Coquard V., Priestman D.A., te Vruchte D.J., Sillence D.J., Dwek R.A., Platt F.M., Butters T.D. Analysis of fluorescently labelled glycosphingolipid-derived oligosaccharides following ceramide glycanase digestion and anthranilic acid labelling. *Anal Biochem* 2004; 331: 275-282.

10. Neville D.C., Dwek R.A., Butters T.D. Development of a single column method for the separation of lipid- and protein-derived oligosaccharides. *J. Proteome Res.* 2009; 8: 681-687.

Надійшла 20.06.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. А. Тихонова

УДК 616.311.2+616.316.17+616.314.19)-002-053.81-06:614.546-004.2]-07:616.839-07

М. Т. Слобода

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ УРАЖЕННЯХ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ДЕФОРМУЮЧИМИ ДОРСОПАТІЯМИ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.311.2+616.316.17+616.314.19)-002-053.81-06:614.546-004.2]-07:616.839-07

М. Т. Слобода

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ДЕФОРМИРУЮЩИМИ ДОРСОПАТИЯМИ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Проведено исследование вегетативной нервной системы по опроснику Вейна и индексам Кердо и Хильдебранта у 104 пациентов молодого возраста с заболеваниями пародонта на фоне деформирующих дорсопатий, 94 — с деформирующими дорсопатиями и клинически здоровыми тканями пародонта и 123 — с болезнями пародонта без поражений позвоночника. Установлено, что деформирующие дорсопатии у пациентов молодого возраста создают преморбидный фон для увеличения проявлений вегетативно-сосудистой дистонии, повышения симпатического тонуса и существенного отклонения в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, связанных с преобладанием симпатических влияний.

Ключевые слова: лица молодого возраста, заболевания пародонта, деформирующие дорсопатии, вегетативная нервная система.

UDC 616.311.2+616.316.17+616.314.19)-002-053.81-06:614.546-004.2]-07:616.839-07

М. Т. Sloboda

RESULTS OF THE STUDY PARAMETERS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PERIODONTAL LESIONS IN YOUNG PEOPLE WITH DEFORMING DORSOPATHIES

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. Periodontal diseases and their prevalence in young age are actual problems in dentistry. Lesion of periodontal disease with spine condition makes this issue more important, especially in young people, who often have dorsopathies.

Influence of autonomic nerve structures in the development of diseases of periodontal tissues is known. Therefore it is necessary to study the functional state of the autonomic nervous system in young patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies.

The aim of study is the condition of the autonomic nervous system in young patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies based on questionnaire Wayne and index Kerdo and Hildebrant.

Materials and methods. Dental examination was held in 321 people aged 19–24 years, first group consisted of 104 patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies, second group — 94 patients with deforming dorsopathies and clinically healthy periodontal tissues, third group — 123 patients with periodontal diseases without deforming dorsopathies.

Dysfunction of autonomic nervous system was determined by using Wayne questionnaire, autonomic tone — index Kerdo, degree of harmonization in the cardiovascular and respiratory systems — the Hildebrant coefficient.



Research results. In young people with periodontal diseases installed signs of autonomic dysfunction by questionnaire Wayne, which are more pronounced with presence of deforming dorsopathies (respectively (53.65 ± 4.51) and $(84.62 \pm 3.55)\%$). Deforming dorsopathies create background for the increase of vascular dystonia in patients with periodontal diseases, which can worsen the clinical course of the disease.

In young patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies and with spine disorders and clinically healthy periodontal tissues there was found predominance of sympathetic autonomic tone 1.5 times as much than the parasympathetic and 8 times than eutonic. Among those in patients with periodontal diseases without deforming dorsopathies autonomic balance exceeds sympathetic tone twice, and three times with parasympathetic tone. This confirms the influence of accompanying pathology on the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system.

Dependence between the respiratory and cardiovascular system and the type of vegetative reactions was detected by Hildebrandt coefficient. The prevalence of sympathetic influences contributed to the high degree of inconsistencies in the regulation of these systems in patients with periodontal diseases and dorthopathies.

Key words: young persons, periodontal diseases, deforming dorsopathies, autonomic nervous system.

Вступ

Захворювання тканин пародонта та їх поширеність у молодому віці становлять актуальну проблему в стоматології. Зв'язок захворювань пародонта з ураженнями хребта висуває цю проблему в число першочергових, особливо в осіб молодого віку, у яких часто трапляються деформуючі дорсопатії [1; 3; 7; 8; 11].

Відома роль вегетативних нервових структур у розвитку захворювань тканин пародонта. Тому виникає необхідність вивчення функціонального стану вегетативної нервової системи у молодих пацієнтів з ураженнями тканин пародонта на фоні деформуючих дорсопатій.

Вегетативна нервова система має суттєве значення у процесах адаптації організму до дії як зовнішніх, так і внутрішніх несприятливих факторів, унаслідок чого її функціональний стан дуже мінливий. Для дослідження вегетативних функцій розроблено багато методів [2; 4; 6]. З метою з'ясування механізмів вегетативної регуляції функцій організму застосовують різні життєві процеси та фізіологічні параметри, що впливають зі сторони діяльності нервової системи: рефлексії (око-серцевий, ортостатичний), співвідношення іонів у крові тощо. Особливого значення набувають визначення змін вегетативної нервової системи при захворюваннях, що супроводжуються порушенням її

функції. За даними авторів [2; 4], при клінічних проявах деформуючих дорсопатій часто домінують вегетативні розлади. Це диктує необхідність застосування простих, але інформативних методів дослідження вегетативної нервової системи, що дозволяють реєструвати відносно малі зміни її активності та не впливають безпосередньо на діяльність організму.

У клінічній практиці для оцінки ознак вегетативної дисфункції та визначення її регуляторних механізмів використовують опитувальник Вейна й індекси Кердо і Хільдебранта. Останні ґрунтуються на даних показників систем кровообігу і дихання. Проте при захворюваннях тканин пародонта в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями зазначені показники дослідження вегетативної нервової системи вивчені недостатньо.

Метою дослідження є вивчення стану вегетативної нервової системи у молодих пацієнтів з ураженнями тканин пародонта на фоні деформуючих дорсопатій за допомогою опитувальника Вейна й індексів Кердо і Хільдебранта.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено обстеження 321 особи віком від 19 до 24 років на кафедрі терапевтичної стоматології ФПДО та в обласній клінічній стоматологічній поліклініці ЛНМУ. Пацієн-

там даної вікової категорії проводили стоматологічний огляд, а на кафедрі неврології встановлювали діагноз деформуючих дорсопатій.

Розподіл обстежених осіб молодого віку був таким: I групу утворили 104 пацієнти із захворюваннями пародонта на фоні деформуючих дорсопатій, II групу — 94 пацієнти з деформуючими дорсопатіями та клінічно здоровими тканинами пародонта, III групу — 123 пацієнти з хворобами пародонта без деформуючих дорсопатій.

Наявність ознак дисфункції вегетативної нервової системи визначали за допомогою опитувальника для виявлення вегетативних змін, який заповнювали пацієнти [2]. Опитувальник включає 11 питань, що оцінюються у балах залежно від питомої ваги кожного симптоматичного вегетативної дисфункції. Підрахунок позитивних відповідей та визначення загальної суми балів дає можливість виявити ознаки вегетативних змін. У разі перевищення загальної суми 15 балів діагностують наявність синдрому вегетосудинної дистонії.

Визначення вегетативного тону здійснюють за допомогою індексу Кердо [2; 6], який розраховують на основі даних показників системи кровообігу, за формулою

$$VI = (1 - D/P) \cdot 100 \%,$$

де D — діастолічний тиск; P — частота серцевих скорочень за 1 хв.



Оцінка типу вегетативної реакції: $VI=0$ — вегетативна рівновага в серцево-судинній системі (ейтонія); $VI>0$ — симпатикотонія; $VI<0$ — парасимпатикотонія.

З метою вивчення ступеня узгодження у діяльності серцево-судинної та дихальної систем розраховують коефіцієнт Хільдебранта: співвідношення кількості серцевих скорочень до частоти дихальних рухів за 1 хв [2]. Значення коефіцієнта у межах 2,8–4,9 свідчить про нормальне системне співвідношення, $\leq 2,7$ — про розлад вегетативного забезпечення кардіологічної та респіраторної систем за парасимпатичним типом, $\geq 5,0$ — за симпатичним.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм "Statistica 6.0" та "Microsoft Excel 2002" за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики [9; 10].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені результати визначення ознак вегетативних змін в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями за опитувальником О. М. Вейна. Наведені дані свідчать, що переважна більшість пацієнтів з деформуючими дорсопатіями мають ознаки вегетативно-судинної дистонії. У хворих з ураженнями тканин пародонта і супровідними дорсопатіями ознаки вегетативних змін реєстрували в 5,5 рази частіше, ніж їх відсутність. Аналогічну закономірність спостерігали у пацієнтів з деформуючими дорсопатіями без уражень тканин пародонта. При цьому пацієнтів з сумарною кількістю балів ≥ 15 було в 4 рази більше, ніж з сумою < 15 балів. На відміну від I і II груп обстежених хворих, при аналізі результатів анкетування молодих пацієнтів з ураженнями тканин пародонта без по-

Таблиця 1
Результати визначення ознак вегетативних змін за опитувальником О. М. Вейна в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями

Показник	Кількість балів	
	≥ 15	< 15
I група, n=104		
Абс.	88	16
%	84,62±3,55	15,38±3,55
II група, n=94		
Абс.	76	18
%	80,85±4,08	19,14±4,08
III група, n=123		
Абс.	66	57
%	53,65±4,51	46,34±4,51

Примітка. Достовірність різниці між показниками усіх груп $p<0,001$.

єднаної патології хребта (III група) ознаки вегетативної дисфункції встановлені у (53,65±4,51) % спостережень, що на 31,27 % рідше, ніж у попередніх групах.

