

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (154) 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

№ 2 (154) 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:

В. В. Щур

На фото:

Іду до Гіпнократа

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 2 (154) 2016

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 19.04.2016.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1875.

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

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ
ЕНЕРГОТРОПНОГО МЕХАНІЗМУ МОДУЛЯТОРІВ
ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ
ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
С. В. Горбачова, І. Ф. Беленічев

MOLECULAR AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF
ENERGOTROPIC MECHANISM OF THIOL-DISULFIDE
SYSTEM UNDER CONDITIONS OF ACUTE CEREBRAL
CIRCULATION IMPAIRMENT

S. V. Gorbachova, I. F. Belenichev 5



Фармакологія і фармація

Pharmacology and Pharmacy

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗВРЕДНОСТЬ РАЗНЫХ ДОЗ
ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА
В. Ю. Анисимов, А. П. Левицкий, В. О. Гельмбольдт

CARIES-PREVENTIVE EFFICACY AND SAFETY
OF DIFFERENT DOSES OF CETYLPYRIDINIUM
HEXAFLUOROSILICATE

V. Yu. Anisimov, A. P. Levitsky, V. O. Gelmboldt..... 12

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВАРДЕНАФІЛУ
МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ
В ПЛАЗМІ ТА КРОВІ

Л. І. Осипчук, І. Й. Галькевич

VARDENAFIL QUANTITY DETERMINATION
BY FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN
PLASMA AND BLOOD

L. I. Osypchuk, I. Y. Halkevych 16



Одеса
Одеський медуніверситет
2016



ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ
ПРИ РОЗРОБЦІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ
АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

I. O. Ярема, М. І. Федоровська, Р. В. Куцик

SUBSTANTIATION OF ANTIBACTERIAL PRESERVATIVES CHOICE
IN REMEDIES FOR ANDROGENIC ALOPECIA TOPICAL TREATMENT

I. O. Yarema, M. I. Fedorovska, R. V. Kutsyk 20

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЮЦЕРНИ ЖОВТОЇ
(СЕРПОПОДІБНОЇ АБО РУМУНСЬКОЇ) —
MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK
О. В. Гречана

THE PHARMACOGNOSTIC STUDIES OF
ALFALFA (MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA) (PRODAN)
O. SCHWARZ & KLINK

O. V. Grechana 24



Клінічна практика

Clinical Practice

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

В. И. Величко, Е. В. Саид, Л. И. Колотвина, А. В. Чернецкая

QUALITY OF LIFE, PSYCHOLOGICAL AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM
ASSESSMENT IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V. I. Velychko, Ye. V. Said, L. I. Kolotvina, A. V. Chernetskaya 29

РІВЕНЬ АПЕЛІНУ-12 У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ
О. Є. Гріднєв

APELIN-12 LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND
IN ITS COMBINATION WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

O. Ye. Gridnyev 33

СТАН ЛІПІДОГРАМИ Й АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (*Glu298Asp*)

О. І. Кадикова

THE STATE OF LIPID PROFILE AND ANTHROPOMETRIC INDICES IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON THE GENOTYPE GENE
POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (*Glu298Asp*)

O. I. Kadykova 38

ЗМІНИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ТА ПАРАМЕТРІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
М. Ю. Котелюх

CHANGES OF EXTRACELLULAR MATRIX
AND CARDIOHEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M. Yu. Kotelyukh 41

ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ТЯЖКІСТЬ ПНЕВМОНІЇ
В МАЛЮКІВ У ЗВ'ЯЗКУ З ГЕНЕТИЧНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *IL-4* (C-589T)
І *TNF-α* (G-308A) В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ
Т. В. Кузьменко



THE ROLE OF REGULAR PASSIVE SMOKING IN CLINICAL PECULIARITIES OF PNEUMONIA IN INFANTS ASSOCIATED WITH THE GENETIC POLYMORPHISM OF <i>IL-4</i> (C-589T) AND <i>TNF-α</i> (G-308A) IN THE ODESSA REGION, UKRAINE T. V. Kuzmenko	45
--	----

УСКЛАДНЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК НА ФОНІ ЕПШТЕЙНА — БАПП ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ А. Ю. Пекарь COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN WOMEN ON THE BACKGROUND EPSTEIN–BARR VIRAL INFECTION A. Yu. Pekar	49
---	----

СТАН ГЕМОДИНАМІКИ ОЧЕЙ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕДНЬОГО УВЕЇТУ Н. І. Храменко, Н. В. Коновалова, Н. І. Наріцина, О. В. Іваніцька, Т. М. Серебріна, В. Л. Кушнір, А. В. Рибалко HEMODYNAMIC OF EYES IN COMPLICATED CHRONIC RECURRENT ANTERIOR UVEITIS N. I. Khramenko, N. V. Konovalova, N. I. Naritsyna, O. V. Ivanitska, T. M. Serebrina, V. L. Kushnir, A. V. Rybalko	53
---	----

ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ ДВУХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ КОМБІНАЦІЙ НА ГЕМОДИНАМІКУ, МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СУБФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД СИРОВАТКИ КРОВІ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ КАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В. А. Штанько, Н. В. Тофан, С. А. Тихонова, А. П. Романчук, О. В. Хижняк DIFFERENCES OF TWO ANTIHYPERTENSIVE COMBINATIONS INFLUENCE ON HEMODYNAMIC, METABOLIC FEATURES AND SUBFRACTIONAL STATUS OF BLOOD SERUM IN ELDERLY PATIENTS WITH COMORBID CARDIAC PATHOLOGY V. A. Shtanko, N. V. Tofan, S. A. Tykhonova, A. P. Romanchuk, O. V. Khyzhnyak	57
---	----



Огляди
Reviews

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕРПЕСВІРУС-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Т. М. Муратова, О. Р. Пулик, В. В. Артьоменко PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM HERPES VIRUS-ASSOCIATED LESION O. M. Stoyanov, R. S. Vastyanov, T. M. Muratova, O. R. Pulyk, V. V. Artyomenko	64
---	----



Пам'ять
Memory

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТА СТАНОВЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ЄВРЕЙСЬКОЇ ЛІКАРНІ С. В. Лінніков THE HISTORY OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF THE ODESSA JEWISH HOSPITAL S. V. Linnikov	72
---	----



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	75
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	75
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	77





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	78
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	78
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	80

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 № 6 від 22.01.2016 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 2 (154). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2016





УДК 615.35:537.875.1547.792].011.077

С. В. Горбачова, І. Ф. Бєленічев

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ЕНЕРГОТРОПНОГО МЕХАНІЗМУ МОДУЛЯТОРІВ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.35:537.875.1547.792].011.077

С. В. Горбачева, И. Ф. Беленичев

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЕРГОТРОПНОГО МЕХАНИЗМА МОДУЛЯТОРОВ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Уровень восстановленного глутатиона играет важную роль в механизмах поддержания нормального функционирования и жизнеспособности митохондрий. Исходя из этого, перспективным направлением фармакокоррекции в условиях ишемии является поддержка тиолового редокс-статуса клетки для предотвращения метаболических нарушений, обусловленных митохондриальной дисфункцией. Учитывая способность модуляторов тиол-дисульфидной системы нормализовать уровень восстановленного глутатиона и повышать экспрессию белка теплового шока HSP70, актуальным является изучение их метаболитотропной активности. Проведенные исследования указывают на наличие у модуляторов тиол-дисульфидной системы выраженной энерготропной активности в условиях острой ишемии головного мозга, которая обусловлена, опосредованно через повышение уровня восстановленного глутатиона, усилением экспрессии HSP70, участвующего в механизмах активации и регуляции компенсаторных митохондриально-цитозольных шунтов энергии.

Ключевые слова: метаболитотропная активность, острое нарушение мозгового кровообращения, белки теплового шока, глутатион.

UDC 615.35:537.875.1547.792].011.077

S. V. Gorbachova, I. F. Belenichev

MOLECULAR AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF ENERGETROPIC MECHANISM OF THIOL-DISULFIDE SYSTEM UNDER CONDITIONS OF ACUTE CEREBRAL CIRCULATION IMPAIRMENT

The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Under conditions of cerebral circulation impairment an imbalance of energetic metabolism could have negative influence on neurons and could lead to their death. In the case of energetic deficiency it is observed a significant carbohydrate metabolism disorder when aerobic pathways of oxidation are inhibited, anaerobic glycolysis is enhanced and lactate is accumulated. These processes evoke an impairment of cellular redox homeostasis, shift of thiol-disulfide balance and deprivation of heat shock proteins (HSP) expression. A promising concept of pharmacological correction under conditions of ischemia is a maintenance of thiol redox status of a cell in order to prevent any metabolic impairments which are stipulated by mitochondrial dysfunction.

Modelling of experimental acute cerebral circulation impairment by means of bilateral occlusion of common carotid arteries caused typical disorders of energetic carbohydrate metabolism inside neurons. This was exhibited in a compensatory activation of anaerobic glycolysis and inhibition of reactions of tricarboxylic acids cycle. That is proved by the inhibition of malate dehydrogenase activity by 21.6%, decrease of malate and pyruvate level by 61.5% and 2.5 times correspondingly with regard to analogous indexes of falseoperated animals. The obtained data are the evidence of inhibition of tricarboxylic acids cycle reactions on a site "citrate — succinate". The numerated pathobiochemical shifts of energetic metabolism appeared against a background of impairments of thiol-disulfide balance, in other words the decrease of reduced glutathione form, accumulation of oxidized glutathione form and inhibition of protein HSP70 expression.



During the performed investigations it was established that the introduction of thiol-disulfide system modulators caused activation of aerobic pathways of oxidation as well as anaerobic ones. It was proved by the fact of significant reduction of lactate level that was accompanied by the increase of contents of tricarboxylic acids cycle components such as malate and pyruvate.

Realization of metabolite-tropic action of preparations is connected with their positive influence on glutathione link of thiol-disulfide system. We assume that the revealed mechanism is not only connected with antioxidant properties of used preparations. Confinement of oxidative and nitrosative stress reactions prevents nitrosylation of thiol redox-dependent sites of genes and prevents deprivation of HSP70 expression that is proved by the obtained results of the given investigation. The increase of HSP70 level promoted a maintenance of malate dehydrogenase activity and percolation of malate aspartate pathway of reduced equivalents transport into mitochondria. Thus, modulators of thiol-disulfide system produce a pronounced metabolite-tropic effect which is specified by their action in mechanisms of endogenous neuroprotection, namely the direct increase of the reduced glutathione form and mediated activation of HSP70 protein expression.

Key words: metabolite-tropic activity, acute cerebral circulation impairment, heat shock proteins, glutathione.

Вступ

Підтримка енергетичного гомеостазу мозку, у тому числі при ішемічних церебральних розладах, відбувається за участі низки саморегульованих систем, що підтримують баланс між енерговитратними і енергопродукуючими процесами. В умовах порушення процесів утворення енергії, що лежать в основі ішемічного церебрального інсульту, саме дисбаланс енергетичного метаболізму може негативно позначитися на клітині і навіть призвести до її загибелі. В ішемізованих тканинах в умовах гіпоксії та енергодефіциту істотно порушується вуглеводний обмін — пригнічуються аеробні шляхи окиснення, посилюється гліколіз, нагромаджується лактат і виникає ацидоз [1].

Дефіцит АТФ на тлі нестачі кисню і глюкози є основним пусковим механізмом порушення окисно-відновного гомеостазу клітини, зміщення тіолдисульфідної рівноваги і нагромадження активних форм кисню та азоту. Під впливом вільнорадикальних реакцій та інших процесів окислативного стресу виникає активація транскрипційних факторів білків теплового шоку HSP (Heat shock proteins). Дослідження останніх років, спрямовані на виявлення ендогенних механізмів

при ішемії, показали участь цих білків у захисті клітин від загибелі [2]. Нейропротективний ефект HSP70 в умовах ішемії пояснюється його антиапоптичною та мітопротективною дією, запобігаючи апоптозу, який ініціюється мітохондріями [3]. Виділяють три основні шляхи впливу HSP-білків на процеси апоптозу: блокада пускового рецептора апоптозу Fas/Apo-1, гальмування вивільнення цитохрому С з мітохондрій при падінні мембранного потенціалу і запобігання його зв'язуванню з проапоптичним білком Араф-1 [4].

Деякими дослідженнями показано, що експресія HSP70 регулюється рівнем відновленого глутатіону (GSH). При формуванні окисного стресу зростання внутрішньоклітинного рівня цитотоксичних форм NO і активних форм кисню, а також пов'язане з цим зміщення тіолового редокс-статусу можуть бути залежними від депривації рівня білка теплового шоку HSP70 [5].

Все вищевикладене вказує на важливу роль відновленого глутатіону в механізмах підтримки нормального функціонування і життєздатності мітохондрій. Виходячи з цього, перспективним напрямом фармакокорекції в умовах ішемії є підтримка тіолового редокс-статусу клітини для запобіган-

ня метаболічним порушенням, зумовленим мітохондріальною дисфункцією.

Метою даного дослідження є вивчення метаболітотропної активності модуляторів тіолдисульфідної системи, враховуючи їх здатність нормалізувати рівень відновленого глутатіону і підвищувати експресію білка теплового шоку HSP70.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені відповідно до Директиви Європейського союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів над тваринами. Досліди виконані на білих безпородних щурах масою 180–200 г обох статей. Експериментальні тварини були розподілені на 6 груп: I — псевдооперовані тварини; II — тварини (контроль) з експериментальним гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), III — ГПМК + тіотріазолін («Артеріум», Україна) дозою 50 мг/кг; IV — ГПМК + ангіолін («Фармактрон», Україна) дозою 50 мг/кг; V — ГПМК + тіоцетам (АТ «Галічфарм», Україна) дозою 250 мг/кг; VI — ГПМК + ліпоєва кислота («Марбіофарм», Російська Федерація) дозою 50 мг/кг.