Отже, проведене нами дослідження підтверджує дані літератури про те, що захворювання пародонта у меншому ступені, а деформуючі дорсопатії — у більшому супроводжуються вегетативно-судинними розладами. Проте їх поєднання в осіб молодого віку сприяло збільшенню проявів дисфункції вегетативної нервової системи, що може нега-

тивно впливати на перебіг захворювань пародонта.

Визначення типу вегетативної реакції в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями виявило різне співвідношення між кількістю хворих з переважанням нормотонічних, симпатикотонічних і парасимпатикотонічних впливів вегетативної нервової системи в обстежених групах хворих (табл. 2). Результати визначення індексу Кердо показали, що більше ніж у половини пацієнтів з хворобами пародонта та з клінічно здоровими тканинами пародонта на фоні деформуючих дорсопатій регуляція життєвих процесів відбувається завдяки переважанням симпатичної нервової системи. Парасимпатикотонію констатували лише у третини пацієнтів згаданих груп, а нормотонію у поодиноких випадках.

На наш погляд, це зумовлено впливом патології хребта, оскільки відомо, що при деформуючих дорсопатіях спостерігається порушення симпатичного стовбура сегментарних вегетативних нервових структур [5]. Напевно, це також пов'язано із віковими особливостями функції сегментарної вегетативної нервової системи, переважанням її симпатичного відділу у молодому віці, на що вказують автори [6].

Оцінка рівня вегетативного тону за бальною системою

Таблиця 2
Середнє значення індексу Кердо і тип вегетативної реакції в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями

Група	Показник	Нормотоніки	Симпатотоніки	Парасимпатотоніки
I, n=104	n	7	58	39
	%	6,73±2,47	55,77±4,89	37,50±4,77
	Індекс	0	5,80±0,35	-10,20±0,85
II, n=94	n	7	53	34
	%	7,45±2,72	56,38±5,14	36,17±4,98
	Індекс	0	5,50±0,38	-10,10±0,93
III, n=123	n	71	32	20
	%	57,72±4,47	26,02±3,97	16,26±3,34
	Індекс	0	4,37±0,49	-3,87±0,70



підтверджує порушення функції регуляції гомеостазу та гомеокінезу в осіб молодого віку, більш вираженої при захворюваннях тканин пародонта на фоні деформуючих дорсопатій та з ураженнями хребта і з відсутністю хвороб зубоутримувальних тканин.

Незважаючи на наявність порушень вегетативної іннервації у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта без супровідної патології, ейтонія у серцево-судинній системі встановлена тільки у (57,72±4,47) % спостережень, тимчасом як симпатико- та парасимпатикотонія — відповідно вдвічі та утричі рідше. При порівнянні індексу Кердо у балах з таким показником у I і II групах встановлено, що парасимпатичний вплив у молодих пацієнтів з ураженням зубоутримувальних тканин без фонові патології менш виражений, ніж симпатичний. Це підтверджує переважання симпатичної вегетативної активності при захворюваннях пародонта, що підсилюється під впливом деформуючих дорсопатій.

Визначення ступеня узгодження у діяльності серцево-судинної та дихальної систем за коефіцієнтом Хільдебранта (табл. 3) виявило неоднозначні зміни даного показника. При цьому найвищий ступінь неузгодження у діяльності зазначе-

них вісцеральних систем установлений у симпатикотоніків, незалежно від груп дослідження, найменший — у парасимпатикотоніків. У всіх нормотоніків міжсистемне співвідношення знаходиться у межах норми.

Отримані результати розрахунку коефіцієнта Хільдебранта в осіб молодого віку свідчили про залежність співвідношення у діяльності серцево-судинної та дихальної систем від типу вегетативної реакції, тобто активності симпатичної або парасимпатичної ланки сегментарної нервової системи.

Висновки

За опитувальником Вейна в осіб молодого віку із захворюваннями тканин пародонта встановлені ознаки вегетативних дисфункцій, які більш виражені за наявності деформуючих дорсопатій, відповідно у (53,65±4,51) і (84,62±3,55) %.

Деформуючі дорсопатії створюють преморбідний фон для збільшення вегетосудинної дистонії у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта, що може погіршувати клінічний перебіг захворювання.

У пацієнтів молодого віку із захворюваннями тканин пародонта на фоні деформуючих дорсопатій та з патологією хребта і клінічно здоровими тканинами пародонта встанов-

лено переважання симпатичного вегетативного тону у 1,5 рази частіше, ніж парасимпатичного, і у 8 разів частіше, ніж ейтонії. Втім, при захворюваннях пародонта без деформуючих уражень хребта кількість пацієнтів з вегетативною рівновагою перевищує таку з симпатикотонією удвічі, а з парасимпатикотонією — утричі. Це підтверджує вплив супровідної патології на активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

За коефіцієнтом Хільдебранта встановлена залежність у співвідношенні між дихальною та серцево-судинною системами від типу вегетативної реакції. Превалювання симпатичних впливів сприяло високому ступеню неузгодження в регуляції зазначених систем у пацієнтів з ураженням зубоутримувальних тканин і супровідної патології хребта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вагнер В. Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациента / В. Д. Вагнер, К. Г. Гуревич // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 21–26.
2. Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике. – М. : Медпрессинформ, 2001. – 386 с.
3. Клиническая оценка состояния тканей пародонта у детей с патологией опорно-двигательного аппарата / О. В. Деньга, Д. Д. Жук, В. С. Иванов, М. Ф. Коновалов // Вісник стоматології. – 2009. – № 3 (68). – С. 95–99.
4. Кудрявцева Т. В. Динамика заболеваемости молодежи и антропологических характеристик у студентов СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова / Т. В. Кудрявцева, И. Н. Никифорова, Н. В. Сивас // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2007. – № 9. – С. 26–31.
5. Марков А. И. Анатомия сосудов и нервов головы и шеи / А. И. Марков, И. М. Байриков, С. И. Буланов // Серия «Высшее образование». – Ростов н/Д : Феникс, 2005. – 160 с.
6. Минвалеев Р. С. Вегетативный индекс Кердо: индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения / Р. С. Минвалеев ; пер. с нем. // Спортивна медицина. – 2009. – № 1/2. – С. 33–44.
7. Модина Т. Н. Состояние здоровья подростков и пародонтологиче-

Таблиця 3

Середнє значення коефіцієнта Хільдебранта і тип вегетативної реакції в осіб молодого віку з деформуючими дорсопатіями

Група	Показник	Нормотоніки	Симпатотоніки	Парасимпатотоніки
I, n=104	n	7	58	39
	%	6,73±2,47	55,77±4,89	37,50±4,77
	Індекс	4,30±0,06	5,10±0,01	2,70±0,01
II, n=94	n	7	53	34
	%	7,45±2,72	56,38±5,14	36,17±4,98
	Індекс	4,30±0,06	5,10±0,02	2,70±0,01
III, n=123	n	71	32	20
	%	57,72±4,47	26,02±3,97	16,26±3,34
	Індекс	4,20±0,02	5,07±0,02	2,70±0,01



ский статус / Т. Н. Модина, Е. В. Мамаева // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 131–134.

8. Самойленко А. В. Распространенность стоматологических заболеваний у детей со сколиозом / А. В. Самойленко, В. О. Дрок // Современная стоматология. – 2011. – № 1 (57). – С. 116–119.

9. Приходський О. О. Медична статистика / О. О. Приходський, А. О. Голяченко, Л. М. Морарь. – Тернопіль : Лілея, 2000. – 140 с.

10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA : учеб. пособие / О. Ю. Реброва. – 2-е изд. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

11. Kelsey J. L. Lamster influence of musculoskeletal conditions on oral health among older adults / J. L. Kelsey, B. Ira // American Journal of Public Health. – 2008. – Vol. 98 (7). – P. 1177–1183.

REFERENCES

1. Vagner V.D., Gurevich K.G. The value of oral health for the patient's quality of life. *Problemy stomatologii* 2013; 2: 21-26.

2. Wayne A.M. Pain syndromes in neurological practice. Moscow, Medpressinform, 2001. 386 p.

3. Denga O.V., Zhuk D.D., Ivanov V.S., Konovalov M.F. Clinical assessment of the periodontal tissues in children with disorders of the musculoskeletal system. *Novyny stomatologii* 2009; 3 (68); 95-99.

4. Kudryavtseva T.V., Nikiforov I.N., Sivas N.V. Dynamics of youth morbidity and anthropological characteristics of students. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2007; 9: 26-31.

5. Markov A.I., Bayrikov I.M., Bulanov S.I. Anatomy of blood vessels and nerves of the head and neck. Series "Higher Education" Rostov-na-Donu, Phoenix, 2005, 160 p.

6. Minvaleev R.S. Kerdo vegetative index: the index for the assessment of autonomic tone, which is calculated from the data of the blood circulation, Translated from German. *Sportivna meditsina* 2009; 1/2: 33-44.

7. Modina T.N., Mamayeva E.V. The health status of adolescents and periodontal status. *Pediatrica* 2008, 87 (2): 131-134.

8. Samoilenko A.V., Drok V.O. The prevalence of dental diseases in children with scoliosis. *Sovremennaya stomatologiya* 2011, 1 (57): 116-119.

9. Prikhodsky O.O., Golyachenko A.O., Morar L.M. Medical statistics. Ternopil, Lileya, 2000, 140 p.

10. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Applications of package STATISTICA: Manual. Moscow, Media Sphere, 2003, 312 p.

11. Kelsey J.L., Ira B. Lamster influence of musculoskeletal conditions on oral health among older adults. *American Journal of Public Health*, 2008; 98 (7): 1177-1183.

Надійшла 29.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. Г. Романова

УДК 616.314-77

Н. П. Чуев

РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКОЙ КУЛЬТЕВОЙ ВКЛАДКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.314-77

Н. П. Чуев

РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКОЙ КУЛЬТЕВОЙ ВКЛАДКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Статья посвящена актуальной проблеме современной стоматологии — совершенствованию безметаллового несъемного протезирования. Автор поставил цель — повышение качества реставрации фронтальной группы зубов с помощью совершенствования и апробации технологии прессованной керамики и разработал собственную методику изготовления цельнокерамической культевой вкладки. Методика отличается повышенной прочностью конструкции и обладает высокой биоиндеферентностью. Для оценки влияния конструкций с такими вкладками на ткани полости рта была проведена проба Шиллера — Писарева, результаты которой свидетельствуют, что применяемая конструкция не вызывает воспалительных процессов в тканях пародонта, а после травматического воздействия препарированием и подготовкой зуба к протезированию ткани достаточно быстро восстанавливаются до уровня здорового пародонта.

Ключевые слова: культевая вкладка, керамическая масса, ткани пародонта, несъемное протезирование.

UDC 616.314-77

N. P. Chuyev

DEVELOPMENT AND CLINICAL TESTING METHOD OF MAKING CERAMIC ROOT INLAY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Purpose: improve the quality of the restoration of the front teeth with the help of improving and testing technology of pressed ceramics.

Methods. The author developed his own method of manufacturing all-ceramic root inlay. Technique has high structural strength and is highly bioindeference. To assess the impact of structures with these inlays on oral tissue there was performed Schiller–Pisarev test. All patients who participat-



ed in clinical and clinical-laboratory studies (108 patients) were divided into four groups depending on the restoration of the destroyed abutment. All patients were performed aesthetic prosthetic crowns, manufactured and press ceramics.

Results. Performance tests in patients of group 1 after a prosthesis for a long time remain quite high. In the second group (the use of Cobalt framework with a ceramic coating design) initially (to prepare for the root inlay) figure is $2,46 \pm 0,01$. During prosthetic component is reduced (to a value of $2,40 \pm 0,02$) and conventional units aligned to the index rate of only 1 year after prosthesis. In the third group (using the traditional method of manufacture) fluctuations in the index were not significant, indicating that the bioinert ceramic inlays. For the fourth group (construction made on technology developed by autor) is characterized by almost complete absence of fluctuations in the index of glycogen.

Conclusions. Root inlays do not cause inflammation in the periodontal tissues, and after exposure to a traumatic dissection and preparing the tooth for prosthetics, quickly recovered up to the level of the healthy gingival margin.

Key words: root inlay, ceramic mass, periodontal tissues, fixed prosthesis.

За последние 10 лет увеличилось использование керамики из двуокиси циркония как каркасного материала для изготовления микропротезов, одиночных коронок и малых мостовидных протезов. Их использование в зубоортопедической практике стало возможным при помощи CAD/CAM-технологий [1]. Клинические изучения керамических реставраций на основе двуокиси циркония показывали многообещающие клинические результаты и высокие коэффициенты выживаемости [2; 3]. Однако скол и хрупкость керамических масс, которые наслаиваются на каркасы из двуокиси циркония, остаются актуальной и злободневной проблемой современной ортопедической стоматологии [4].

В современной мировой стоматологической практике с целью профилактики сколов и повышения прочности конструкции используют технику послойной облицовки на огнеупорных моделях, CAD/CAM-технологии и технику горячего прессования [5].

Конечно, техника прессования является идеальным вариантом для изготовления вкладок и виниров — она обеспечивает высокое качество (цвет, точность фиксации) в сочетании с эффективным рабочим процессом и высокой прочностью [6].

В современной стоматологии технологии IPS e. max Press занимают достаточно видное место благодаря простоте и технологичности процесса [7;

8], но их применение сдерживается опасением ортопедов-стоматологов, связанным с хрупкостью безметалловых конструкций, сложностью клинических этапов. Поэтому чаще всего в случае разрушения коронковой части зуба применяют металлические культевые вкладки, технологии изготовления которых продолжают совершенствоваться.

Именно поэтому в современной ортопедической стоматологии актуальна проблема повышения качества реставрации фронтальной группы зубов с помощью совершенствования и апробации технологии прессованной керамики, что и было **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

С целью усовершенствования методики протезирования мы разработали четкий алгоритм изготовления безметалловой культевой вкладки. Методика заключается в следующем. После определения показаний к протезированию и оценки состояния периапикальных тканей и состояния корня зуба приступали к подготовке корня (корней) под штифтовую конструкцию.

Препарирование эмали проводили турбинным наконечником, а дентина — микромотором при постоянном водном охлаждении, используя алмазные и твердосплавные боры NTI (Германия).

Полость в культе зуба формировали согласно традици-

онным рекомендациям Протоколов лечения [9]:

— отсутствие поднутрений и слабая дивергенция стенок 2–3°;

— толщина стенок не менее 2 мм;

— отсутствие острых граней, сглаженность контуров.

После окончательного формирования устья канала и полости приступали к снятию оттиска (рис. 1). Мы пользовались общепринятой методикой изготовления двойного оттиска с применением силиконовой массы “Speedex” (“Coltene”, Швейцария) и добивались точного и четкого воспроизведения препарированной полости. Для проснятия поддесневых границ тканей зуба перед получением оттиска проводили расширение зубодесневой борозды ретракционной нитью Gingi-Aid (“Gingi-Pak”, США). Для изготовления прикусной модели получали оттиск с зубов-антагонистов альгинатным материалом (“Уpeen”, Spofa Dental, Чехия).



Рис. 1. Подготовленная полость и устье канала для изготовления керамической культевой вкладки



На устье канала накладывали ватный тампон и повязку для герметизации полости. Полученные в клинике силиконовый и альгинатный оттиски передавали зубному технику, который отливал рабочую комбинированную разборную модель и вспомогательную из гипса 3-го класса.

На следующем этапе техник моделировал вкладку из воска. К восковой композиции присоединяли два литника. Длина литников для прессования составляла 6–8 мм.

Восковые заготовки устанавливали на опоковую основу на расстоянии не менее 3 мм между собой, все места присоединения литников к объекту прессования и к опоковой основе тщательно закругляли. Сверху надевали силиконовое кольцо. Замешивали паковочную массу Bellacer ("Vego", Германия) в течение 3 мин под вакуумом. Заполняли ею силиконовое кольцо. Сверху устанавливали опоковый калибр, удаляли излишки паковочной массы и выдерживали подготовленную опоку в течение 30 мин до момента полного затвердевания. В холодную печь Programat P 90 помещали циркониевые штифты и керамические заготовки для предварительного нагревания до конечной температуры (850 °С). Затем туда же устанавливали опоку и выдерживали все вместе еще 50 мин. Нагретые керамические заготовки помещали в штифтовой канал опоки, сверху устанавливали циркониевый штифт. Оснащенную таким образом опоку помещали в прессовочную печь и активировали автоматическую программу прессования.

Для повышения прочности культевой керамической вкладки применяли «быстрое» охлаждение — доставали вкладку без медленного остывания в печи.

После полного охлаждения проводили распаковку, песко-

струили, отрезали литники алмазными дисками. Припасовывали отлитую из керамики заготовку на рабочей модели (рис. 2). Выполняли окончательную очистку реставрации путем пескоструйной обработки внутренней поверхности полировочной дробью под давлением 2 атм., а внешней поверхности — под давлением 0,5 атм.

Учитывая, что прочность связи белой неокрашенной двуокиси циркония с облицовочными материалами была значительно выше по сравнению с окрашенной двуокисью циркония, окрашивание культевой вкладки не выполняли (рис. 3).

Во время второго посещения полость, подлежащую протезированию, очищали от временного пломбировочного материала, припасовывали вкладку. Фиксацию вкладки в полости рта осуществляли с помощью универсальной двухкомпонентной адгезионной системы Totalcem ("Itena", Франция) (рис. 4).

Перед фиксацией внутреннюю поверхность вкладки протравливали 4,9 % плавиковой кислотой IPS Keramik Atzgel ("Ivoclar Viadent") в течение 60 с. Тщательно смывали проточной водой, высушивали, за-

тем наносили силановый праймер Kerr Silane, равномерно распределяя его по поверхности слабой струей воздуха. Эмаль и дентин полости зуба протравливали Kerr Gel Etchant в течение 15 с, 10 с промывали струей воды, слегка высушивали. Тщательно смешивали 1 каплю OptiBond Solo Plus и 1 каплю OptiBond Solo Plus Activator в течение 3 с, равномерно наносили на дно и стенки полости, раздували слабой струей воздуха, засвечивали гелеолампой Dentsply Inc., Milford, DE 19963 в течение 20 с.

Базовый жидкотекучий композит выбранного оттенка перемешивали с пастой-катализатором высокой вязкости в пропорции 1 : 1, вносили в полость с небольшим избытком. Вкладку погружали в подготовленную полость, жестко удерживая ее стоматологическим пинцетом. Удаляли излишки материала, покрывали реставрацию водорастворимым глицерином для предупреждения образования оксигенированного слоя, засвечивали фотополимерной лампой. Проводили финишную очистку реставрации алмазными финирами, полирами, дисками (рис. 5). Приступали к изготовлению покровной конструкции.



Рис. 2. Припасовка вкладки на модели

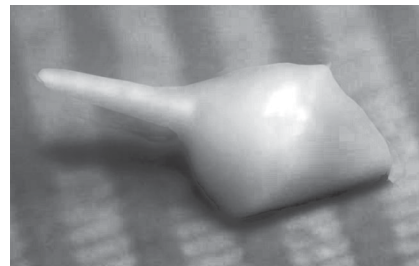


Рис. 3. Готовая керамическая вкладка



Рис. 4. Самопротравливающийся, самоадгезивный цемент для фиксации культевой вкладки



Рис. 5. Керамическая вкладка, фиксированная в полости рта

Основные отличия предложенной методики: применение «быстрого» охлаждения, особенности пескоструйной обработки, отсутствие окрашивания, особенности фиксации и пр.