Порушення мозкового кровообігу викликали необоротною двосторонньою оклюзією загальних сонних артерій.



Процедуру виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг), шляхом хірургічного доступу виділяли загальні сонні артерії, підводили під них шовкові лігатури і перев'язували. З огляду на високу смертність при даній модельній патології, використовували таку кількість тварин, щоб кожна експериментальна група складалася з 10 особин. Препарати вводили внутрішньочеревно зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 4 днів спостереження, починаючи з моменту виходу тварин з наркозу.

Тваринам I та II груп протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин. З експерименту тварин виводили під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) [6].

Для досліджень тканини головного мозку гомогенізували на холоді, в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 M KCl) при температурі +4 °C за допомогою гомогенізатора SilentCrusher S (Німеччина) у співвідношенні тканина : сольовий розчин 1 : 40. Отриману суспензію центрифугували 7 хв при 700 g на центрифугі Eppendorf Centrifuge 5810R. Отриманий осад відкидали, а надосадову рідину повторно центрифугували при 11000 g у центрифугі Sigma Refrigerated Centrifuge 3-30k при температурі +4 °C. Центрифугат являв собою цитозольну фракцію, а отриманий осад — мітохондріальну суспензію. Для подальших досліджень використовували мітохондріальну фракцію [7].

Вміст окисненого і відновленого глутатіону визначали флюорометрично [8]. Енергетичний метаболізм оцінювали за вмістом пірувату, малату, лактату і НАДФ-залежної малатдегідрогенази (МДГ). Кіль-

кісне визначення вмісту пірувату визначали за методом Цоха — Лампрехта, визначення малату проводили за методом Хохорста. Вміст лактату оцінювали за кількістю утвореної відновленої форми НАД, яка еквімолярна кількості окисненого лактату. Концентрацію всіх визначених сполук виражали в мікромолях на грам тканини [9]. Активність НАДФ-залежної МДГ вивчали в мітохондріальній фракції за швидкістю відновлення НАДФ в інкубаційному середовищі при насичених концентраціях субстратів і кофакторів. Активність ферменту виражали в мікромолях НАДФН₂, що утворився за 1 хв у розрахунку на 1 г тканини [9].

Концентрацію HSP70 визначали методом імуноблот-аналізу. Білки розділяли в 10 % поліакриламідному гелі (ПААГ). Білки з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану при напрузі 100 В і силі струму 0,35 А протягом 1 год. Після перенесення мембрану поміщали в блокуючий буфер, що містить 1 % розчин бичачого сироваткового альбуміну (SIGMA, США) на 20 год. Відмиту в 0,1 М фосфатному буфері мембрану занурювали в розчин первинних антитіл проти HSP70 1 : 500 (Santa Cruz Biotechnology) та інкубували 2 год при кімнатній температурі. Після цього проводили повторне промивання в 0,1 М фосфатному буфері, поміщали мембрану в розчин вторинних антитіл 1 : 1000 (біотинільовані антимишачі IgG, SIGMA, США) та інкубували 2 год. Для візуалізації мембрану обробляли розчином АЕК: 1 таблетка 3-аміно-9-етилкарбазолу (Sigma, США), розчинена в 2,5 мл ДМФА, який містить 47,5 мл 0,05 М ацетатного буфера (рН 5,0) і 25 мкл 30 % H₂O₂. Інкубували мембрану в суміші суб-

страту 5–10 хв. Червоний нерозчинний преципітат характеризує комплекс антиген-анти тіло. Промивали мембрану в дистильованій воді кілька разів. Висушували смужки між листами фільтрувального паперу під потоком холодного повітря. Детекцію HSP70 здійснювали за допомогою денситометрії в програмі Adobe Photoshop [10].

Дані представлені у вигляді середнього арифметичного і стандартної помилки середнього значення (M±m). Результати дослідження оброблені з використанням статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності з рівнем значущості менш 0,05 (95 %) [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Моделювання ГПМК призводило до типових порушень вуглеводно-енергетичного обміну в нейронах. Це проявлялося компенсаторною активацією анаеробного гліколізу, посиленням утворення лактату й іонів водню, що зумовлює формування метаболічного ацидозу. Значне нагромадження концентрації лактату викликає зниження рН і є несприятливою прогностичною ознакою. У групі тварин з модельною патологією на 4-ту добу експерименту реєструвалося підвищення рівня лактату в 3,5 рази (табл. 1). Активація гліколізу супроводжувалася пригніченням ферментів циклу трикарбонових кислот (ЦТК), про що свідчить гальмування активності МДГ (на 21,6 %) і зниження рівня малату та пірувату на 61,5 % і в 2,5 рази відповідно щодо аналогічних показників



Показники вуглеводного обміну у головному мозку і активність мітохондріальної малатдегідрогенази на четверту добу гострого порушення мозкового кровообігу, мкмоль/г тканини, М±m

Експериментальна група тварин	Піруват	Лактат	Малат	МДГ
Псевдооперовані	0,510±0,016	2,441±0,085	0,384±0,015	1,25±0,08
Тварини з ГПМК	0,204±0,011*	8,521±0,288*	0,148±0,009*	0,98±0,07*
ГПМК + тіотриазолін	0,385±0,007**	4,678±0,180**	0,218±0,008**	1,09±0,07
ГПМК + ангіолін	0,413±0,010**	3,684±0,171**	0,313±0,013**	1,21±0,05**
ГПМК + тіоцетам	0,395±0,015**	4,197±0,165**	0,249±0,016**	1,13±0,06**
ГПМК + ліпоєва кислота	0,321±0,007**	6,575±0,337**	0,193±0,018**	1,03±0,07

Примітка. У табл. 1, 2: * — $p < 0,05$ щодо псевдооперованих тварин; ** — $p < 0,05$ щодо тварин з ГПМК.

Вміст HSP70 і тіоловий статус у головному мозку тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу на четверту добу спостереження

Експериментальна група тварин	HSP70, ум. од./г білка		Глутатіон, мкмоль/ г білка	
	Гіпокамп	Кора	відновлений	окиснений
Псевдооперовані	17,30±0,95	15,10±0,84	3,60±0,17	0,13±0,06
Тварини з ГПМК	7,40±0,64*	22,30±1,15*	0,62±0,08*	1,68±0,11*
ГПМК + тіотриазолін	10,50±1,63	29,60±2,13**	1,93±0,21**	0,76±0,08**
ГПМК + ангіолін	24,10±2,25**	33,50±1,87**	2,88±0,34**	0,71±0,07**
ГПМК + тіоцетам	11,30±1,11**	30,20±1,66**	1,84±0,22**	0,82±0,05**
ГПМК + ліпоєва кислота	8,60±0,58	26,90±2,31	1,69±0,41	0,88±0,11**

псевдооперованих тварин. Отримані дані свідчать про гальмування ЦТК на ділянці «цитрат – сукцинат».

Зазначені патобіохімічні зміни енергетичного метаболізму перебігали на тлі порушення тіол-дисульфідної рівноваги і пригнічення експресії білка HSP70 (табл. 2). Так, за даних умов відзначається зниження вмісту GSH у 5,8 разу. Паралельно реєструвалося значне збільшення окисненої форми (GSSG). Нагромадження окиснених інтермедіатів системи глутатіону сприяє розвитку окисного і нітрозативного стресу в тканинах мозку. Відомий ще один механізм негативно впливу високих концентрацій окисненої форми глутатіону — пряме гальмування експресії білка HSP70. Однак у наших попередніх дослідженнях отримані результати посилення експресії HSP70 у ней-

ронах фронтальної кори [4; 12]. Аналіз робіт інших дослідників показав як зниження, так і підвищення вмісту білків теплового шоку в гіпокампі та корі в умовах ішемії [13; 14]. У даному дослідженні рівень HSP70 визначали в тканинах фронтальної кори і в найбільш чутливій до ішемії зоні гіпокампа.

Аналіз отриманих результатів підтверджує уявлення про те, що ішемічне ушкодження нейронів супроводжується змінами функціонального стану компонентів білків теплового шоку і пов'язаної з їх функцією глутатіонової редокс-системи, необхідної не тільки для антиоксидантного захисту, а й для фолдингу білкових молекул. У ході проведених досліджень було встановлено, що введення модуляторів тіол-дисульфідної системи приводило до активації аеробного окиснення (див. табл. 1). Про це свідчи-

ло достовірне підвищення рівня малату при падінні концентрації лактату порівняно з показниками контрольної групи. Так, у групі тварин з введенням ліпоєвої кислоти виявлено зниження рівня лактату на 23,8 %, яке супроводжувалося підвищенням вмісту інтермедіатів ЦТК — пірувату і малату на 57,3 і 37,4 % відповідно. Фармакотерапія іншими препаратами мала більш виражений ефект. За зростанням ефекту препарати можна розташувати у такій послідовності: ліпоєва кислота — тіотриазолін — тіоцетам — ангіолін. Значне підвищення рівня малату під дією зазначених препаратів може пояснюватися тим, що вони здатні активувати компенсаторний малатаспартатний човниковий механізм, який забезпечує протонами електронно-транспортний ланцюг мітохондрій. Активація



малатного шунта забезпечує збереження пірувату в піруват-дегідрогеназній реакції, сприяє гальмуванню синтезу патологічних ліпідів.

Реалізація метаболітотропної дії препаратів пов'язана з їх позитивним впливом на глутатионову ланку тіол-дисульфідної системи (див. табл. 2). Ми припускаємо, що виявлений механізм пов'язаний не тільки з антиоксидантними властивостями використаних препаратів. Проведені раніше дослідження показують здатність модуляторів тіол-дисульфідної системи підвищувати біодоступність оксиду азоту і обмежувати токсичну дію його активних дериватів на нейрони в умовах ішемії [15]. Обмеження реакцій оксидативного і нітрозативного стресу запобігає нітрозилуванню тіольних редокс-залежних ділянок генів і попереджає депривацію експресії HSP70 у гіпокампі, що підтверджується отриманими результатами даного дослідження. У свою чергу, підвищення рівня HSP70 сприяло збереженню активності МДГ і протіканню малат-аспартатного човникового механізму транспорту відновлених еквівалентів у мітохондрії.

Наявність або відсутність лінійного зв'язку між показниками, а також їх щільність і статистичну значущість визначали обчисленням критерію кореляції Пірсона (r) [16]. Проведений статистичний аналіз і побудова діаграм розсіювання вказують на наявність вираженої прямолінійної залежності активності МДГ від рівня відновленого глутатіону ($r=0,687$; рис. 1). Кореляційний зв'язок між активністю МДГ і рівнем HSP70 був трохи слабшим ($r=0,606$), але залишався статистично значущим. Обчислені коефіцієнти кореляції Пірсона

Scatterplot: МДГ vs GSH (Casewise MD deletion)

$$GSH = -3,776 + 5,2143 \cdot \text{МДГ}$$

$$\text{Correlation: } r = 0,68749$$

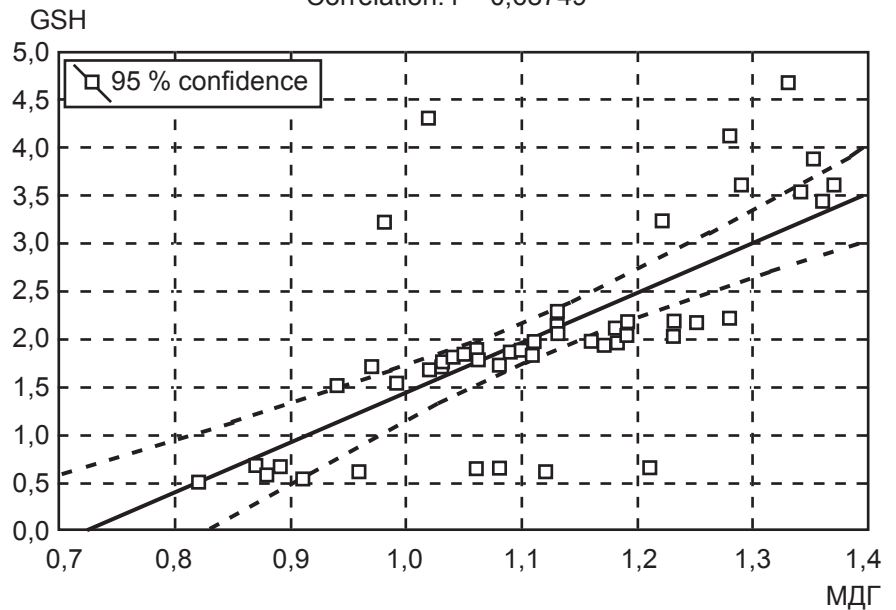


Рис. 1. Залежність активності малатдегідрогенази від рівня відновленого глутатіону в експериментальних тварин

3D Surface Plot (Spreadsheet3 7v.100c)
 $\text{МДГ} = 0,8137 + 0,0167 \cdot x + 0,0576 \cdot y - 0,0004 \cdot x \cdot x + 0,0028 \cdot x \cdot y - 0,0077 \cdot y \cdot y$

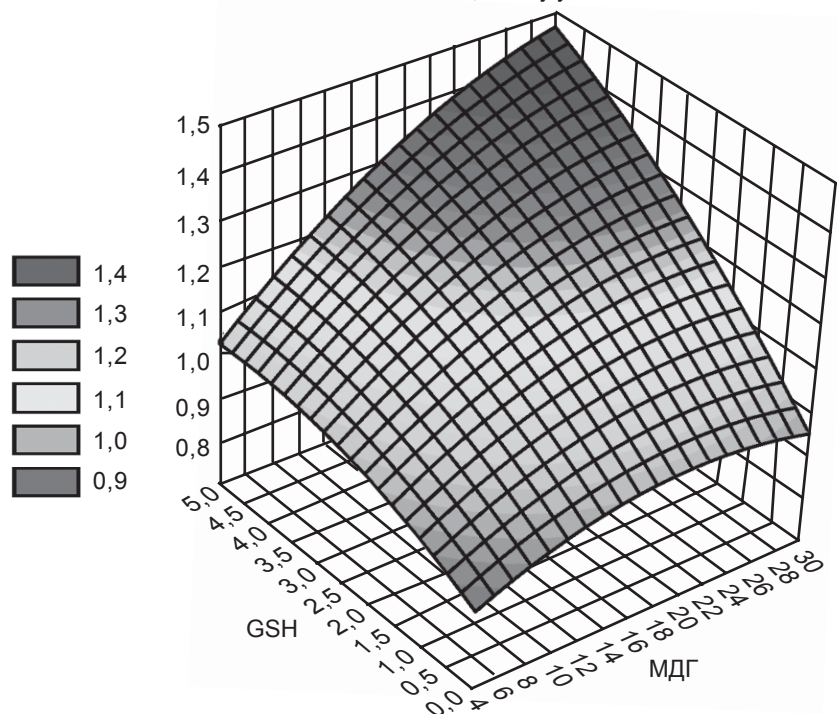


Рис. 2. Спряженість змін вмісту відновленого глутатіону та HSP70 з активністю малатдегідрогенази в експериментальних тварин

підтверджуються візуальною 3D-діаграмою (рис. 2), на якій графічно зображений взаємозв'язок динаміки концентрацій глутатіону і HSP70 з активністю МДГ. При розрахунку ліній-

ної регресії як залежну змінну брали активність МДГ. Отримані результати вказують на значну точність лінійної моделі: коефіцієнт множинної кореляції $R=0,7516$, коефіцієнт де-



термінації $R^2=0,565$, скоригований $R^2=0,546$ при $F=30,51$; коефіцієнти Beta для глутатіону 0,51 ($p=0,00031$), для HSP70 — 0,35 ($p=0,0027$).

Таким чином, модулятори тиол-дисульфідної системи виявляють виражений енерготропний ефект в умовах гострої ішемії головного мозку, який зумовлений опосередковано через підвищення рівня GSH посиленням експресії HSP70, що бере участь у механізмах активації та регуляції компенсаторних мітохондріально-цитозольних шунтів енергії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Семененко А. И. Состояние энергетического метаболизма головного мозга крыс на фоне введения некоторых инфузионных растворов при ишемии-реперфузии / А. И. Семененко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2014. — № 4. — С. 60–63.

2. Локтионова С. А. Защита эндотелиальных клеток сосудов человека от повреждения при ишемии in vitro: роль белков теплового шока HSP 27 : автореф. дис. ... канд. биол. наук / С. А. Локтионова. — М., 1998. — 25 с.

3. Аврущенко М. Ш. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70 / М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова, Ю. В. Заржецкий // Общая реаниматология. — 2008. — № 6. — С. 34–39.

4. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная [и др.]. — К. : Логос, 2015. — 512 с.

5. Горбачева С. В. Антиоксидантная модуляция нейроапоптоза в условиях дисбаланса тиол-дисульфидной системы и накопления окисленных промежуточных соединений in vitro / С. В. Горбачева, И. Ф. Беленичев // Вісник проблем біології та медицини — 2015. — № 3. — С. 124–129.

6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

7. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследова-

ний (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова — Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. — 272 с.

8. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. — К. : ГФЦ МОЗ Украины, 2010. — 81 с.

9. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. — М. : Наука, 1969. — 739 с.

10. Beere H. M. The stress of dying: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H. M. Beere // J. Cell Sci. — 2004. — Vol. 117. — P. 2641–2651.

11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — 312 с.

12. Биохимические механизмы регуляции продукции энергии в условиях острой церебральной ишемии / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Доповіді Національної академії наук України. — 2011. — № 9. — С. 164–170.

13. Роль белков теплового шока Hsp70 и Hsp32 в защитном эффекте адаптации культуры клеток гиппокампа HT22 к окислительному стрессу / И. П. Хоменко, Л. Ю. Бахтина, О. М. Зеленина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 144, № 8. — С. 138–142.

14. Поварнина П. Ю. Нейропротективные эффекты димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 на модели двусторонней необратимой перевязки сонных артерий у крыс / П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева, О. Н. Воронцова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75, № 9. — С. 15–20.

15. Gorbacheva S. V. The Thiols-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow / S. V. Gorbacheva, I. F. Belenichev // Neurochemical Journal — 2014. — Vol. 8, N 1. — P. 24–27.

16. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований / С. Э. Мастицкий. — Минск : РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. — 76 с.

REFERENCES

1. Semenenko A.I. State energy metabolism of the brain of rats on the background of some infusion solutions during ischemia-reperfusion. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 4: 60-63.

2. Loktionova S.A. *Zashchita endotelial'nykh kletok sosudov cheloveka ot povrezhdeniya pri ishemii in vitro: rol' belkov teplovogo shoka HSP 27* [Protection of human vascular endothelial cells from damage due to ischemia in vitro: role of heat shock proteins HSP 27]. Moscow, 1998. 25 p.

3. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Zarzhetsky Y. Individually-typological features of postresuscitation changes in the brain: the role of heat shock proteins HSP70. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008; 6: 34-39.

4. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Nagornaya E.A. *Neuroproteksiya i neuroplastichnost'* [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kiyev, Logos, 2015. 512 p.

5. Gorbacheva S.V., Belenichev I.F. Antioxidant neuroapoptosis dysbalance in a thiol-disulfide system and the accumulation of Oxidized Intermediates in vitro. *Visnyk problem biologii ta medyt-syny* 2015; 3: 124-129.

6. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: method. rekomendatsii* [Preclinical studies of medicines: method. recommendations]. Kyiv, Avitsenna, 2002. 527 p.

7. Prokhorova M.I. *Sovremennyye metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskyy obmen)* [Modern methods of biochemical research (lipid and energy metabolism)]. Publishing House of Leningrad University, 1982. 272 p.

8. Chekman I.S., Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F. *Doklinicheskoye izucheniye spetsificheskoy aktivnosti potentsial'nykh neuroprotektornykh preparatov* [Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs]. Kiyev: GFTS MOZ Ukrainy, 2010. 81 p.

9. Asatiani V.S. *Fermentnyye metody analiza* [Enzymatic methods of analysis] Moscow, Nauka, 1969. 739 p.

10. Beere H.M. The stress of dying: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J. Cell Sci*. 2004; 117: 2641-2651.

11. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskiykh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow, Mediasfera, 2002. 312 p.



12. Kolesnik Yu.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. The biochemical mechanisms of regulation of energy production in the conditions of acute cerebral ischemia. *Dopovidi Natsional'noi akademii nauk Ukraini* 2011; 9: 164-170.

13. Khomenko I.P., Bakhtina L.Yu., Zelenina O.M. et al. Role of the heat shock protein Hsp70 and Hsp32 in the protective effect of culture adaptation NT22 of hippocampal cells to oxidative stress *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny* 2007; 8: 138-142.

14. Povarnina P.Yu., Gudasheva T.A., Vorontsova O.N. Neuroprotective effects of a dipeptide mimetic on the GK-2 nerve growth factor in model of permanent common carotid artery occlusion in rats *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2012; 75 (9): 15-20.

15. Gorbacheva S.V., Belenichev I.F. The Thiol-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Noo-

tropic Drugs. *Neurochemical Journal* 2014; 8 (1): 24-27.

16. Mastitsky S.E. *Metodicheskoye posobiye po ispol'zovaniyu programmy STATISTICA pri obrabotke dannykh biologicheskikh issledovaniy* [Toolkit using STATISTICA software when processing data for Biological Studies]. Minsk, "Institute of Fisheries", 2009, 76 p.

Надійшла 3.02.2016

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 616.31+612.084+546.161

В. Ю. Анисимов, А. П. Левицкий¹, В. О. Гельмбольдт

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗВРЕДНОСТЬ РАЗНЫХ ДОЗ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

УДК 616.31+612.084+546.161

В. Ю. Анисимов, А. П. Левицкий¹, В. О. Гельмбольдт

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗВРЕДНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

При содержании крыс на кариесогенном рационе в течение 35 дней оральные аппликации геля, содержащего цетилпиридиния гексафторсиликат, в дозе 7,5; 15 и 30 мг/кг осуществляют дозозависимое кариеспрофилактическое действие (на 31,4, 42,9 и 47,1 % соответственно). При этом достоверно повышается минерализующий индекс пульпы зубов. По данным исследования клеточного состава крови и печеночных маркеров в сыворотке крови, указанные дозы гексафторсиликата не выявляют токсического действия на организм. Таким образом, проведенные нами исследования показали высокую кариеспрофилактическую эффективность цетилпиридиния гексафторсиликата, зависящую от его дозы в пределах 7,5–30 мг/кг, причем в отмеченных дозировках препарат не оказывает токсического действия на организм. Возможно, это обусловлено тем, что действие комплекса фторида дополняет антимикробное и лизоцим-стимулирующее действие катиона цетилпиридиния. Кроме того, следует отметить, что использование гексафторсиликата в составе орального геля создает более эффективную локальную концентрацию действующих веществ.

Ключевые слова: цетилпиридиния гексафторсиликат, кариес, гели, пульпа зуба.

UDC 616.31+612.084+546.161

V. Yu. Anisimov, A. P. Levitsky¹, V. O. Gelmboldt

CARIES-PREVENTIVE EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT DOSES OF CETYLPIRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ SI "Institute of Stomatology NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

Background. In our previous work, it was shown that the newly synthesized "onium" hexafluorosilicate has caries preventive effect significantly higher than a similar action of sodium fluoride. This study determined caries-preventive effect of different doses of cetylpyridinium hexafluorosilicate.

Methods. For 35 days rats were obtained Stephan cariogenic diet and different doses (7.5, 15 or 30 mg/kg) of the drug. We determined prevalence caries, activity in the pulp cutters alkaline and acid phosphatases (ALP and ACP, respectively), mineralized index (MI) pulp (ratio ALP/ACP), the content of leukocytes in the blood, leukocyte formula, the activity of serum ALT and ALP, and hemoglobin level in the blood.

Results. The study of drug was provided dose-dependent caries-preventive effect within 31.4–47.1%, increased MI and did not cause significant changes in overall state of the organism. Cetylpyridinium hexafluorosilicate has caries-preventive action and does not have a toxic effect on the body when used as an oral gel at a dose of 30 mg/kg.



Conclusions. Thus, our studies showed a high caries preventive efficacy of cetylpyridinium hexafluorosilicate, depending on the dose in the range of 7.5–30 mg/kg, and in the indicated doses the drug has no toxic effect on the body. Perhaps this is due to the fact that the action of the complex is supplemented with fluoride and antimicrobial lysozyme stimulating effect of cetylpyridinium cation. Furthermore, it should be noted that use of hexafluorosilicate in oral gel composition creates a more effective local concentration of the active ingredients.

Key words: cetylpyridinium hexafluorosilicate, caries, gels, dental pulp.

Введение

В настоящее время фторидная терапия является наиболее эффективным инструментом в лечении и профилактике кариеса [1]. В нашей предыдущей работе [2] было показано, что недавно синтезированные «ониевые» гексафторсиликаты [3–5] обладают кариеспрофилактическим действием, существенно превышающим аналогичное действие фторида натрия. Из изученных препаратов гексафторсиликатов с различными биологически активными катионами (хлоргексидин, полигексаметиленгуанидин, пиридоксин, цетилпиридиний), а также гексафторсилката аммония наиболее эффективным оказался цетилпиридиния гексафторсиликат состава $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$.

Отметим, что в работе [2] нами была использована только одна доза цетилпиридиния гексафторсилката, а именно 9 мг/кг (в пересчете на фтор 1,36 мг/кг), поэтому целью данной работы являлось определение кариеспрофилактической эффективности разных доз цетилпиридиния гексафторсилката у крыс с экспериментальным кариесом зубов. Одновременно решалась задача определения безвредности данного препарата по таким показателям крови, как уровень гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, активность печеночных ферментов (аланинтрансаминаза, щелочная фосфатаза) и активность лизоцима (мар-

кер неспецифического иммунитета).

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на 24 белых крысах линии Вистар (самцы, исходная масса (60 ± 5) г), получавших кариесогенный рацион (КГР) Стефана, содержащий 50 % сахара [6].

Крысы были распределены в 4 группы по 6 голов каждая: 1-я группа получала ежедневные аппликации «пустого» геля, содержащего 4 % карбоксиметилцеллюлозы (натриевой соли), в дозе 0,3 мл на крысу. Крысы 2, 3 и 4-й групп получали аппликации по 0,3 мл гелей, содержащих 1,5, 3,0 и 6,0 мг/мл лабораторного препарата цетилпиридиния гексафторсилката соответственно. Это давало следующие дозировки гексафторсилката: 7,5, 15 и 30 мг/кг живой массы (в пересчете на фтор 1,14, 2,27 и 4,55 мг/кг). Гель с цетилпиридинием гексафторсилката был приготовлен в соответствии с ТУ У 20. 4-13903778-032:2012 НПА «Одесская биотехнология».

Продолжительность эксперимента составила 35 дней. Эвтаназию животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца [7].

В цельной крови определяли содержание гемоглобина [8], лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [9], в сыворотке крови — активность ферментов: аланинтрансаминазы (АЛТ)

[8], щелочной фосфатазы (ЩФ) [9] и лизоцима [10]. Из резцов извлекали пульпу, в гомогенате которой определяли активность щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ и КФ) и по их соотношению рассчитывали минерализующий индекс (МИ) [11] пульпы. Вычленяли нижнюю челюсть и подсчитывали число кариозных поражений и их глубину [6]. Результаты исследований подвергали стандартной статобработке, рассчитывали среднее арифметическое (M), ошибку среднеарифметического ($\pm m$). Сравнение показателей в группах проводили по t -критерию Стьюдента. За достоверные различия принимали данные с $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты определения в крови содержания лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы, из которых видно, что ни один из исследованных показателей достоверно не отличается от контроля. Это свидетельствует о том, что данный препарат не оказывает существенного влияния на состояние крови.