Все пациенты, которые участвовали в клинических и клинико-лабораторных исследованиях (108 человек), были распределены на четыре группы в зависимости от вида реставрации разрушенного опорного зуба. Всем пациентам выполнялось эстетичное протезирование коронками, изготовленными из пресс-керамики.

В первую группу (контроль) мы включили больных, которым под керамические коронки вкладки не изготавливали — реставрировали при необходимости фотополимерными материалами или стеклоиономерными цементами (32 человека).

Вторая группа (32 человека) включала больных, которым проводили протезирование одиночных дефектов зуб-

ных рядов такими же керамическими конструкциями с использованием металлических культевых вкладок, изготовленных из кобальтохромового сплава. Третью группу составили пациенты, которым проводилось протезирование разрушенных коронковых частей зубов с использованием керамических вкладок, изготовленных согласно Протоколу оказания стоматологической помощи населению [9] (22 человека). В четвертую группу (22 человека) мы отобрали пациентов, протезирование которых проводили по разработанной нами схеме и предложенными нами реставрационными конструкциями вкладок из керамики. Всего было изготовлено 184 вкладки.

Для оценки эффективности предложенной методики нами было проведено сравнительное клиническое исследование, которое включало изучение состояния тканей пародонта. Для этого использовали методику Шиллера — Писарева [10].

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленных данных в табл. 1 видно, что показатели пробы Шиллера — Писарева в контрольной группе находятся на стабильном уровне во все сроки исследования (в среднем 2,20 усл. ед.). Одна-

ко после фиксации вкладки и в процессе изготовления покровной конструкции показатель возрастает на 5,5 % — до $(2,34 \pm 0,02)$ усл. ед., а после длительного пользования конструкцией возвращается к исходному значению.

Показатели этой пробы у больных после протезирования снижены до показателя нормы, что, очевидно, связано с улучшением состояния тканей пародонта после полной адаптации к коронковым покровным конструкциям.

При анализе результатов исследований во второй группе (использование кобальтохромовых вкладок с керамической покровной конструкцией) изначально (до подготовки корня под культевую вкладку) показатель составляет $(2,46 \pm 0,01)$ усл. ед. В процессе протезирования показатель несколько снижается — до $(2,40 \pm 0,02)$ усл. ед. и выравнивается до показателя нормы только через 1 год после протезирования.

В третьей группе (использование традиционной методики изготовления) колебания показателя были незначительными (рис. 6), что свидетельствует о биоинертности керамической вкладки.

Незначительное повышение показателей во время клинического процесса протезирования, на наш взгляд, объ-

Таблица 1

Результаты определения пробы Шиллера — Писарева у пациентов с разрушенной коронковой частью зуба и восстановленной различными видами культевых вкладок, усл. ед.

Группа	Сроки после начала протезирования					
	До протезирования	В день фиксации коронки	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Первая (контроль)	$2,21 \pm 0,02$	$2,34 \pm 0,02$	$2,20 \pm 0,03$	$2,24 \pm 0,04$	$2,21 \pm 0,02$	$2,28 \pm 0,01$
Вторая (КХС)	$2,46 \pm 0,01$ $p < 0,01$	$2,40 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$2,36 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$2,33 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$2,35 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$2,38 \pm 0,03$ $p < 0,05$
Третья (керамика)	$2,33 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$2,40 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$2,28 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$2,30 \pm 0,05$ $p > 0,05$	$2,25 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$2,20 \pm 0,04$ $p > 0,05$
Четвертая (наша разработка)	$2,30 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$2,35 \pm 0,01$ $p > 0,05$	$2,20 \pm 0,01$ —	$2,20 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$2,18 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$2,22 \pm 0,05$ $p > 0,05$

Примечание. p — достоверность по сравнению с группой контроля.



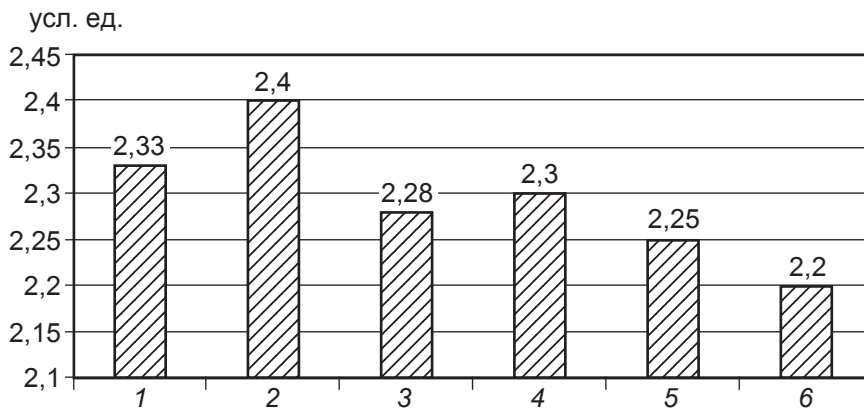


Рис. 6. Динамика изменений показателя пробы Шиллера — Писарева в третьей группе исследований. На рис. 6, 7: 1 — до протезирования; 2 — в день фиксации коронки; 3 — 1 мес.; 4 — 2 мес.; 5 — 6 мес., 6 — 1 год

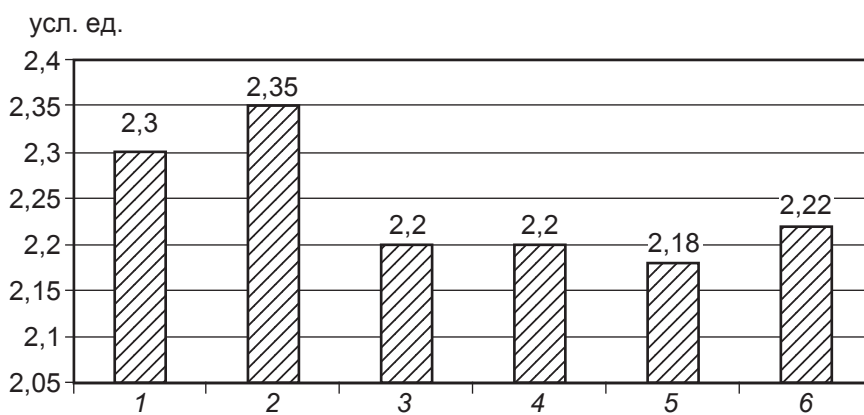


Рис. 7. Динамика изменений показателя пробы Шиллера — Писарева в четвертой группе исследований

ясняется определенной травматичностью протезирования.

Для четвертой группы (вкладки, изготовленные по разработанной нами технологии) характерно практически полное отсутствие колебаний показателя индекса (рис. 7).

Если в начале клинических исследований показатель составил $(2,30 \pm 0,04)$ ар. ед., то уже через 1 мес. после протезирования он снизился до $(2,20 \pm 0,01)$ ар. ед. и держался на этом уровне в течение 1 года.

Вывод

По результатам сравнительного исследования определили, что показатели пробы Шиллера — Писарева, которая свидетельствует о состоянии пародонта зубов, которые восстанавливают под эстетические коронки с применением

корневых керамических вкладок, остаются достаточно низкими, что, в свою очередь, свидетельствует, что применяемая конструкция не вызывает воспалительных процессов в тканях пародонта, а после травматического воздействия препарированием и подготовкой зуба к протезированию достаточно быстро восстанавливается до уровня показателя при здоровом пародонте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Posterior implant single-tooth replacement and status of adjacent teeth during a 10-year period: a retrospective report* / С. Е. Misch, F. Misch-Dietsh, J. Silc [et al.] // *Periodontol.* — 2008. — N 79 (12). — P. 2378–2382.
2. *Pospiech P. Vom Zirkonoxidgerüst zur Lava-Vollkeramik* / P. Pospiech, J. Schweiger, J. Meinen // *Dental labor.* — 2002. — Bd. 50, N 1. — S. 59–67.

3. *Ярова С. П. Отдаленные результаты клинической оценки качества реставраций в боковых зубах* / С. П. Ярова, Р. В. Попов // *Украинский стоматологический альманах.* — 2005. — № 6. — С. 21–25.

4. *Профилактика различных осложнений при ортопедическом лечении включенных одиночных дефектов зубных рядов* / В. В. Лепский, О. В. Деньга, Т. Г. Вербицкая, О. А. Макаренко // *Вісник стоматології.* — 2012. — № 1. — С. 53–57.

5. *Филиппенкова Л. Система протезирования на основе диоксида циркония* / Л. Филиппенкова // *Зубное протезирование.* — 2010. — № 2. — С. 50–53.

6. *Abou-Madina M. M. Influence of Resin Cements and Aging on the Fracture Resistance of IPS e. max Press Posterior Crowns* / M. M. Abou-Madina, M. Ozcan, K. M. Abdelaziz // *Int. J. Prosthodont.* — 2012. — N 25 (1). — P. 33–35.

7. *Effect of "Try-in" paste removal method on bond strength to lithium disilicate ceramic* / R. A. Prata, de V. P. Oliveira, F. C. de Menezes [et al.] // *J. Dent.* — 2011. — N 39. — P. 863–870.

8. *Wu W. S. A short term clinical evaluation of IPS e. max Press all-ceramic crowns* / W. S. Wu, P. C. Xu, M. L. Zhou // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* — 2011. — N 20 (3). — P. 304–307.

9. *Протоколи надання стоматологічної допомоги / за ред. Ю. В. Опанасюка.* — К.: ТОВ Вид.-інформ. центр «Світ сучасної стоматології», 2005. — 506 с.

10. *Иванов В. С. Заболевания пародонта* / В. С. Иванов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1998. — 296 с.