В табл. 2 представлены результаты определения содержания гемоглобина в крови и активности маркерных ферментов в сыворотке крови. Из этих данных видно, что исследуемый препарат не оказал негативного влияния на уровень гемоглобина и активность печеночных маркеров — АЛТ и ЩФ. Точно также не изменяется существенно и актив-



ность лизоцима, отражающего состояние неспецифического иммунитета.

На рис. 1 представлены результаты определения кариес-профилактического действия разных доз препарата, демонстрирующие четкую зависимость от дозы цетилпиридиния гексафторсиликата.

Кариеспрофилактическую эффективность (КПЭ) рассчитывали по формуле:

$$\text{КПЭ} = [(K - O) / K] \cdot 100 \%,$$

где K — число кариозных поражений в среднем на 1 крысу, находящуюся на КГР; O — число кариозных поражений в среднем на 1 крысу, получающую КГВ + фторпрепарат.

Для дозы 7,5 мг/кг получили значение (31,4±3,0) %, для дозы 15 мг/кг — (42,9±3,5) % и для дозы 30 мг/кг — (47,1±3,9) %.

В табл. 3 представлены результаты определения активности фосфатаз в пульпе зубов крыс, получавших КГР и аппликации разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата. Из этих данных видно, что все испытанные дозы препарата повышают в пульпе активность ЩФ (маркер остеобластов) и снижают активность КФ (маркер остеокластов).

На рис. 2 представлены результаты определения минерализующего индекса в пульпе зубов. Из этих данных видно, что все испытанные дозировки препарата достоверно повышают этот показатель, причем в наибольшей степени доза 15 мг/кг.

Таким образом, проведенные нами исследования показали высокую кариеспрофилактическую эффективность цетилпиридиния гексафторсиликата, зависящую от его дозы в пределах 7,5–30 мг/кг, при-

Таблица 1

Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата на цитологические показатели крови крыс, получавших кариесогенный рацион, M±m, n=6

Показатель	Гр. 1, контроль	Гр. 2, 7,5 мг/кг	Гр. 3, 15,0 мг/кг	Гр. 4, 30,0 мг/кг
Лейкоциты, Г/л	33,3±3,6	28,8±2,4 p>0,3	29,4±1,5 p>0,1	29,8±2,4 p>0,3
Нейтрофилы, %	19,8±3,0	22,6±3,1 p>0,3	19,0±2,8 p>0,5	22,6±1,1 p>0,05
Лимфоциты, %	76,6±4,8	74,8±6,1 p>0,5	77,4±3,6 p>0,6	73,0±0,9 p>0,05
Моноциты, %	1,6±0,2	1,4±0,2 p>0,3	1,0±0,2 p>0,05	1,6±0,4 p=1,0
Эозинофилы, %	2,0±1,0	0,8±0,3 p>0,05	2,8±0,6 p>0,3	2,4±0,7 p>0,3

Таблица 2

Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата на биохимические показатели крови крыс, получавших кариесогенный рацион, M±m, n=6

Показатель	Гр. 1, контроль	Гр. 2, 7,5 мг/кг	Гр. 3, 15,0 мг/кг	Гр. 4, 30,0 мг/кг
Гемоглобин крови, г/л	176,0±1,9	175,6±7,5 p>0,5	170,2±12,5 p>0,3	170,2±5,7 p>0,3
АЛТ сыворотки крови, мк-кат/л	0,49±0,10	0,42±0,11 p>0,3	0,38±0,02 p>0,05	0,39±0,02 p>0,05
ЩФ сыворотки крови, ед/л	5,60±0,41	7,72±0,60 p<0,05	6,08±0,58 p>0,3	5,11±0,02 p>0,1
Лизоцим, ед/л	111±4	112±5 p>0,8	120±4 p>0,05	108±6 p>0,3

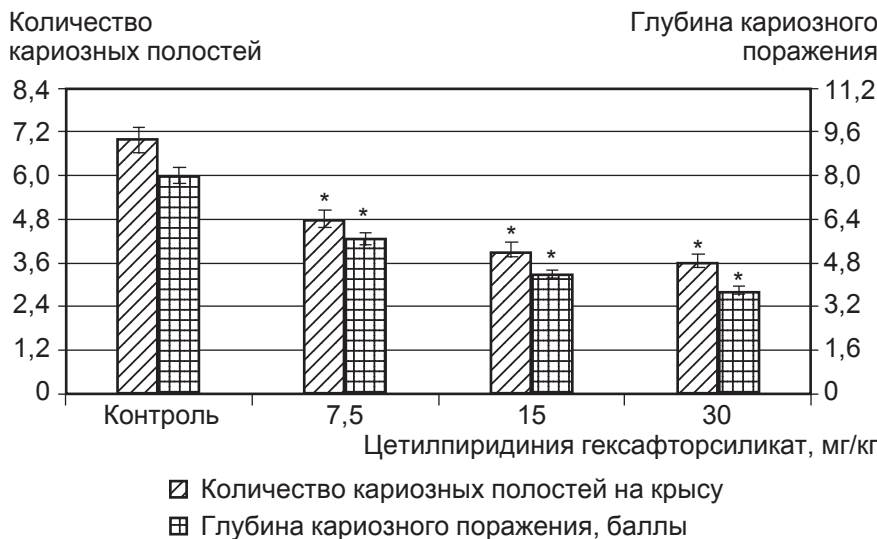


Рис. 1. Влияние дозы цетилпиридиния гексафторсиликата на число и глубину кариозных поражений. На рис. 1, 2: * — различие с контролем достоверно

чем в указанных дозировках препарат не оказывает токсического действия на организм. Возможно, это обусловлено

тем, что действие фторидного комплекса дополняется антимикробным и лизоцимстимулирующим действием катиона



Таблица 3

Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата на активность фосфатаз пульпы зубов крыс, получавших кариесогенный рацион, мк-кат/кг, $M \pm m$, $n=6$

Доза препарата	Щелочная фосфатаза	Кислая фосфатаза
Контроль	1910±130	54±1
7,5 мг/кг (F=1,14 мг/кг)	2650±170 $p < 0,05$	48±2 $p < 0,05$
15 мг/кг (F=2,27 мг/кг)	2820±210 $p < 0,01$	45±4 $p < 0,05$
30 мг/кг (F=4,54 мг/кг)	2200±190 $p > 0,05$	42±1 $p < 0,01$

Минерализующий индекс пульпы

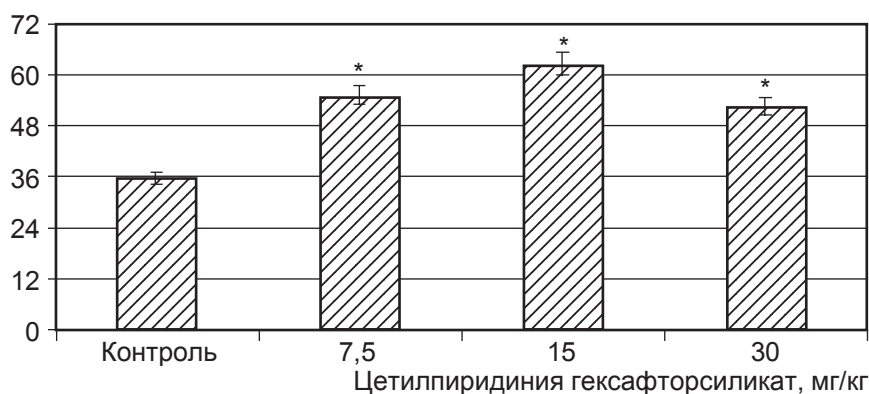


Рис. 2. Влияние дозы цетилпиридиния гексафторсиликата на минерализующий индекс пульпы зубов

цетилпиридиния [10]. Кроме того, следует отметить, что использование гексафторсиликата в составе орального геля создает более эффективную локальную концентрацию действующих веществ.

Как показано в нашей предыдущей работе [2], при одинаковой дозировке по фтору цетилпиридиния гексафторсиликат в 1,4 раза более эффективен, чем NaF.

Использование цетилпиридиния гексафторсиликата вместо фторида натрия более перспективно не только в силу его более высокой кариеспрофилактической активности, но и вследствие практически полной безвредности для организма, тогда как фторид натрия обладает гепатотоксическим действием [12].

Выводы

1. Цетилпиридиния гексафторсиликат обладает высокой кариеспрофилактической эффективностью, зависящей от его дозы в пределах 7,5–30 мг/кг.

2. Исследуемый препарат в указанных дозировках не оказывает негативного влияния на лейкоциты, уровень гемоглобина и на активность печеночных маркеров (АЛТ и ЩФ), а также существенно не изменяет активность лизоцима, что свидетельствует о его безвредности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ten Cate J. M. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention / J. M. ten Cate // *British Dental J.* – 2013. – Vol. 214, N 4. – P. 161–167.
2. Экспериментальная оценка кариеспрофилактической эффективно-

сти «ониевых» гексафторсиликатов / В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт // *Вісник стоматології.* – 2015. – № 2. – С. 5–8.

3. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt, E. V. Ganin, M. M. Botoshansky [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2014, – Vol. 160, N 4. – P. 57–63.

4. 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.

5. 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.

6. Левицкий А. П. Лечебно-профилактические зубные эликсиры : учеб. пособие / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 246 с.

7. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 50 с.

8. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

9. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун // *Руководство по клинической лабораторной диагностике.* Ч. 2. – К. : Вища школа, 1982. – С. 35–52.

10. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

11. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // *Одеський медичний журнал.* – 2006. – № 3. – С. 17–21.

12. Левицкий А. П. Гепатотоксическое действие фторидов и роль кальцийсодержащих препаратов в его профилактике / А. П. Левицкий, В. Н. Гороховский, И. А. Селиванская // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2014. – № 3 (37). – С. 136–139.

REFERENCES

1. Ten Cate J.M. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention. *British Dental J.* 2013; 214 (4): 161-167.
2. Lepskiy V.V., Anisimov V.Yu., Prodan O.V., Gelmboldt V.O. Experimen-



tal evaluation of caries preventive efficiency of "onium" hexafluorosilicates. *Visnyk stomatologiy* 2015; 2: 5-8.

3. Gelmboldt V.O., Ganin E.V., Botoshansky M.M. et al. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates. *J. Fluorine Chem.* 2014; 160 (4): 57-63.

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

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

6. Levitsky A. P. *Lechebno-profilakticheskie zubnye eliksiry* [The therapeutic and preventive dental waters: the manual]. Odessa, KP OGT, 2010, 246 p.

7. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Denga O.V. et al. *Eksperymentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005, 50 p.

8. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics]. 3rd ed. Odessa, Ekologiya, 2005, 616 p.

9. Bazarnova M.A., Sakun T.L. *Klinicheskoe issledovanie krovi* [The clinical study of blood. In the book "The

Manual on Clinical Laboratorial Diagnostics. P. 2 (Bazarnova M.A. ed.)]. Kyiv, Vyshcha shkola, 1982, p. 35-52.

10. Levitsky A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005; 74 p.

11. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Khodakov I.V. et al. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2006; 3: 17-21.

12. Levitsky A.P., Gorokhivskiy V.N., Selivanskaya I.A. Hepatotoxic effect of fluorides and the role of calcium-containing preparations in its prevention. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsyny* 2014; 3 (37): 136-139.

Поступила 9.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. Г. Романова

УДК 615.256.4:547.816.3]:340.627

Л. І. Осипчук, І. Й. Галькевич

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВАРДЕНАФІЛУ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ В ПЛАЗМІ ТА КРОВІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

УДК 615.256.4:547.816.3]:340.627

Л. І. Осипчук, І. Й. Галькевич

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАРДЕНАФИЛА МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ПЛАЗМЕ И КРОВИ

Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, Львов, Украина

Изучена зависимость интенсивности флуоресценции варденафила от природы растворителя. Разработаны оптимальные условия количественного определения варденафила методом флуоресцентной спектроскопии в плазме и крови. Для очистки биологических проб использован метод твердофазной экстракции.

Ключевые слова: варденафил, кровь, плазма, флуоресцентная спектроскопия, твердофазная экстракция.

UDC 615.256.4:547.816.3]:340.627

L. I. Osypchuk, I. Y. Halkevych

VARDENAFIL QUANTITY DETERMINATION BY FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN PLASMA AND BLOOD

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Vardenafil belongs to inhibitors of the 5th type phosphodiesterase and used in therapy of erectile dysfunction.

Objective. Study of the influence of the solvent nature on intensity of vardenafil fluorescence in solutions. Development of optimal conditions for the quantitative determination of preparation by fluorescence spectroscopy method in plasma and blood.

Materials and Methods. Fluorescence characteristics of vardenafil in water, ethanol, and acetonitrile solutions with a concentration of 10 mg/ml was studied.

The calibration curves were built for vardenafil concentrations in range 5–100 ng/ml and 0.1–5.0 mg/ml. The drug solutions were prepared in acetonitrile.

The optimal conditions of the vardenafil definition in plasma and blood by the fluorescence method were developed based on model mixtures, which made different amounts of the preparation (from 0.05 to 10 mcg per 1 ml sample).



Purification of biological probes were carried out on the Oasis HLB cartridges (30 mg, Waters, USA). For deproteinization of blood, it was used the 10% solution of ZnSO₄.

Results. It was found that λ_{ex} of vardenafil in aqueous and ethanolic solutions is 270 nm, and λ_{em} is 460–470 nm. The λ_{ex} of vardenafil in acetonitrile solution is 285 nm and the fluorescence maximum is at 448–452 nm. Acetonitrile is the best solvent for fluorometric determination of vardenafil.