REFERENCES

1. *Misch C.E., Misch-Dietsh F., Silc J., Barboza E., Cianciola L.J., Kazor C. Posterior implant single-tooth replacement and status of adjacent teeth during a 10-year period: a retrospective report.* *Periodontol.* 2008; 79 (12); 2378-2382.
2. *Pospiech P., Schweiger J., Meinen J. Vom Zirkonoxidgerüst zur Lava-Vollkeramik.* *Dental labor* 2002; 50 (1): 59-67.
3. *Yarova S.P., Popov R.V. Long-term results of clinical evaluation of the quality of the restorations in posterior teeth.* *Ukrainiskyi stomatologichnyy almanakh* 2005; 6; 21-25.
4. *Lepskiy V.V., Denga O.V., Verbitskaia T.G., Makarenko O.A. Prevention of various complications in orthopedic treatment included single defects of dentition.* *Visnyk stomatologii* 2012; 1; 53-57.
5. *Filipenkova L. Prosthesis system on zirconia.* *Zubnoe protezirovanie* 2010; 2; 50-53.



6. Abou-Madina M.M., Ozcan M., Abdelaziz K.M. Influence of Resin Cements and Aging on the Fracture Resistance of IPS e.max Press Posterior Crowns. *Int. J. Prosthodont.* 2012; 25 (1); 33-35.

7. Prata R.A., Oliveira de V.P., de Menezes F.C. Effect of 'Try-in' paste removal method on bond strength to li-

thium disilicate ceramic. *J. Dent.* 2011; 39: 863-870.

8. Wu W.S., Xu P.C., Zhou M.L. A short term clinical evaluation of IPS e.max Press all-ceramic crowns. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2011; 20 (3); 304-307.

9. Opanasyuk Yu.V. *Protokoly naddannia stomatologichnoi dopomogy*

[Minutes of dental care]. Kiev, Svit suchasnoi stomatologii, 2005, 506 p.

10. Ivanov V.S. *Zabolevania parodontia* [Periodontal disease]. Moscow, Meditsina, 1998, 296 p.

Поступила 29.10.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Б. Н. Мирчук

УДК 616-007-053.1-06:616.1

Д. М. Щурко

СТАН ФЕТАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ ПЛОДА ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ВАДИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-007-053.1-06:616.1

Д. Н. Щурко

СОСТОЯНИЕ ФЕТАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОРОКА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель исследования: оценить доплерометрические показатели кровообращения плода при врожденных пороках развития (ВПР) в зависимости от нозологической структуры. Основную группу составили 100 беременных в возрасте от 18 до 43 лет с ВПР плода. Группа была подразделена на 7 подгрупп по нозологическим формам МКБ-10. Контрольную группу составили 25 беременных, родивших здоровых детей. Наибольшие нарушения наблюдались при множественных ВПР плода, ВПР сердечно-сосудистой и легочной систем. При множественных ВПР наблюдаются нарушения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном комплексах. При ВПР сердечно-сосудистой и легочной систем нарушения наблюдаются только в плодово-плацентарном комплексе. Анализ доплерометрических показателей по другим нозологическим группам ВПР показал, что нарушения наблюдаются на уровне плацентарно-плодового кровотока. Исследования позволяют оптимизировать алгоритм ведения и своевременное родоразрешение.

Ключевые слова: врожденные пороки развития плода, доплерометрия, фетальное кровообращение.

UDC 616-007-053.1-06:616.1

D. M. Shchurko

THE STATE OF THE FETAL CIRCULATION IN CONGENITAL FETAL MALFORMATIONS DEPENDING ON THE NOSOLOGIC STRUCTURE OF THE MALFORMATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

A normal pregnancy and fetal development depend on the blood flow in the mother-placenta-fetus system. The study of the blood flow using Doppler in this system is carried out both in obstetric pathologies and diseases of the fetus in utero. There are few such studies in congenital fetal malformation (CFM) and they are based on a very small number of studies.

The aim of the investigation was to evaluate the dopplerometric indices of the circulation in CFM depending on the nosologic structure of the malformation.

Materials and methods. The analysis of dopplerometric studies was made in 100 pregnant women aged 18 to 43 years in the third trimester of pregnancy who were diagnosed CFM. This group was divided into 7 groups according to ICD 10. The control group (CG) comprised 25 pregnant women who gave birth to healthy children.

The greatest changes were observed in multiple CFM of the fetus. Blood flow disorders were observed in the utero-placental complex in the fallopian artery (FA) and the placental-fetal blood flow. In the fetal-placental blood flow there were observed disturbances in the umbilical artery (UA) and middle cerebral artery (MCA).

The analysis of CVS in CFM showed no abnormalities in the utero-placental blood flow. In the fetal-placental blood flow there was observed a significant increase in Doppler indices in UA. Indices in MCA and fetal aorta had no significant difference.

The blood flow disturbance in Dopplerometry was also observed in fetuses with CFM of the pulmonary system. There was established that the pulse index in UA was significantly lower, and CMA was significantly higher than in CG. There was observed a significant increase in the resistance index (RI) in the fetal aorta compared with the control group.



Conclusions. The major disturbances in the feto-placental complex were observed in multiple CFM, CVS and CFM of the pulmonary system. In multiple CFM both utero-placental and fetal-placental complex are disturbed. In CFM of CVS and pulmonary system disturbances occur only in the fetal-placental complex.

Key words: congenital malformations of the fetus, dopplerometry, fetal circulation.

Нормальний перебіг вагітності та розвиток плода залежать від кровообігу в системі мати-плацента-плід. Зміни кровонаповнення під час вагітності включають у себе зміни судинної структури матки (спіральної артерії), розвиток неоциркуляції (плацента і плід), а також перерозподіл кровообігу та зміни в об'ємі циркулюючої крові [6]. Порушення у цій системі зумовлює патогенез багатьох ускладнень вагітності [1; 5; 10]. Діагностика стану плода на сучасному етапі базується на визначенні біофізичного профілю та доплерометрії в судинах плода [4; 7–9].

Реєстрація та вивчення кровотоку в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП), середньомозковій артерії (СМА), у камерах серця плода та великих судинах є найбільш інформативними дослідженнями. Для цього вивчаються показники індексу резистентності (ІР) судин, систоло-діастолічне відношення (СДВ), пульсовий індекс (ПІ).

Кровотік вивчають за допомогою доплерометрії в системі мати-плацента-плід як при акушерській патології, так і при внутрішньоутробних захворюваннях плода. При вроджених вадах розвитку (ВВР) плода таких досліджень дуже мало і вони базуються на дуже малій кількості робіт [11; 12].

Метою дослідження було оцінити доплерометричні показники кровообігу при вроджених вадах розвитку плода залежно від нозологічної структури вади.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз доплерометричних досліджень 100 вагітних у віці від 18 до 43 років у третьому триместрі вагітності,

у яких за результатами ультразвукової діагностики діагностовано ВВР. Ці вагітні були розподілені на 7 груп за нозологічними формами згідно з МКХ-10. Контрольною групою (КГ) були 25 вагітних, які за ультразвуковим скринінгом не мали цієї патології та народили здорових доношених дітей.

Допплерометрія проводилася на апараті Toshiba Nemio XG за допомогою конвексних датчиків, які працюють у діапазоні 5 МГц у режимі кольорового та імпульсного Допплера. Кровотік визначали в МА, АП, СМА й аорті плода. Для кількісної оцінки кривих швидкості кровотоку визначали ІР, ПІ та відношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей — СДВ. Математичну обробку проводили за допомогою програми "Statistica 10".

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічної характеристики вагітних із ВВР плода показав, що за нозологічною структурою (за МКХ-10) на першому місці ВВР серцево-судинної системи (ССС) (34,04 %). Друге та третє місце посідають ВВР центральної нервової системи (ЦНС) та множинні ВВР плода (19,2 та 13,8 % відповідно).

На четвертому та п'ятому місці ВВР легеневої системи та ВВР шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (7,4 та 7,4 %, рис. 1).

Враховуючи це, був проведений аналіз стану фетоплацентарного комплексу за нозологічними структурами.

Найбільші зміни кровотоку спостерігалися при множинних ВВР плода (табл. 1). Аналіз показав порушення кровотоку як у матково-плацентарному комплексі в МА ($IP=0,54\pm 0,04$; $p<0,05$), так і в плацентарно-плодовому. У плацентарно-плодовому кровотоці спостерігалось порушення в АП ($IP=0,69\pm 0,03$; $p<0,001$; $СДВ=2,78\pm 0,03$; $p<0,05$) та в СМА ($СДВ=6,26\pm 0,44$; $p<0,05$). Показники кровотоку в аорті плода не мали достовірної різниці.

Аналіз ВВР ССС, що посідають перше місце за частотою, показав відсутність порушень у матково-плацентарному кровотоці (табл. 2). У плацентарно-плодовому кровотоці спостерігалось достовірне підвищення показників доплерометрії в АП ($IP=0,67\pm 0,02$; $p<0,01$; $СДС=3,13\pm 0,19$; $p<0,05$). Показники в СМА й аорті плода достовірної різниці не мали.

Порушення кровотоку при доплерометрії також спостерігалось у плодів з ВВР легеневої системи (табл. 3). Уста-

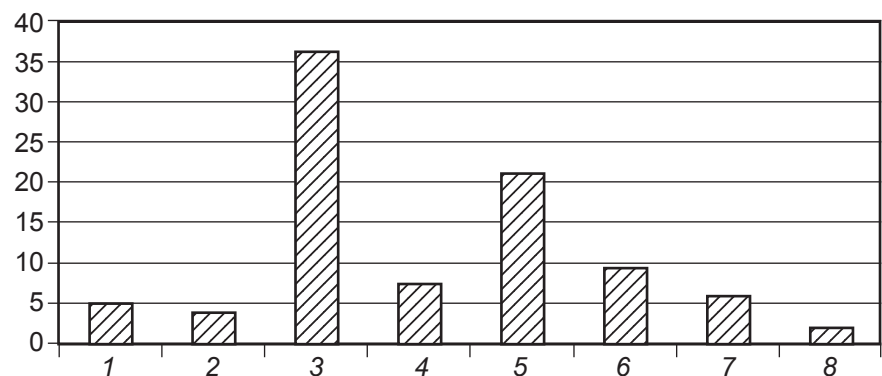


Рис. 1. Нозологічна структура вроджених вад розвитку обстежених вагітних: 1 — ВВР ЦНС; 2 — ВВР шиї та обличчя; 3 — ВВР ССС; 4 — ВВР ШКТ; 5 — ВВР СВС; 6 — ВВР КМС; 7 — множинні ВВР; 8 — СХ

Таблиця 1
Порівняльна характеристика доплерометричних показників при множинних вроджених вадах розвитку

Показник	КГ	Множинні ВВР
МА		
ІР права	0,44±0,02	0,51±0,04
ІР ліва	0,45±0,02	0,54±0,04*
СДВ права	1,91±0,08	2,69±0,80
СДВ ліва	1,84±0,06	2,36±0,28
АП		
ІР	0,57±0,01	0,69±0,03***
СДВ	2,42±0,05	2,78±0,03*
ПІ	0,98±0,03	1,08±0,15
СМА		
ІР	0,73±0,01	0,78±0,06
СДВ	4,33±0,21	6,26±0,44*
ПІ	1,59±0,06	1,52±0,10
Аорта		
ІР	0,75±0,01	0,74±0,02
СДВ	5,40±0,19	4,68±0,12
ПІ	1,96±0,05	1,60±0,01

Примітка. У табл. 1–4: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

новлено, що ПІ в АП ($0,86 \pm 0,02$; $p < 0,05$) був достовірно нижчим, а в СМА ($0,85 \pm 0,02$; $p < 0,05$) достовірно вищим, ніж КГ. В аорті плода спостерігалось достовірне підвищення ІР ($0,85 \pm 0,02$; $p < 0,01$) порівняно з КГ.

Аналіз інших нозологічних форм ВВР плода (табл. 4) свідчить про порушення при ВВР ЦНС у СМА (достовірне зниження ПІ до $1,42 \pm 0,06$; $p < 0,05$), ВВР кістково-м'язової системи (КМС) в АП (достовірне підвищення ІР до $2,86 \pm 0,12$; $p < 0,05$) та ВВР сечовидільної системи (СВС) в АП (достовірне підвищення СДВ до $3,30 \pm 0,29$; $p < 0,05$). При ВВР ШКТ доплерометричні показники не мали достовірної різниці з групою здорових вагітних.

Таким чином, аналіз доплерометричних показників за нозологічними групами ВВР показав, що порушення крово-

Таблиця 2
Порівняльна характеристика доплерометричних показників при вроджених вадах розвитку серцево-судинної системи

Показник	КГ	ССС
МА		
ІР права	0,44±0,02	0,50±0,02
ІР ліва	0,45±0,02	0,50±0,02
СДВ права	1,91±0,08	2,10±0,11
СДВ ліва	1,84±0,06	2,07±0,08
АП		
ІР	0,57±0,01	0,67±0,02**
СДВ	2,42±0,05	3,13±0,19*
ПІ	0,98±0,03	1,33±0,15
СМА		
ІР	0,73±0,01	0,65±0,02
СДВ	4,33±0,21	3,72±0,30
ПІ	1,59±0,06	1,76±0,14
Аорта		
ІР	0,75±0,01	1,65±0,78
СДВ	5,40±0,19	5,49±0,17
ПІ	1,96±0,05	1,72±0,17

Таблиця 3
Порівняльна характеристика доплерометричних показників при вроджених вадах розвитку легеневої системи

Показник	КГ	ЛС
МА		
ІР права	0,44±0,02	0,51±0,01
ІР ліва	0,45±0,02	0,44±0,01
СДВ права	1,91±0,08	2,12±0,32
СДВ ліва	1,84±0,06	1,80±0,04
АП		
ІР	0,57±0,01	0,60±0,01
СДВ	2,42±0,05	2,47±0,08
ПІ	0,98±0,03	0,86±0,02*
СМА		
ІР	0,73±0,01	0,69±0,02
СДВ	4,33±0,21	3,79±0,15
ПІ	1,59±0,06	1,95±0,04*
Аорта		
ІР	0,75±0,01	0,85±0,02**
СДВ	5,40±0,19	4,97±0,10
ПІ	1,96±0,05	1,86±0,90

Таблиця 4
Порівняльна характеристика доплерометричних показників при вроджених вадах розвитку центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідної, кістково-м'язової систем

Показник	КГ	ЦНС	ШКТ	СВС	КМС
МА					
ІР права	0,44±0,02	0,61±0,10	0,48±0,02	0,55±0,05	0,47±0,02
ІР ліва	0,45±0,02	0,51±0,01	0,47±0,03	0,50±0,02	0,47±0,01
СДВ права	1,91±0,08	2,02±0,16	1,81±0,12	2,42±0,35	1,91±0,10
СДВ ліва	1,84±0,06	2,01±1,15	1,91±0,10	2,03±0,03	1,89±0,04
АП					
ІР	0,57±0,01	0,61±0,10	0,57±0,02	0,68±0,03	0,65±0,02
СДВ	2,42±0,05	2,88±0,22	2,38±0,14	3,30±0,29*	2,86±0,12*
ПІ	0,98±0,03	1,05±0,05	1,51±0,34	1,48±0,19	0,97±0,09
СМА					
ІР	0,73±0,01	0,71±0,03	0,76±0,01	0,73±0,03	0,81±0,06
СДВ	4,33±0,21	4,14±0,33	5,29±0,46	4,81±0,48	5,84±1,43
ПІ	1,59±0,06	1,42±0,06*	1,80±0,11	1,67±0,17	1,92±0,25
Аорта					
ІР	0,75±0,01	0,78±0,06	0,79±0,04	0,82±0,03	0,77±0,05
СДВ	5,40±0,19	5,19±0,53	5,63±0,49	5,91±0,63	5,53±0,12
ПІ	1,96±0,05	1,81±0,07	1,73±0,12	1,94±0,17	2,18±0,01



току спостерігається на рівні матково-плацентарного та плацентарно-плодового комплексів. Найбільші порушення в плацентарно-плодовому комплексі спостерігаються при множинних ВВР плода, ВВР легеневої систем і ССС, що може свідчити про наявність плацентарної дисфункції у цих вагітних і потреби своєчасно їх розродження.

Висновки

1. Найбільші порушення у фетоплацентарному комплексі спостерігаються при множинних ВВР плода, ССС і ВВР легеневої системи.

2. При множинних ВВР порушуються як матково-плацентарний, так і плодово-плацентарний комплекси.

3. При ВВР ССС і легеневої системи порушення спостерігаються тільки в плодово-плацентарному комплексі. Матково-плацентарний кровотік не порушується.

4. Аналіз доплерометричних показників за іншими нозологічними групами ВВР показав, що порушення кровотоку спостерігається на рівні плацентарно-плодового комплексу.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення доплерометричних показників при ВВР плода дозволить оптимізувати алгоритми моніторингу плодів із ВВР та своєчасне їх розродження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдулаев Р. Я. Допплерография маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при плацентарной недостаточности / Р. Я. Абдулаев, О. В. Грищенко, В. В. Бобрицкая. – Харьков : Харьковская медицинская академия последипломного образования, 2012. – С. 1–5.

2. Анализ частоты обнаружения врожденных пороков сердца при проведении пренатальной диагностики в Запорожской области / Н. В. Авраменко, О. А. Никифоров, О. С. Сухонос [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 3 (78). – С. 5–8.

3. Авраменко І. Ю. Аналіз лікування дітей з множинними вродженими вадами розвитку / І. Ю. Авра-

менко // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – № 3 (1). – Р. 63–69.

4. Воскресенский С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль : учеб. пособие / С. Л. Воскресенский. – Мн. : Книжный Дом, 2004. – 304 с.

5. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А. М. Громова, В. К. Лихачев, Л. Н. Добровольская [и др.] // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 111–114.

6. Эффективность комплексной терапии нарушенной маточно-плацентарного кровотока / Н. С. Луценко, Е. Х. Кудыльчак, К. В. Островский [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 24–26.

7. Медведев М. В. Допплерография в акушерстве / М. В. Медведев, М. В. Курьяк, Ю. В. Юдина. – М. : РАВУЗДПГ ; Реальное время, 1999. – 160 с. : ил.

8. Медведев М. В. Основы доплерографии в акушерстве : практ. пособие для врачей / М. В. Медведев. – М. : Реал-Тайм, 2007. – 72 с.

9. Стан фетального кровообігу та мозкової циркуляції в ранньому неонатальному періоді життя у новонароджених від матерів із загрозою передчасних пологів / О. О. Піра, А. В. Сенаторова, А. Д. Бойченко [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 1 (3). – С. 27–30.

10. Оценка состояния плода при его задержке внутриутробного развития / Т. И. Слюсар, О. Г. Белоусов, О. А. Джеломанова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 185–187.

11. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancies complicated by major fetal anomalies / I. Meizner, M. Katz, E. Lunfeld, V. Insler // Prenat. Diagn. – 1986. – Vol. 17, N 7. – P. 491–496.

12. Trudinger B. J. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancies complicated with fatal abnormalities / B. J. Trudinger, C. M. Cock // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 92, N 7. – P. 666–670.

REFERENCES

1. Abdulaev R.Ya. Grishchenko O.V. Bobritskaya V.V. The Doppler ultrasound of utero- placental and fetal-placental blood flow in placental insufficiency. Kharkov: Kharkovskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya, 2012: 1-5.

2. Avramenko N.V., Nikiforov O.A. Sukhonos O.S. The analysis of the frequency of detection of congenital heart defects when carrying out prenatal diagnosis of Zaporozhye region. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal 2013; 3 (78): 5-8.

3. Avramenko I.Yu. Analysis of treatment in children with multiple congenital malformations. J. Clin. Exp. Med. Res. 2015; 3 (1): 63-69.