The detection limit of vardenafil by fluorescence spectroscopy in acetonitrile solution is 4 ng/ml, and the limit of quantification is 5 ng/ml. The limit of vardenafil detection in a blood by fluorescence spectroscopy is 9 ng/ml and in plasma — 7 ng/ml. The limit of quantification in given biological fluids is 10 ng/ml. In plasma it can be determined up to 79% of the preparation by above mentioned method, and in blood (after protein precipitation with 10% solution of ZnSO₄ and purification on Oasis HLB cartridges) — up to 55.0%. The relative error of vardenafil quantification in plasma is 1.72%, and in the blood — 1.68%.

Conclusions:

1. Dependence of vardenafil fluorescence intensity on the solvent nature was studied.
2. Conditions of vardenafil quantification in blood and plasma by fluorescence spectroscopy were developed.

Key words: vardenafil, blood, plasma, fluorescence spectroscopy, solid phase extraction.

Вступ

Варденафіл належить до селективних інгібіторів циклогуанозинмонофосфату специфічної фосфодіестерази 5-го типу. Даний лікарський засіб використовується для лікування порушень ерекції [1–3; 5; 7]. Беручи до уваги механізми, завдяки яким інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ІФД-5) викликають вазодилатацію, стає зрозуміло, що комбінація варденафілу з будь-яким препаратом-донатором оксиду азоту при недотриманні 24-годинного інтервалу між їх прийомами може призвести до тяжкої гіпотензії, інколи з летальними наслідками [6; 8]. Тому розробка простих і експресних методик виділення та кількісного визначення варденафілу в біологічних рідинах є актуальним завданням.

Одним із чутливих методів аналізу, який дозволяє виявляти та визначати незначні кількості досліджуваних речовин, є метод флуоресцентної спектроскопії. У джерелах літератури описана методика визначення варденафілу в плазмі та жовчі щурів методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням флуоресцентного детектора [4]. На основі проаналізованих даних нами розроблені умови експрес-визначення варденафілу в крові та плазмі мето-

дом флуоресцентної спектроскопії.

Мета роботи: вивчення впливу природи розчинника на інтенсивність флуоресценції варденафілу у розчинах і розробка оптимальних умов кількісного визначення препарату методом флуоресцентної спектроскопії в плазмі та крові.

Матеріали та методи дослідження

Для виготовлення розчинів і модельних сумішей з біологічними рідинами використовували варденафілу гідрохлориду тригідрат (Sigma, США). Із стандартного зразка готували розчини варденафілу з вмістом 1 мг/мл.

Для виготовлення розчинів використовували бідистильовану воду, 96 % етанол і ацетонітрил, які відповідали кваліфікації «х. ч.». Інші розчинники та реактиви також відповідали кваліфікації «х. ч.» або «ч. д. а.».

Для вивчення залежності інтенсивності флуоресценції від природи розчинника готували водні, ацетонітрильні та етанольні розчини варденафілу з концентрацією 10 мкг/мл.

Градувальні графіки будували в межах концентрацій варденафілу 5–100 нг/мл і 0,1–5,0 мкг/мл. Для цього готували розчини препарату в ацетонітрилі. У першій серії розчинів вміст варденафілу становив 5; 10; 50; 80 та 100 нг/мл.

У другій серії — 0,1; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 мкг/мл.

Інтенсивність флуоресценції розчинів варденафілу вимірювали з допомогою флуоресцентного спектрофотометра Hitachi MPF-4. Ширина щілини монохроматора збудження 10 нм, емісії — 5 нм. При чутливості 10 виміряли інтенсивність першої серії стандартних розчинів, а при чутливості 1 — другої.

Визначали залежність результатів визначення варденафілу в плазмі та крові методом флуориметрії від вмісту препарату в біологічній пробі.

Для перевірки можливості застосування методу флуориметрії для кількісного визначення варденафілу в крові та плазмі готували по три паралельні серії модельних сумішей. Для цього готували модельні проби, які містили варденафіл у кількості 0,05; 0,1; 1,0; 5,0 та 10,0 мкг в 1 мл крові або плазми.

Цільну кров і плазму отримували у Львівській обласній станції переливання крові. Біологічні рідини зберігали при температурі -20 °С.

Очищення біологічних проб проводили методом твердофазної екстракції (ТФЕ). Для очищення використовували катриджі Oasis HLB (30 mg, Waters, USA).

Ізолювання варденафілу з крові. До 1 мл досліджуваних зразків крові додавали по 1 мл універсального буферного роз-



чину (рН=7,4). Проби гомогенізували, до гомогенізату вносили по 0,4 мл 96 % етанолу та по 0,2 мл 10 % розчину цинку сульфату. Отриманий осад відокремлювали центрифугуванням (15 хв при 10 000 об/хв). Надосадову рідину кількісно пропускали через картриджі для твердофазної екстракції.

Проби плазми, що містили препарат, безпосередньо вносили в колонки для ТФЕ. Об'єм внесеної проби — 1,0 мл.

Очищення на колонках проводили за схемою:

1. Кондиціонування сорбенту 1 мл 96 % етанолу та 1 мл води дистильованої.

2. Завантаження зразка.

3. Промивання сорбенту 2 мл універсального буферного розчину (рН 7,4) та 1 мл води дистильованої; після чого сорбент висушували в потоці азоту.

4. Елюювання варденафілу 2 мл 96 % етанолу.

Швидкість пропускання всіх рідин через сорбент 1 мл/хв.

Отримані етанольні елюати випаровували досуха, розчиняли в 4 мл ацетонітрилу та вимірювали інтенсивність флуоресценції при $\lambda_{\text{ем}}=450$ нм ($\lambda_{\text{зб}}=285$ нм) щодо контрольних проб, які готували паралельно із модельними зразками.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що для варденафілу $\lambda_{\text{зб}}=270$ нм, якщо розчинником є вода або 96 % етанол. В ацетонітрильних розчинах препарату $\lambda_{\text{зб}}$ спостерігається при 285 нм. Максимум флуоресценції варденафілу у водному та етанольному розчинах спостерігається в інтервалі довжин хвиль 460–470 нм, а в ацетонітрилі — при 448–452 нм (рис. 1).

Як показують отримані результати, інтенсивність флуоресценції варденафілу значною мірою залежить від природи розчинника (див. рис. 1).

В ацетонітрилі інтенсивність флуоресценції варденафілу удвічі вища, ніж у 96 % етанолі, і в 6 разів вища, ніж у водних розчинах. Спектри флуоресценції ацетонітрильних розчинів сухих залишків, які отримували після випаровування елюатів, були ідентичні чистому варденафілу. Для кількісного визначення варденафілу доцільно застосовувати ацетонітрильні розчини препарату.

Градувальні графіки залежності абсолютного значення інтенсивності флуоресценції від кількісного вмісту варденафілу подані на рис. 2.

У межах концентрацій варденафілу в пробах від 5 до 100 нг/мл градувальний графік описується залежністю $Y = 230,79X - 0,308$ ($r=0,9998$), а в межах концентрацій від 0,1–5,0 мкг/мл — $Y = 19,94X + 0,190$ ($r=0,9999$), де Y — інтенсивність випромінюваної флуоресценції, що відповідає певній кількості варденафілу в пробі (X).

Відносна похибка кількісного визначення варденафілу в ацетонітрильних розчинах становить $\pm 1,55$ % в діапазоні концентрацій від 5 до 100 нг/мл, та $\pm 1,54$ % в діапазоні концентрацій від 0,1–5,0 мкг/мл.

Дані рівняння використовували для кількісного визна-

чення варденафілу у пробах, отриманих із біологічного матеріалу. Результати визначення вмісту варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії у пробах крові та плазми подані в табл. 1.

Межа виявлення варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії в ацетонітрильних розчинах становить 4 нг/мл, а межа кількісного визначення — 5 нг/мл. Межа виявлення варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії в плазмі становить 7 нг/мл, а в крові — 9 нг/мл. Межа кількісного визначення в даних біологічних рідинах — 10 нг/мл. Із застосуванням катриджів Oasis HLB (30 мг), із плазми ізолюється до 80 % препарату, а з крові, після осадження білкової фракції 10 % розчином $ZnSO_4$ та подальшим очищенням методом ТФЕ, — до 55,0 %. Відносна похибка кількісного визначення варденафілу в плазмі — 1,72 %, а в крові — 1,68 %.

Висновки

1. Вивчено залежність інтенсивності флуоресценції варденафілу від природи розчинника. Встановлено, що в ацетонітрильних розчинах інтенсивність флуоресценції варденафілу удвічі вища, ніж в етанольних розчинах, і в 6 ра-

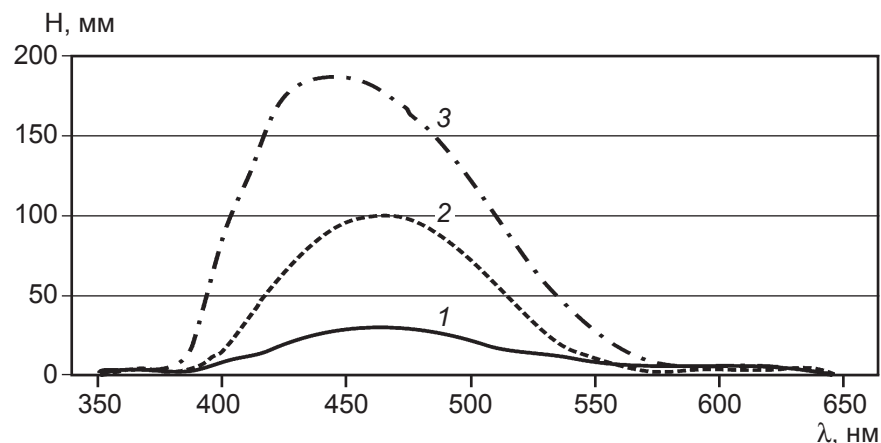


Рис. 1. Спектри флуоресценції варденафілу (10 мкг/мл, чутливість 1): 1 — у воді; 2 — у 96 % етанолі; 3 — в ацетонітрилі

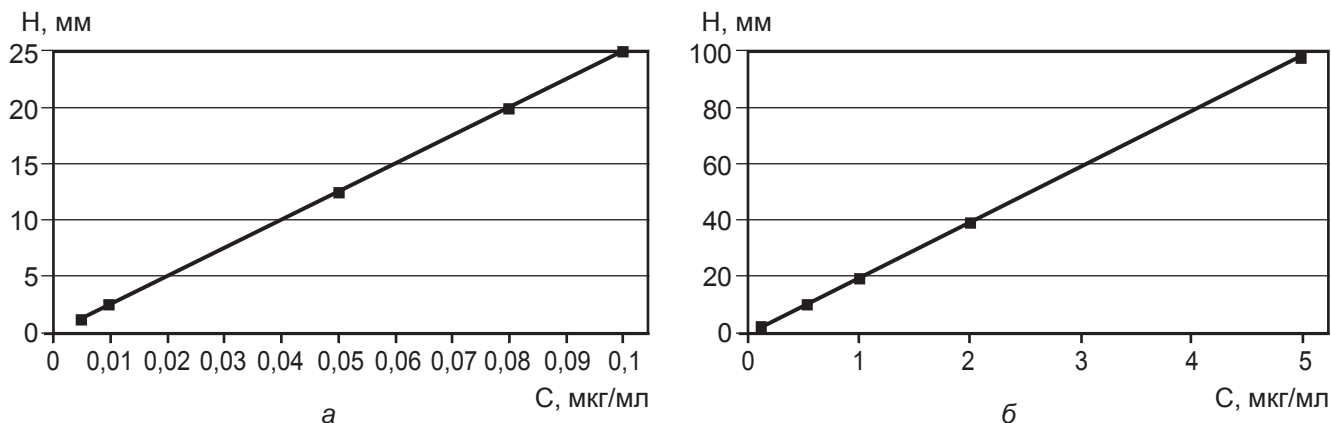


Рис. 2. Градувальні графіки кількісного визначення варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії: а — для розчинів у діапазоні концентрацій 5–100 нг/мл; б — у діапазоні концентрацій 0,1–5,0 мкг/мл

Таблиця 1

Результати визначення вмісту варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії у пробах крові та плазми, n=5 для кожної серії

Внесено варденафілу, мкг	Ізольовано варденафілу з плазми, абс. (%)	Метрологічні характеристики	Ізольовано варденафілу з крові	Метрологічні характеристики
0,05	0,039 (78,00)	$\bar{X} = 79,29 \%$	0,027 (54,05)	$\bar{X} = 54,97 \%$
0,1	0,079 (78,50)	$S = 0,09$	0,055 (54,50)	$S = 0,74$
1,0	0,792 (79,20)	$S_{\bar{x}} = 0,49$	0,549 (54,90)	$S_{\bar{x}} = 0,33$
5,0	4,005 (80,10)	$\bar{X} \pm \Delta X = 79,29 \pm 1,36$	2,775 (55,50)	$\bar{X} \pm \Delta X = 54,97 \pm 0,93$
10,0	8,065 (80,65)	$\epsilon = \pm 1,72 \%$	5,590 (55,90)	$\epsilon = \pm 1,68 \%$

зів вища, ніж у водних розчинах.

2. Розроблено умови кількісного визначення варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії в ацетонітрильних розчинах. При цьому для варденафілу $\lambda_{em}=450$ нм, а $\lambda_{36}=\lambda_{285}$ нм. Градувальні графіки побудовані в межах концентрацій 5–100 нг/мл (при чутливості 10) і 0,1–5,0 мкг/мл (при чутливості 1). У межах концентрацій від 5 до 100 нг/мл рівняння градувального графіка описується залежністю $Y = 230,79X - 0,308$ ($r=0,9998$), а в межах концентрацій від 0,1–5,0 мкг/мл — $Y = 19,94X + 0,190$ ($r=0,9999$). Межа виявлення варденафілу методом флуоресцентної спектроскопії в ацетонітрильних розчинах становить 4 нг/мл, а межа кількісного визначення — 5 нг/мл. Відносна похибка кількісного визначення варденафілу в ацетонітрильних розчинах становить $\pm 1,55 \%$ у діапазоні кон-

центрацій від 5 до 100 нг/мл та $\pm 1,54 \%$ у діапазоні концентрацій від 0,1–5,0 мкг/мл.