4. Voskresenskiy S.L. Otsenka sostoyaniya ploda. Kardiotokeografiya. Dopplerometriya. Boiphizicheskiy profil. [Assessment of the status of the fetus. Cardiotocography. Dopplerometry. Biophysical profile, tutorial. Minsk, Knizhniy dom 2004, p. 304.

5. Gromova A.M. Likhachov V.K., Dobrovolskaya L.N. et al. Dynamics of changes of blood flow in utero-placental and fetal-placental pools in preeclampsia. Svit meditsyny i biologii 2011; 2: 111-114.

6. Lutsenko N.S., Kudylchak E.Kh. Ostrovskiy K.V. et al. The efficiency of complex treatment of disorders of utero-placental blood flow. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal 2012; 12 (3): 24-26.

7. Medvedev M.V., Kuriak M.V., Yudin Yu.V. Dopplerometriya v akusherstve [Doppler ultrasound in obstetrics], Moscow, RAVUZDG Realnoe vremia, 1999, p. 160.

8. Medvedev M.V. Osnovy dopplerografii v akusherstve [prakticheskoe posobie dlya vrachej] [The basics of Doppler ultrasonography in obstetrics [practical manual for doctors], Moscow, Rial-Taim 2007. p. 72.

9. Riga O.O., Senatorova A.D., Boychenko A.D. et al. The condition of the fetal circulation and brain circulation in the early neonatal period of life in newborns from mothers with threatened preterm labor. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatalna meditsyna 2012; II; 1 (3): 27-30.

10. Slyusar T.I., Belousov O.G., Dzhelomanova O.A. et al. Assessment of the status of the fetus during its intrauterine development. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik 2011; 14 (3): 185-187.

11. Meizner I., Katz M., Lunfeld E., Insler V. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancies complicated by major fetal anomalies. Prenat. Diagn. 1986;17 (7): 491-496.

12. Trudinger B.J., Cock C.M. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancies complicated with fatal abnormalities. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1985; 92 (7): 666-670.

Надійшла 18.11.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. І. З. Гладчук



Yu. V. Kozlov¹, Yu. I. Karpenko^{1, 2}

APPROACH OF AUTOLOGOUS INTRAMYOCARDIAL PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,² State Institution "Odessa Regional Clinical Hospital", Odessa, Ukraine

УДК 616.12-005.4-085.361-056.7

Ю. В. Козлов¹, Ю. И. Карпенко^{1, 2}

ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,² Коммунальное учреждение «Одесская областная клиническая больница», Одесса, Украина

Перспективной является идея интрамиокардиальной трансплантации аутологичных прогениторных клеток периферической крови пациентам с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), которые исчерпали возможности стандартных методов лечения. Пациенты с установленным диагнозом ИКМП были разделены на две группы. В группе 1 (n=29) проводилась интрамиокардиальная трансплантация аутологичных прогениторных клеток периферической крови в комбинации с оптимальной медикаментозной терапией. В группе 2 (n=31) назначалась только оптимальная медикаментозная терапия. Во время контрольных обследований отмечено, что максимальный эффект от трансплантации развивался через 6 мес. после процедуры. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) увеличилась в среднем на (6±3) %, улучшилась локальная и глобальная сократимость миокарда ЛЖ. Через 18 мес. отмечено увеличение выживаемости в группе, где проводилась трансплантация.

Ключевые слова: прогениторные клетки, ишемическая кардиомиопатия, интрамиокардиальная трансплантация, нога хр.

UDC 616.12-005.4-085.361-056.7

Yu. V. Kozlov¹, Yu. I. Karpenko^{1, 2}

APPROACH OF AUTOLOGOUS INTRAMYOCARDIAL PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,² State institution "Odessa Regional Clinical Hospital", Odessa, Ukraine

Background. Autologous peripheral blood progenitor cells transplantation (PBPCT) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) who lack potentialities of standard treatment options seems to have been perspective.

Aims. The main purpose of this study was decreasing of mortality and improving the quality of life of patients with ICMP by developing and application in routine clinical practice the approach of intramyocardial autologous PBPCT in combination with optimal drug therapy.

Materials and methods. Patients with diagnosed ICMP were divided into two groups: autologous transplantation PBPCT in combination with optimal drug therapy (group 1, n=29) versus optimal drug therapy alone (group 2, n=31). Patients of the group 1 received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at a dose 5 mg/kg for 5 days. Leukapheresis was performed on the fifth day. Isolation of mononuclear cells (MNC) was provided by Ficoll-Paque 1.077 g/ml density gradient centrifugation. Intramyocardial transplantation was performed by NOGA XP Navigation System and Myostar catheter. Follow up occurred at 1, 3, 6, 12 and 18 months.

Results. During the follow up there was noticed that the maximum effect of intramyocardial transplantation developed after 6 months after the transplantation. LVEF increased by an average by (6±3)% and improvement of local and global contractility observed. After 18 months-follow-up increasing of survival was noticed.

Key words: progenitor cells, ischemic cardiomyopathy, intramyocardial transplantation, noga xp.

Background

Morbidity and mortality from cardiovascular diseases remains on a high level all around the world. The subsequence of ischemic heart disease that debuts

after an acute myocardial infarction or under the influence of chronic ischemia is the development of congestive heart failure. Eventually cellular hypertrophy, extracellular matrix remodeling and dilatation of heart chambers

occur that led to ischemic cardiomyopathy (ICMP) development. ICMP is associated with poor quality and shorter life expectancy. To summarize, ICMP is among of the most frequent reasons of the human death [1–3].



Main approaches for treatment of patients with ICMP that exist are: drug treatment or surgical intervention: mechanical revascularization (bypass grafting or percutaneous coronary intervention) and heart transplantation. Surgical methods have shown better outcomes comparably with drug treatment. This fact has been established in big international multicenter randomized trials [4]. Unfortunately, a big group of patients for whom surgical intervention is contraindicated or this approach has not been effective exists. Thus, it is necessarily to develop a new method of treatment of patients with ischemic heart disease that will provide an opportunity to increase life expectancy comparably to standard treatment options [5].

The idea of autologous peripheral blood progenitor cells or autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with ICMP who lack potentialities of standard treatment options seems to have been perspective. According to the results of preclinical in vitro studies peripheral blood progenitor and stem cells are able to differentiate into different types of cells and in cardiomyocytes in particular. In vivo studies in animal models have shown strong evidence of the efficacy and safety of intramyocardial and intracoronary transplantation of autologous stem cells of different types of myocardial ischemia [6].

Also numerous clinical studies of the application of peripheral blood and bone marrow stem cells have been conducted recently. They have shown the effectiveness of the intramyocardial stem cell transplantation in patients not only with myocardial infarction and ischemic heart disease but also with idiopathic dilated cardiomyopathy [7].

Aims

The main purpose of this study was decreasing of mortality and improving the quality of life

for patients with ICMP by developing and application in routine clinical practice the complex approach of intramyocardial autologous PBPCT in combination with optimal drug therapy.

Materials and methods

This was open label controlled randomized clinical trial. Main inclusion criteria were: men and women aged 40–80 with previously diagnosed ICMP with LVEF <35% who were resistant to optimal drug therapy at least for three months before the enrolment and who were not candidate for surgical treatment (or it was not effective). Main exclusion criteria were: coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention within 3 months, acute myocardial infarction within 3 months, oncology or hematology diseases within 5 years, pregnancy (table 1). Patients were divided into two groups: intramyocardial transplantation of autologous peripheral blood stem cells in combination with optimal drug therapy (group 1, n=29) versus optimal drug therapy alone (group 2, n=31).

Patients of the group 1 received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at a dose 5 mg/kg for 5 days. Leukapheresis was performed on the fifth day (Fresenius COM. TEC, Germany) for collection of primary cytological material (PCM). Isolation of mononuclear cells was provided by Ficoll-Paque 1.077 g/ml (Sigma-Aldrich, UK)

density gradient centrifugation. Obtained mononuclear cells were concentrated in 0.9% sodium chloride solution. Final cell concentration must be no less than $200 \cdot 10^6$ MNC per ml. Intramyocardial transplantation was performed using NOGA XP Navigation System and Myostar catheter (Biosense Webster, USA). The dose was divided into 18 ± 3 injections of 0.2 ml per injection. Follow up occurred at 1, 3, 6, 12 and 18 months or by patient's requirement.

Results

During G-CSF — treatment common side effects were flu-like symptoms and joint pains. It was a tendency to worsening angina pectoris symptoms that resulted in increased demand in nitrates. In one case severe chest pain that contributed to additional examination observed.

During leukapheresis common side effects were dizziness, skin and mucous parasthesias. In two cases short period of conscienceless was observed. Mean volume of PCM was 153 ± 23 ml.

All cell transplants after the processing procedure conformed the requirements of the protocol: they contained minimum $200 \cdot 10^6$ cells per 1 ml, the viability was no lower than 92% and were not contaminated. For the intramyocardial cell transplantation 18 ± 3 points were selected (fig. 1). During the procedure 11 cases of arrhythmias: 3 cases of ventricular fibrillation

Table 1

Some Baseline Characteristics of Patients

Parameters	Group 1, n=29	Group 2, n=31	P
Median age, M±m	67±6	65±5	>0.05
Myocardial infarction, %	51.7	54.8	>0.05
LVEF, M±m	21±5	24±7	>0.05
Functional class, M±m	3.4±0.3	3.5±0.2	>0.05
Diabetes mellitus type II, %	27.6	24.3	>0.05
Hyperlipidemia, %	49.3	47.2	>0.05
Cerebral circulation disorders, %	3.5	2.1	>0.05
Peripheral vessel disease, %	8.2	8.1	>0.05
Chronic kidney disease, %	7.4	7.3	>0.05



and 9 cases of ventricular tachycardia and one case of AV-block were observed during mapping procedure and were not observed during cell implantation. Episodes of ventricular tachycardia were short and resolved without any intervention. In cases of ventricular fibrillation defibrillation was applied successfully. In patient with AV-block pacemaker was implanted immediately.