3. Запропоновано умови визначення кількісного вмісту варденафілу в крові та плазмі. Осадження білкової фракції крові проведене 10 % розчином $ZnSO_4$. Очищення проб плазми та крові проводили методом ТФЕ із застосуванням катриджів Oasis HLB (30 mg). Межа виявлення варденафілу в плазмі методом флуоресцентної спектроскопії становить 7 нг/мл, а в крові — 9 нг/мл. Межа кількісного визначення в даних біологічних рідинах — 10 нг/мл. Із застосуванням даної методики з плазми ізолюється до 80 % варденафілу, а з крові — до 55,0 %. Відносна похибка кількісного визначення варденафілу в плазмі становить 1,72 %, а в крові — 1,68 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковський М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковський. — М. : Новая волна, 2006. — 1206 с.

2. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type-5 inhibitors / R. Bruzziches, D. Francomano, P. Garkeri [et al.] // Expert Opinion on Pharmacotherapy. — 2013. — Vol. 14, N 10. — P. 1333–1344.

3. Andersson K. E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction / K. E. Andersson // Pharmacol. Res. — 2011. — Vol. 63, N 4. — P. 811–859.

4. Cheng C. L. Development and validation of a high-performance liquid-chromatographic method using fluorescence detection for the determination of vardenafil in small volumes of rat plasma and bile / C. L. Cheng, G. J. Kang, C. H. Chou // Journal of Chromatography A. — 2007. — Vol. 1154. — P. 222–229.

5. McNamara E. R. Newer Phosphodiesterase Inhibitors: Comparison with Established Agents / E. R. McNamara, C. F. Donatucci // Urologic Clinics of North America. — 2011. — N 2. — P. 155–163.

6. Lowe G. 10-Year analysis of adverse event reports to the food and drug administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors / G. Lowe,



R. A. Costabile // The journal of sexual medicine. – 2012. – N 1. – P. 265–270.

7. Gamidov S. I. Modernity in the treatment of erectile dysfunction: Levitra (vardenafil) in the form of oral dispersible tablet / S. I. Gamidov, V. V. Iremashvili, A. I. Popova // Urologiia. – 2013. – N 3. – P. 102–106.

8. Kloner A. R. Sexual Function in Patients With Chronic Angina Pectoris / A. R. Kloner, L. Henderson // American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111, N 11 – P. 1671–1676.

REFERENCES

1. Mashkovsky M.D. *Lekarstvennyye sredstva* [Medicinal preparations]. Moscow, Nova Khvyliia, 2006. 1206 p

2. Bruzziches R., Francomano D., Gari P., Lenzi A., Aversa A. An update

on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013; 14 (10): 1333–1344.

3. Andersson K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol. Res.* 2011; 63 (4): 811–859.

4. Cheng C.L., Kang G.J., Chou C.H. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method using fluorescence detection for the determination of vardenafil in small volumes of rat plasma and bile. *Journal of Chromatography A*. 2007; 1154: 222–229.

5. McNamara E.R., Donatucci C.F. Newer Phosphodiesterase Inhibitors: Comparison with Established Agents.

Urologic Clinics of North America. 2011; 2: 155–163.

6. Lowe G., Costabile R.A. 10-Year analysis of adverse event reports to the food and drug administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *The Journal of sexual medicine*. 2012; 1: 265–270.

7. Gamidov S.I., Iremashvili V.V., Popova A.I. Modernity in the treatment of erectile dysfunction: Levitra (vardenafil) in the form of oral dispersible tablet. *Urologiia*. 2013; 3: 102–106.

8. Kloner A.R., Henderson L. Sexual Function in Patients With Chronic Angina Pectoris. *American Journal of Cardiology*. 2013; 111 (11): 1671–1676.

Надійшла 3.02.2016

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

УДК 615.263.63+616.594.1

І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Р. В. Куцик

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 615.263.63+616.594.1

І. А. Ярема, М. И. Федоровская, Р. В. Куцик

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОГО КОНСЕРВАНТА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина

Представлены результаты микробиологических исследований по выбору консерванта для обеспечения микробиологической стабильности разработанных лекарственных косметических средств (фитоземulsion и крем-маски) с экстрактом пальмы сабаль и настойкой софоры японской для местного применения при андрогенной алопеции. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности введения в качестве консервантов смеси калия сорбата (0,1 %) и салициловой кислоты (0,1 %). Доказано, что по своей эффективности указанные консерванты соответствуют требованиям критерия А Государственной фармакопеи Украины и обеспечивают высокую микробиологическую чистоту и стабильность препаратов.

Ключевые слова: консерванты, антимикробная активность, эмульсия, крем-маска, андрогенная алопеция.

UDC 615.263.63+616.594.1

I. O. Yarema, M. I. Fedorovska, R. V. Kutsyk

SUBSTANTIATION OF ANTIBACTERIAL PRESERVATIVES CHOICE IN REMEDIES FOR ANDROGENIC ALOPECIA TOPICAL TREATMENT

Ivano-Frankivsk National Medial University, Ivano-Frankivsk Ukraine

Introduction. We have developed a soft dosage forms (emulsion, cream-mask) with Saw Palmetto extract and Sophora Japonica tincture for androgenic alopecia (AA) local application. To ensure microbiological stability during storage period preservatives were administered to the composition of



these drugs. When selecting preservatives it was taken into account not only their effectiveness to wide range of microorganisms, but their ability to provide additional technological and pharmacological parameters of the emulsion and the cream-mask. That is why, potassium sorbate (thickener of carbopol gel), salicylic acid (has keratolytic properties) and their combination were chosen for investigation. Thus, the purpose of the study was the preservative choice and confirmation of its effectiveness in the medicinal cosmetic remedies intended for AA topical treatment.

Materials and methods. The effectiveness of antimicrobial preservatives was determined *in vitro* method according to the Ukrainian State Pharmacopoeia methodology. As the test strains there were used the following microorganisms: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* "Terakov", *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. Determination of the microorganisms quantity was performed every 2, 7, 14 and 28 days after contamination by the way of counting the colonies number in each Petri dish.

Results and discussion. The conducted research showed that the remedies active substances did not possess antimicrobial properties and even at a minimal level supporting their life activity. Samples with preservative potassium sorbate were resistant to fungi and to a lesser extent to the strains of *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

Preservatives combination of potassium sorbate (0.1%) and salicylic acid (0.1%) provide stronger antibacterial and antifungal effect. After 7 days of storage, in any samples of contaminated drugs there were not revealed bacteria and fungi.

Conclusions. The experimental studies have shown that to undertake the microbiological stability of the emulsion and cream-mask it is necessary to use the antimicrobial preservative.

Potassium sorbate in concentrations of 0.2% provides the necessary preservative effect but on the limit level. Preservative combinations of potassium sorbate and salicylic acid (1:1) — 0.2% have stronger antimicrobial properties and meets the criteria A of antimicrobial effectiveness in remedies for cutaneous application, specified in the Ukrainian State Pharmacopoeia.

Key words: preservative, antimicrobial activity, emulsion, cream-mask, androgenic alopecia.

Вступ

Лікування андрогенної алопеції (АА) сьогодні залишається складним завданням дерматології через обмежений асортимент лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку [5]. Тому створення нових лікарських засобів рослинного походження, що впливають на патогенез АА та безпечних при тривалому зовнішньому застосуванні, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки. Нами було розроблено склади емульсії та крем-маски з екстрактом пальми сабаль і настійкою софори японської для місцевого застосування при АА. Діючі речовини екстракту пальми сабаль — фітостероли — при місцевому застосуванні проявляють антиандрогенну дію, гальмують процеси редукції волосяних фолікулів і тим самим перешкоджають випадінню волосся [1]. Флавоноїди та вітамін Р, якими багата настійка софори японської, покращують шкірний кровообіг,

стимулюють живлення волосяних цибулин, підсилюючи дію фітостеролів [6].

Важливою вимогою щодо якості та стабільності препарату є мікробіологічна стабільність, від якої залежать споживчі властивості продукту, його ефективність і безпека. Відомо, що найбільш сприятливими для розвитку мікроорганізмів є м'які лікарські форми з високим вмістом водної фази (гелі, емульсійні системи олія/вода), а також препарати, що містять у своєму складі фітосубстанції. Для запобігання мікробній контамінації препарати місцевої дії виготовляють з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, а також вводять до їх складу антимікробні консерванти. При виборі консервантів враховували їх активність щодо широкого спектра бактерій і патогенних грибів, відсутність токсичної та подразнювальної дії на організм, сумісність з іншими компонентами рецептури та пакувальним матеріалом, розчинність, безпечність для навколишнього се-

редовища, а також стабільність у широкому діапазоні температур і рН [3; 4]. Зазначеним вимогам відповідають консерванти калію сорбат і саліцилова кислота. Окрім консервуючої дії, калію сорбат є загусником для карбополового гелю — компонента основи у розроблених засобах; саліцилова кислота при місцевому застосуванні проявляє кератолітичну дію (сприяє видаленню лупи).

Метою дослідження був вибір консерванта та підтвердження його антимікробної ефективності в складі лікарських косметичних засобів для місцевого лікування АА.

Матеріали та методи дослідження

Ефективність антимікробних консервантів визначали *in vitro* за методикою, наведеною в Державній фармакопеї України (ДФУ) [2]. Для цього в дослідні зразки вводили культури мікроорганізмів і визначали їх кількість через певні проміжки часу. При проведенні випробування як тест-штами ви-



користували такі мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* «Тераков», *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. На початку експерименту було виготовлено по три серії зразків фітоемulsії та крем-маски: у перші серії додавали 0,2 % калію сорбату, у другі — суміш калію сорбату і саліцилової кислоти (1 : 1) 0,2 %, треті — контрольні зразки без консерванта. Досліджувані серії розважували по 10 г у стерильні пеніцилінові флакони, контамінували монокультурами вищезазначених мікроорганізмів (10^6 КУО/г) та грибів (10^5 КУО/г). Герметично закриті флакони зберігали у темному місці 28 днів при температурі 20–25 °С.

Для визначення кількості життєздатних клітин у препаратах тест-культур мікроорганізмів готували емульсії з кожним досліджуваним зразком у стерильному розчині натрію хлориду з емульгатором твіном-80 (2,5 %) у співвідношенні 1 : 10. Отримані емульсії та їх десятикратні розведення (1 : 10 і 1 : 100) негайно засівали на щільні поживні середовища. Кількість мікроорганізмів визначали через 2, 7, 14 та 28 днів після контамінації. Посіви досліджуваних і контрольних зразків інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 1 доби і ще 2 доби — при кімнатній температурі. Підраховували кількість колоній мікроорганізмів на кожній чашці Петрі і здійснювали перерахунок на одиницю маси препарату, враховуючи виконані розведення.

Результати дослідження та їх обговорення

Критерієм оцінки ефективності консерванта в лікарській

формі є зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу. Відповідно до вимог ДФУ, для препаратів місцевої дії існують два критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів: критерій А і критерій В. Відповідно до критерію А, у препараті через 2 доби логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій повинен становити не менше 2, через 7 днів — не менше 3; через 28 днів кількість мікроорганізмів не повинна збільшуватися. Для грибів логарифм зниження життєздатних клітин через 14 днів повинен становити не менше 2, а через 28 днів їх кількість не повинна збільшуватися. Критерій А відповідає рекомендованій ефективності [2].

Якщо обґрунтовано, що критерій А не можна отримати, наприклад, із причин підвищеного ризику несприятливих впливів на пацієнта або загрози хімічній стабільності препарату при підвищеній концентрації консерванта, то лікарський засіб задовольняє критерій В. Відповідно до критерію В, логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 14 днів повинен становити не менше 3, у подальшому кількість мікроорганізмів не повинна збільшуватися; логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 днів повинен становити не менше 1, у подальшому їх кількість не повинна збільшуватися [2].

Результати вивчення ефективності консервантів у досліджуваних засобах представлені в табл. 1. У зразках без консерванта через 2 доби після інокуляції культур спостерігалось істотне зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, порівняно з початковим мікробним навантажен-

ням. Проте надалі їх кількість зберігалася приблизно на однаковому рівні в усі терміни спостереження. Для *A. brasiliensis* нами зареєстровано тенденцію до збільшення мікробного числа (МЧ) протягом зберігання препаратів. Отримані результати свідчать, що діючі речовини фітозасобів не володіють протимікробною активністю і навіть на мінімальному рівні підтримують їх життєдіяльність.

У досліджуваних зразках препаратів з калію сорбатом кількість мікроорганізмів після 7 днів зберігання була значно меншою, порівняно з контролем і надалі продовжувала знижуватися протягом спостережуваного часового періоду. Через 2 доби логарифм зменшення МЧ для бактерій становив >2, через 7 днів — >4. Після 28 днів зберігання препарату логарифм зменшення МЧ для золотистого стафілокока та синьогнійної палички становив >4, а інокульованої кишкової палички не було виявлено взагалі. Для грибів логарифм зменшення МЧ після 14 та 28 днів зберігання становив >6, у ці терміни в препараті вони не виявлялися взагалі. Отримані результати свідчать про те, що дія калію сорбату як консерванта відповідає вимогам критерію А, зазначеного в ДФУ. Консервант володіє вираженими антифунгальними і в дещо меншій мірі — антибактеріальними властивостями щодо *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

Застосування як консерванта комбінації калію сорбату та саліцилової кислоти дозволило досягнути більш вираженого антибактеріального й антифунгального ефекту (див. табл. 1). Через 2 доби після інокуляції культур логарифм зменшення МЧ для золотистого стафілокока становив 2,5, а для еше-



**Ефективність антимікробних консервантів у фітоемульсії
для лікування андрогенної алопеції**

Показник	Термін експозиції	Вимоги ДФУ (критерій А)		Кількість мікроорганізмів, lg КУО/г; * lg зменшення				
		Кількість бактерій, * lg зменшення	Кількість грибів, * lg зменшення	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Початкове навантаження (0,9 % р-н NaCl)	Відразу після контамінації	6	5	6,72	7,72	7,50	6,34	7,00
Зразки без консерванта (контроль)	2 доби	$\frac{4}{*2}$	—	$\frac{3,17}{*3,55}$	$\frac{5,36}{*2,36}$	$\frac{4,50}{*3,00}$	2,30	5,41
	7 діб	$\frac{3}{*3}$	—	$\frac{3,44}{*3,28}$	$\frac{4,90}{*2,82}$	$\frac{3,94}{*3,56}$	5,00	5,80
	14 діб	—	$\frac{3}{*2}$	3,30	3,93	3,00	$\frac{4,31}{*2,03}$	$\frac{5,15}{*1,85}$
	28 діб	0	0	3,00	3,00	3,04	4,76	5,70
Зразки препаратів з калію сорбатом	2 доби	—	—	$\frac{4,31}{*2,41}$	$\frac{5,56}{*2,16}$	$\frac{3,63}{*3,87}$	3,00	3,10
	7 діб	—	—	$\frac{2,00}{*4,72}$	$\frac{2,00}{5,72}$	$\frac{2,00}{*5,50}$	2,00	0
	14 діб	—	—	3,00	0	2,00	$\frac{0}{*6,34}$	$\frac{0}{*7,00}$
	28 діб	—	—	2,00	0	2,00	0	0
Зразки препаратів з калію сорбатом і саліциловою кислотою	2 доби	—	—	$\frac{4,24}{*2,48}$	$\frac{4,39}{*3,33}$	$\frac{3,43}{*4,07}$	4,30	2,30
	7 діб	—	—	$\frac{0}{*6,72}$	$\frac{0}{*7,72}$	$\frac{0}{*7,50}$	0	0
	14 діб	—	—	0	0	0	$\frac{0}{*6,34}$	$\frac{0}{*7,00}$
	28 діб	—	—	0	0	0	0	0

рихій і псевдомонад — >3. Після 7 діб зберігання у жодному із досліджених зразків контамінованого препарату присутності бактерій та грибів не виявлено (логарифм зменшення МЧ >6). Таким чином, досліджена композиція також відповідає вимогам критерію А ДФУ і забезпечує високу мікробіологічну чистоту препаратів та їх стабільність.

Висновки

1. Проведені експериментальні дослідження показали, що для забезпечення мікробіо-

логічної стабільності емульсійних фітопрепаратів для лікування АА з екстрактом пальми сабаль та настоянкою софори японської необхідно введення консерванта.

2. Сорбат калію в концентрації 0,2 % у цілому забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії та запобігає розвитку мікроорганізмів у препаратах. Проте більш ефективною як з мікробіологічної точки зору, так і з огляду на додаткові фармакологічні властивості є стабілізація розроблених засобів комбінованим консервантом — це

сорбат калію та саліцилова кислота (1 : 1) — 0,2 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавкалюк М. И. Перспективы применения экстракта плодов пальмы сабаль для лечения андрогенной алопеции / М. И. Гавкалюк, И. О. Гулейчук // Молодые ученые и фармация XXI века : первая науч.-практ. конф. аспирантов и молодых ученых : сб. науч. трудов. — М., 2013. — С. 47–50.

2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доп. 4. — Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — С. 169–173.



3. Жук О. В. Обґрунтування вибору консерванта у розробленому піно-мийному засобі для дітей / О. В. Жук, І. І. Баранова, О. П. Стрілець // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 1 (36). – С. 9–12.

4. Коваленко С. М. Обґрунтування вибору консерванта при розробці гелю для лікування діабетичних виразок / С. М. Коваленко, Т. П. Осолдченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – № 2 (7). – С. 53–56.

5. Ярема І. О. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Л. В. Соколова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 106–110.

6. Patil K. T. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss / K. T. Patil // Research Journal of Pharma-

ceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2010. – № 1 (2). – P. 773–780.

REFERENCES

1. Gavkalyuk M.I., Guleychuk I.O. Prospects of Saw palmetto extract application in androgenetic alopecia treatment *Molodye uchonye i farmazija XXI veka: sbornik nauchnykh trudov I nauchno-prakticheskoy konferentsii aspirantov i molodykh uchonykh* [Young scientists and pharmacy of the XXI Century: Materials of the first scientific conference of graduate students and young scientists], Moscow 2013: 47-50.

2. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" 2011 [in Ukrainian].

3. Zhuk O.V., Baranova I.I., Strilets O.P. Substantiation of choice of preservatives in the developed foam de-

tergent for children *Ukrainskyi biopharmatsevtichnyi zhurnal* 2015; 1 (36): 9-12.

4. Kovalenko S.N., Osolodchenko T.P. Ground of choice preservative at development of gel for treatment of diabetic ulcers. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny* 2012; 7 (2): 53-56.

5. Yarema I.O., Fedorovska M.I., Sokolova L.V. Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2014; 3 (16): 106-110.

6. Patil K.T. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2010; 1 (2): 773-780.

Надійшла 15.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. М. М. Лебедюк

УДК 615.322:582.736.3]:581.1923

О. В. Гречана

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЮЦЕРНИ ЖОВТОЇ (СЕРПОПОДІБНОЇ АБО РУМУНСЬКОЇ) — *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA* (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.322:582.736.3]:581.1923

Е. В. Гречаная

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЮЦЕРНЫ ЖЕЛТОЙ (СЕРПОВИДНОЙ ИЛИ РУМУНСКОЙ) — *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA* (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Определяли диагностические признаки сырья *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink: черешок листка опушен трихомами в виде простых одноклеточных волосков с бородавчатой кутикулой; в основании волосков клетки расположены в виде розетки; со стороны флоэмы хорошо выражена склеренхимная обкладка, которая выражена меньше со стороны ксилемы.

Впервые проводили хроматографирование с масс-спектрометрическим детектированием сырья после проведения кислотного гидролиза. По данным газожидкостной хроматографии найдены 52 соединения, из которых идентифицирован 41 компонент. Сырье *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink содержало ряд биологически активных веществ первичного синтеза — спирты, альдегиды, кетоны и пр. Из класса истинных кумаринов в траве люцерны румынской после проведения гидролиза идентифицировались: дигидрокумарин, кумарин и 6 метилкумарин.

Ключевые слова: истинные кумарины, люцерна, фармакогностическое исследование.



UDC 615.322:582.736.3]:581.1923

O. V. Grechana

THE PHARMACOGNOSTIC STUDIES OF ALFALFA (*MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA*) (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK

The Zaporizhzhya National Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Alfalfa (Medicago L.) is a genus of annual and perennial herbs or sub shrubs of the legume family (Fabaceae L.).

Now in Ukraine alfalfa sown on an area of about 142 000 hectares distributed over 15 areas. Alfalfa is used in agriculture as a feed for livestock; it is harvested for hay and flour made of it.

In folk medicine this plant is used in diseases of the intestines, stomach, thyroid, to improve metabolism, normalization of the blood system, lowering cholesterol levels, increasing the level of hemoglobin in the blood.

Alfalfa is a component of dietary supplements; phytoconcentrate of it are means of skin care.

Some species are used as ornamental and medicinal plants.

This plant is known, widespread, but there is no comprehensive scientific studies on the true content of the group of compounds coumarin and 4-oxy derivative, the presence of which characteristic of this tribe.

Herbal material (grass) harvested during the period active flowering and dried under a shed in the well ventilated place.

Specimens to study the anatomical structure of freshly prepared and fixed materials. Studied the anatomical structure on the preparations from the surface, the transverse and longitudinal radial cuts that made by the conventional method.

For use of the light microscope "Biola LOMO" (Russia).

After preliminary acid hydrolysis an investigation of raw material was performed using apparatus for chromatography Agilent Technologies with spectrometric detector. To identify components was used library mass spectra together with programs to identify NIST.

For quantitative calculations was used the method of internal standard.

Petiole at the cross-section has the form of a kidney. Petiole fuzzy of trichomes as simple unicellular hairs with warty cuticle; at the base of the hair cells arranged in a round; the sclerenchyma is well expressed near the phloem, which expressed less by the xylem.

In conducting HL-chromatography were found 52 compounds; 41 components were identified of these compounds. Noteworthy the presence of components undetermined without hydrolysis. There is presented a wide range of alcohols; aldehydes, ketones etc.

In harvested aerial parts of alfalfa after hydrolysis there were identified 3 compounds from a class of true coumarines, they are: coumarin, dihydrocoumarin and 6 methylcoumarin.

Key words: true coumarins, alfalfa, pharmacognostyc research.

Одним із представників родини Бобових (*Fabaceae L.*) є рід однорічних і багаторічних трав або напівчагарників Люцерна (*Medicago L.*).

Із 61 виду світового асортименту поліморфного роду люцерна територією України трапляється 24 види: однорічні, дворічні, багаторічні та змішані. Зустрічаються кілька видів ендеміків, але найбільше поширені: люцерна посівна (синя) — *Medicago sativa L.*, люцерна серпоподібна (жовта) — *Medicago falcata L.* і люцерна середня (мінлива) — *Medicago varia L.* [3].

Люцерна в Україні займає близько 121 тис. гектарів. Посіви зосереджені у 15 областях, серед яких лідирує Черкаська область (майже 15 % усіх посівів) [1].

Як одна з найпродуктивніших і цінних кормових культур, люцерна здатна допомогти при розв'язанні проблеми усунення дефіциту рослинного білка в раціонах тварин.

Люцерну використовують у сільському господарстві як корм для худоби; її заготовляють на сіно і виробляють з неї січне борошно [6].

Листя і плоди люцерни містять мінеральні елементи (калій, кальцій, фтор та ін.), вуглеводи, білки, жирні кислоти, ефірну олію, пектини, рослинні стероїди, ферменти, хлорофіл, алкалоїди, гормоноподібні речовини, каротин [2; 5].

У народній медицині рослину застосовують при захворюваннях кишечника, шлунка, щитоподібної залози, для поліпшення обміну речовин, нор-

малізації стану кровоносної системи, зниження рівня холестерину, підвищення рівня гемоглобіну в крові [7].

При чималому поширенні та використанні трави люцерни немає наукових комплексних робіт з фармакогностичного дослідження представників рослин даного роду, вивчення вмісту груп сполук справжніх кумаринів та їх 4-оксипохідних, присутність яких повинна бути характерною для даної трави.

Матеріали и методи дослідження

Надземну частину (рослинний матеріал) заготовляли у період активного цвітіння (травень – червень) у передмісті Запоріжжя (смт Приморське). Висушували на протязі під навісом.



Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови готували зі свіжозібраної, фіксованої сировини. Анатомічну будову вивчали на препаратах із поверхні, поперечних та поздовжньо-радіальних зрізах, які робили за загальноприйнятою методикою [4].

Для роботи використовували світловий мікроскоп «БІОЛАМ ЛОМО» (Російська Федерація) при збільшенні у 80, 120, 160, 400, 600 та 800 разів.

Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою «Olympus SH-21». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop CS3».

Після попереднього кислотного гідролізу досліджували сировину за допомогою хроматографа Agilent Technologies із мас-спектрометричним детектором. Газ-носії — гелій. Хроматографічна колонка — капілярна зі внутрішнім діаметром 0,25 мм, завдовжки 30 м [2].

Для ідентифікації компонентів застосовували бібліотеку мас-спектрів разом з програмами для ідентифікації NIST.

Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту.

Розрахунок вмісту (мг/кг) компонентів проводили за формулою:

$$C = K_1 \cdot K_2,$$

де $K_1 = S_1 / S_2$ (S_1 — площа піка досліджуваної речовини; S_2 — площа піка стандарту);

$K_2 = 50 / M$ (50 — маса внутрішнього стандарту, мкг; M — наважка зразка, г).

Результати дослідження та їх обговорення

Черешок листка на поперечному зрізі має ниркоподібну форму (рис. 1). Клітини епідерми видовжені паренхімні

або прозенхімні, 4-кутні, рідше 5–6-кутні.

Продихи трапляються нечасто (рис. 2). Опушення епідерми середнє, представлене волосками, які можна виявити на верхній та нижній епідермі листка. Відмінною ознакою опушення черешка є наявність біля основи волосків розетки, яка утворена базисними епітеліальними клітинами (див. рис. 2).

Під епідермою черешка розташовується один шар кутової колєнхіми, нижче — основна парєнхіма, яка представлена округлими тонкостінними клітинами, розміри яких ближче до центру збільшуються (див. рис. 1). У центрі черешка містяться три закритих колєтеральних пучка, у яких над флоємою є добре розвинена склерєнхімна обкладинка. Під ксилемою склерєнхіма менш розвинена.

При проведенні ГР-хроматографії було знайдено 52 компоненти (табл. 1). Із них було ідентифіковано 41 сполуку.

Звертають на себе увагу присутність компонентів, що не визначалися без проведення гідролізу — саліцилового альдегіду і саліцилової кислоти (відповідно 0,54 і 0,89 %), широкий асортимент спиртів: бензиловий спирт, β -фєнілєтиловий спирт, 2-метокси-4-вінілфєнол, 2-фєноксиєтанол; альдегідів: гексеналь, 2-гексеналь, транс-2-гептеналь, бензальдегід, 5-метилфурфурол, 2,4-гептадієналь, фєнілацетальдегід, ванілін; кетонів: 3-окси- β -дамаскон, 2-окси- β -дамаскон, 3-метилбутанон-2, кєтоізофєрон, мальтол, пароксиацєтофєнон, метилізопрєнілкетон, γ -капролактон, 6-метил-3,5-гептадієн-2-он, 3-єтил-4-метил-1Н-пірол-2,5-діон.