During the follow up was noticed that the maximum effect of intramyocardial transplantation developed after 6 months after the transplantation. LVEF increased by an average of $6\pm 3\%$ and improvement of local and global contractility observed. After 18 months-follow-up it was noticed the increasing of survival (fig. 2, table 2).

Discussing

Patients suffering from ICMP with low LVEF (<35%) have extremely low life expectancy and quality of life and increasing of LVEF even on 5% (up to 40%) is crucial. Usually people in this cohort have exhausted potentialities of drug as well as surgical methods of treatment. Although these patients are somatically unfit, intramyocardial transplantation of autologous progenitor cells is to be not only safe but also effective and cheap procedure for them.

Although during G-CSF treatment worsening of angina pectoris symptoms and increased demand in nitrates was observed, these complications were not life threatening. Apparently those effects were related to increased viscosity of blood due to bone marrow stimulation. They were not associated with ST elevation or cardiac enzymes elevations. In one case with severe chest pain additional examination revealed L₄-L₅ pathology, thus pain was related to common side effects of G-CSF administration.

Leukapheresis is routinely used in order to collect cells for

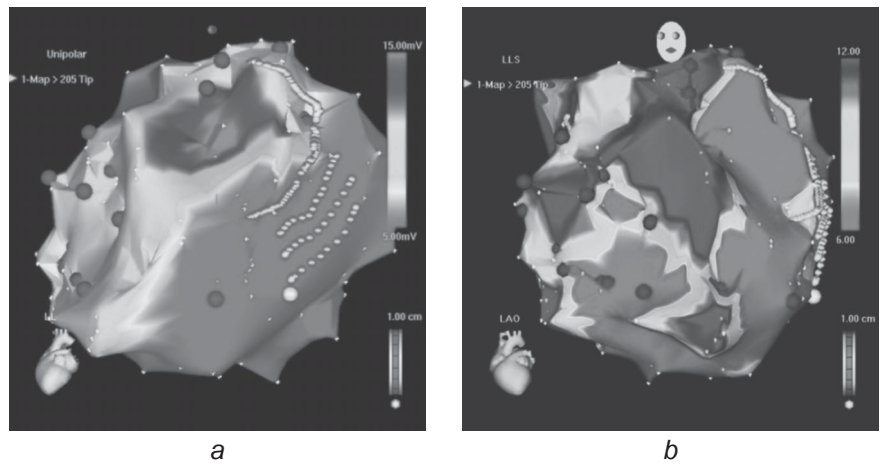


Fig. 1. Left ventricle NOGA XP Navigation System mapping: a — a unipolar voltage map; b — ventricular contractility map. The spots mark the site of implantation of progenitor cells

autologous or allogenic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological diseases. In our study the procedure of leukapheresis had some differences. Because of low LVEF loss of blood for extracorporeal volume could be hemodynamically significant. Preventive saline infusion could not be used because of severe heart failure. On the other hand citrate used

for the anticoagulation could lead to hypocalcaemia and as a result to arrhythmias. Sometimes allergic reactions could occur.

We provided leukapheresis after premedication with dexamethasone and diphenhydramin in order to prevent side effects. During the procedure frequent side effects were: dizziness, weakness, parasthesias and were related to mechanisms

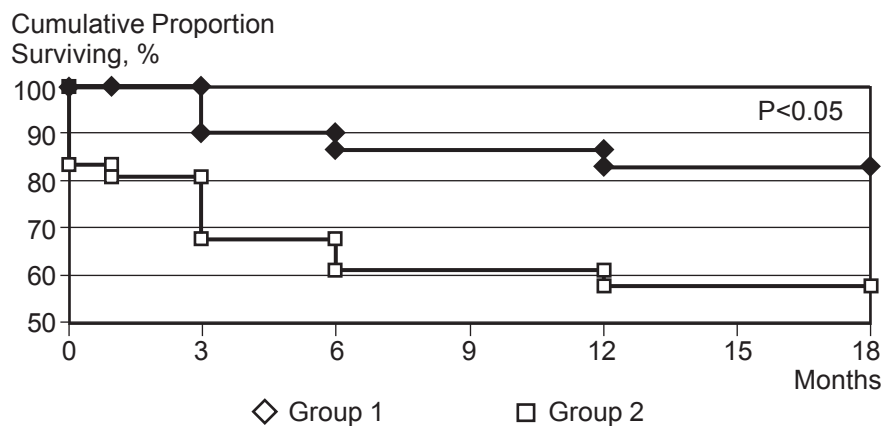


Fig. 2. Kaplan-Meier curves survival in both groups

Table 2

Dynamics of some characteristics of LV's function

Parameters	LVEF, %		EDV, ml	
	Gr 1	Gr 2	Gr 1	Gr 2
Baseline	21±5	24±7	249±15	230±14
1 month	22±6	25±9	243±11	233±10
3 months	27±4*	27±7	239±14	239±13
6 months	29±5*	25±5	212±12*	237±12
12 months	28±6*	23±4	210±16*	240±15
18 months	27±4*	22±8	224±14	243±17

Note. * — P<0.05.



described above. Generally these complications resolved without any intervention. Only in one case allergic reaction on citrate observed. After GCS infusion all symptoms resolved but we were obliged to discontinue the procedure. Thus, leukapheresis is safe procedure for somatically unfit patients is preferable than bone marrow aspiration for obtaining progenitor cells but patients should be under continuous medical staff supervision during the procedure.

Protocols of treatment of ICMP usually contain diuretics thus patient are usually dehydrated. Therefore hematocrit of primary cytological material was high. As a result hypercoagulation of PCM observed. To prevent hypercoagulation we additionally added citrate to PCM in ratio 1:10 relatively before the processing. Main advantage of the isolation of mononuclear cells by density-gradient centrifugation is low cost; therefore this method could be used to reduce expenses. Eventually all patients sustained the procedure successfully and followed to the NOGA XP mapping procedure.

Electromechanical mapping and intramyocardial progenitor cells transplantation with NOGA XP Navigation System is highly precise method. Although during NOGA XP mapping procedure 11 cases of arrhythmias were observed they were not life threatening and were observed only during mapping procedure. During cells implantation none of side effects were observed.

Conclusion

1. Method of the isolation of autologous peripheral blood progenitor cells in patients with ICMP is safe procedure and give an opportunity to obtain enough amount of progenitor cells for the intramyocardial implantation.

2. Intramyocardial autologous peripheral blood progenitor cells transplantation with NOGA XP Navigation System is highly precise and reliable method.

3. Autologous peripheral blood progenitor cells improve local and global contractility of the left ventricle, increase survival of patients with ICMP.

4. Approach of autologous intramyocardial peripheral blood progenitor cell transplantation advisable to perform to the patients with ischemic cardiomyopathy that are resistant to standard treatment options.

REFERENCES

1. Geske J. B. Angina in Revascularization of Ischemic Cardiomyopathy: The Whole Quilt, or Just a STICH? / J. B. Geske, B. Gersh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 19. – P. 2101–2103.
2. *Mechanisms Contributing to the Progression of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Possible Modulating Effects of Paracrine Activities of Stem Cells* / A. A. Kelkar, J. Butler, E. B. Schelbert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 18. – P. 2038–2047.
3. *Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies?* / M. Z. Ratajczak, M. Kucia, T. Jadczyk [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, N 6. – P. 1166–1173.
4. *Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial* / V. Karantalis, D. L. DiFede, G. Gerstenblith [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 8. – P. 1302–1310.
5. *Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy* / I. Bergmane, A. Lacis, I. Lubaua [et al.] // *Pediatr Transplant.* – 2013. – Vol. 17, N 3. – P. 266–270.
6. *Implantation of CD133+ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial* / J. Forcillo, L. M. Stevens, S. Mansour [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29, N 4. – P. 441–447.
7. *Strauer B. E. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice* / B. E. Strauer, G. Steinhoff // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 11. – P. 1095–1104.

REFERENCES

1. Geske J.B., Gersh B.J. Angina in Revascularization of Ischemic Cardiomyopathy: The Whole Quilt, or Just a STICH? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (19): 2101-2103.
2. Kelkar A.A., Butler J., Schelbert E.B., Greene S.J., Quyyumi A.A., Bonow R.O., Cohen I., Gheorghide M., Lipinski M.J., Sun W., Luger D., Epstein S.E. Mechanisms Contributing to the Progression of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Possible Modulating Effects of Paracrine Activities of Stem Cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (18): 2038-2047
3. Ratajczak M.Z., Kucia M., Jadczyk T., Greco N.J., Wojakowski W., Tendera M., Ratajczak J. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia* 2012. 26 (6): 1166-1173.
4. Karantalis V., DiFede D.L., Gerstenblith G., Pham S., Symes J., Zambano J.P., Fishman J., Pattany P., McNiece I., Conte J., Schulman S., Wu K., Shah A., Breton E., Davis-Sproul J., Schwarz R., Feigenbaum G., Mushtaq M., Suncion V.Y., Lardo A.C., Borrello I., Mendizabal A., Karas T.Z., Byrnes J., Lowery M., Heldman A.W., Hare J.M. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. *Circ Res.* 2014; 114(8): 1302-1310.
5. Bergmane I., Lacis A., Lubaua I., Jakobsons E., Erglis A. Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy. *Pediatr Transplant.* 2013; 17 (3): 266-270.
6. Forcillo J., Stevens L.M., Mansour S., Prieto I., Salem R., Baron C., Roy D.C., Larose E, Masckauchan D, Noiseux N. Implantation of CD133+ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (4): 441-447.
7. Strauer B.E., Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (11): 1095-1104.

Submitted 16.12.2015

Reviewer MD, PhD,
prof. V. Y. Kresyun,





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2016



	Січень	Лютий	Березень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27

	Квітень	Травень	Червень
Пн	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Вт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Ср	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Чт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Пт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Сб	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Нд	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Нд	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25