Представників класу справжніх кумаринів у заготовлєних

надземних частинах люцєрни румунської після гідролізу було ідентифіковано та визначено три найменування — кумарин (79,38 %), дигідрокумарин (4,95 %) і 6-метилкумарин (0,39 %).

Висновки

Діагностичними ознаками черешка листка сировини *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink є:

— опушення трихомами у вигляді простих одноклітинних волосків з бородавчастою кутикулою;

— розетки біля основи волосків;

— добре виражена склерєнхімна обкладинка пучка з боку флоєми та менш виражена — з боку ксилєми.

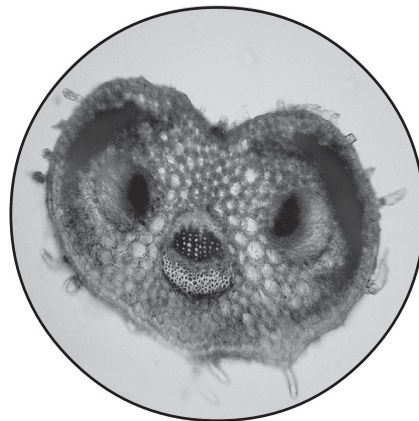


Рис. 1. Черешок на поперечному зрізі, $\times 80$

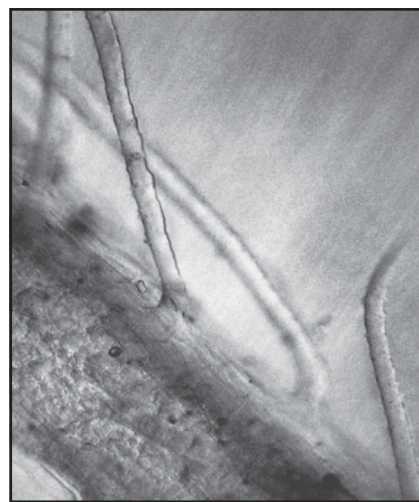


Рис. 2. Фрагмент опушення епідерми черешка, $\times 400$



Таблиця 1

Компонентний склад після гідролізу сухої сировини
Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink

Компонент	Кількість, мг/кг	(%)
3-Метилбутанон-2	182	0,20
Метилізопропенілкетон	395	0,43
Гексеналь	93	0,10
Ізовалеріанова кислота	140	0,15
2-Гексеналь	68	0,07
Фурфурол	259	0,28
Капронова кислота	304	0,33
Транс-2-гептеналь	25	0,03
2-Гексенова кислота	70	0,07
Бензальдегід	181	0,19
Бутиролактон	63	0,07
5-Метилфурфурол	13	0,01
2,4-Гептадієналь	31	0,03
Бензиловий спирт	62	0,07
Саліциловий альдегід	499	0,54
Фенілацетальдегід	125	0,14
6-Метил-3,5-гептадієн-2-он	18	0,02
γ-Капролактон	30	0,03
Каприлова кислота	104	0,11
β-Фенілетиловий спирт	74	0,08
Мальтол	467	0,51
Кетоізофорон	49	0,05
Пара-оксиацетофенон	54	0,06
2-Феноксіетанол	419	0,46
3-Етил-4-метил-1Н-пірол-2,5-діон	502	0,55
Саліцилова кислота	818	0,89
2-Метокси-4-вінілфенол	118	0,13
Метил-пара-оксибензоат	91	0,10
Дигідрокумарин	4591	4,95
Ванілін	215	0,23
9-Оксононанова кислота	627	0,68
Кумарин	72950	79,38
Дигідроактиндіолід	661	0,72
3-Окси-β-дамаскон	2721	2,96
6-Метилкумарин	363	0,39
2-Окси-β-дамаскон	316	0,34
Пальмітинова кислота	209	0,23
Ізоліолід	126	0,14
4-Окси-3,5,5-триметил-4-(3 оксо 1 бутенил)-2-циклогексен-1-он	102	0,11
Лоліолід	756	0,82
Нонакозан	145	0,16
Неідентифіковані компоненти	2871	
Усього	91905	

Методом газорідинної хроматографії визначено 52 сполуки, з яких ідентифіковано 41 компонент. У сировині *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink містяться біологічно активні речовини первинного синтезу — спирти, альдегіди, кетони.

Після проведення гідролізу надземних частин люцерни посівної (син. румунської) ідентифіковано речовини з класу справжніх кумаринів: дигідрокумарин (4,95 %), кумарин (79,38 %) та 6-метилкумарин (0,39 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Агрокарта* України, карта посівів, посівні площі, агроповідник online, агромар [Електронний ресурс]. – Агрокарта України, 2014. – Режим доступу: <http://www.4sg.com.ua>

2. Гречана О. В. Амінокислотний аналіз сировини *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink / О. В. Гречана // Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету. – 2014. – № 8. – С. 50–52.

3. Петрук В. А. Продуктивність люцерни на корми і семена / В. А. Петрук // Аграрна наука. – 2008. – № 2. – С. 16–18.

4. *Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы* / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков [и др.]. – М.: МГУ, 2004. – 311 с.

5. Free radical scavenging activities of polyphenolic compounds isolated from *Medicago sativa* and *Medicago truncatula* assessed by means of thin-layer chromatography DPP? rapid tests / Ł. Cieřła, I. Kowalska, W. Oleszek [et al.] // *Phytochemical Analysis*. – 2013. – Т. 24, № 1. – Р. 47–52.

6. Investigation of antiradical activity of plant material by thin-layer chromatography with image processing / M. Olech, Ł. Komsta, R. Nowak [et al.] // *Food Chemistry*. – 2012. – № 132. – Р. 549–553.

7. Structure-activity relationships of new 4-hydroxy-bis-coumarins as radical scavengers and chain-breaking antioxidants / V. D. Kancheva, P. V. Boranova, J. T. Nechev [et al.] // *Biochimie*. – 2010. – № 92. – Р. 1138–1146.



REFERENCES

1. Agronomic map of Ukraine, sowings map, crop areas, agronomy handbook online, agromap [Electronic resource]. Access mode: <http://www.4sg.com.ua>
2. Grechana O.V. Aminoacid analysis of raw materials *Medicago falcata* L. subsp. *romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink. *Naukovyy visnyk mizhnarodnogo humanitarnogo universitetu* 2014; 8: 50-52.
3. Petruk V.A. The productivity of alfalfa to feed and seeds. *Agramaya nauka* 2008; 2: 16-18.
4. Barykina R.P., Veselova T.D., Devyatov A.G., Dghalilova Kh.Kh., Ilyina G.M., Thubatova N.V. *Spravochnik po botanicheskoy microtekhnikе. Osnovy i metody*. [Reference botanical microtechnology. Fundamentals and Methods]. Moscow, MGU, 2004. 311 p.
5. Cieřla Ł., Kowalska I., Oleszek W., Stochmal A. Free radical scavenging activities of polyphenolic compounds isolated from *Medicago sativa* and *Medicago truncatula* assessed by means of thin-layer chromatography DPP? rapid tests. *Phytochemical Analysis* 2013; 24 (1): 47-52.
6. Olech M., Komsta Ł., Nowak R., Ciesla L., Waksmundzka-Hajnos M. Investigation of antiradical activity of plant material by thin-layer chromatography with image processing. *Food Chemistry* 2012; 132: 549-553.
7. Kancheva V.D., Boranova P.V., Nechev J.T., Manolov I.I. Structure-activity relationships of new 4-hydroxy — bis-coumarins as radical scavengers and chain-breaking antioxidants. *Biochimie* 2010; 92: 1138-1146.

Надійшла 28.01.2016

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





УДК 615.252.349.7+616-08+616.379+008.64+616-056.52

В. И. Величко, Е. В. Саид, Л. И. Колотвина, А. В. Чернецкая

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.252.349.7+616-08+616.379+008.64+616-056.52

В. И. Величко, Е. В. Саид, Л. И. Колотвина, А. В. Чернецкая

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Сахарный диабет приводит к стойкой потере работоспособности и снижению качества жизни пациентов. Проведенное исследование позволило выявить некоторую закономерность: показано существование прямой связи между наличием избыточной массы тела, гликемическим контролем и уровнем качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наибольший показатель качества жизни был ассоциирован с наилучшим в выборке гликемическим контролем и отсутствием у пациентов избыточной массы тела; проявления вегетативной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне избыточной массы тела могут значительно влиять на качество жизни наравне с другими факторами.

Ключевые слова: качество жизни, сахарный диабет, избыточная масса тела, гликемический контроль, индекс массы тела.

UDC 615.252.349.7+616-08+616.379+008.64+616-056.52

V. I. Velichko, Ye. V. Said, L. I. Kolotvina, A. V. Chernetskaya

QUALITY OF LIFE, PSYCHOLOGICAL AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ASSESSMENT IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Prevalence of chronic disease is traditionally measured with morbidity and mortality assessment, but in the recent years health-related quality of life is being given more and more attention. Diabetes is a major cause of permanent disability and significant decrease in quality of life.

Goal: to find specific changes in psychological status in patients with type 2 diabetes and study the dynamics of quality of life parameters.

Materials and methods. The study included 80 patients with type 2 diabetes (44 female and 26 male) aged 41–78. Control group consisted of healthy individuals with normal weight aged 36–77 (10 female and 10 male). Quality of life assessment was conducted using The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) and Diabetes-dependent quality of life (ADDQoL). Psychological status was assessed using the Veine questionnaire.

Results. The current study showed distinct tendencies: an existence of direct positive correlation is proven between the body mass index, glycaemic control and quality of life parameters in patients with type 2 diabetes.

Conclusion. The highest quality of life values were associated with the best glycaemic control in the study group and with lowest body mass index. Signs of autonomic nervous system dysfunction can be a significant influence factor on the quality of life in overweight patients with type 2 diabetes mellitus alongside other factors.

Key words: quality of life, diabetes mellitus, overweight, glycaemic control, body mass index.

Традиционно удельный вес хронической патологии измеряется с помощью оценки заболеваемости и смертности от

нее в популяции. Однако в последние годы широко применяется термин «качество жизни» (КЖ), связанное со здоро-

вьем [1–3]. Качество жизни определяется ВОЗ как индивидуальное восприятие человеком его жизненной позиции в



контексте культуры и систем ценностей, в которой он существует, и в отношении к его целям, ожиданиям, стандартам и опасениям.

Сахарный диабет (СД) приводит к стойкой утрате трудоспособности. Осложнения СД включают как поражение микроциркуляторного (нефропатия, ретинопатия, нейропатия), так и макроциркуляторного русла (кардиоваскулярные заболевания, нарушения мозгового кровообращения, диабетическая стопа и. т. д.), что в сочетании с сопутствующими заболеваниями приводит к снижению КЖ, связанного со здоровьем [1; 4].

Существует доказательная база того, что психологические факторы, включающие депрессию, являются более сильными предикторами прогностического развития заболевания, чем физические факторы и наличие осложнений [2; 4]. Качество жизни, связанное со здоровьем, играет большую роль в связи с тем, что оно отображает индивидуальную способность пациента адаптироваться к условиям жизни с хроническим заболеванием. Показатель КЖ также является самостоятельным исходом заболевания и критерием успешного лечения [4–6].

Цель исследования — выявление особенностей психовегетативного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне избыточной массы тела, а также изучение динамики показателей качества жизни на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 пациентов с СД 2 типа (44 женщины и 36 мужчин) в возрасте от 41 до 78 лет, на-

блюдавшихся эндокринологом в ГУ «Дорожная больница ГП «Одесская железная дорога», КУ «ГКБ № 10», а также Крыжановской амбулатории СМОП. Средний возраст пациентов в основной группе составил $(57,81 \pm 8,57)$ года. Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — $(8,78 \pm 1,53)$ %.

В группу контроля вошли здоровые пациенты с нормальной массой тела ($n=20$) в возрасте от 36 до 77 лет (10 женщин и 10 мужчин). Средний возраст пациентов группы контроля составил $(50,55 \pm 11,22)$ года.

Для исследования КЖ пациентов применялась русскоязычная версия опросника «Краткая форма оценки здоровья» (The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, SF-36), а также Аудит диабет-зависимого качества жизни (ADDQoL).

Опросник SF-36 состоял из 36 вопросов в 8 областях: физическое функционирование; ограничения в выполнении ежедневной активности, связанные с проблемами здоровья; наличие боли; общее состояние здоровья; ограничения в социальной активности в связи с физическими или эмоциональными проблемами; эмоциональное функционирование; ограничение привычной активности, связанные с эмоциональными проблемами; жизнеспособность (уровень энергии, наличие утомляемости).

В дополнение к указанным областям использовались две суммарные шкалы: физический компонент здоровья (PH) и психологический компонент здоровья (MH).

Аудит диабет-зависимого качества жизни (ДЗКЖ) состоит из двух оценочных шкал: одна из них составляет общее

КЖ, а 19 дополнительных компонентов позволяют оценить влияние СД на различные аспекты жизни пациента и составляют ДЗКЖ. Эти компоненты включают: активный отдых, работу, путешествия в пределах страны и на дальние дистанции, отпуск, физическое здоровье, аспекты семейной жизни, аспекты социальной жизни, близкие личные отношения, внешний вид, уверенность в себе, мотивацию, восприятие будущего, финансовое положение, условия жизни, зависимость от других, свободный доступ к пище и напиткам. Респондентам предлагается ответить на вопросы, касающиеся этих сфер, и оценить, насколько отличной была бы их жизнь без СД. В последующем вычисляется средневзвешенное влияние (СВВ) на КЖ путем вычисления среднего арифметического показателей 19 компонентов.

Для оценки психовегетативного статуса пациентов применялся опросник Вейна (Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений).

Пациентам проводилось исследование антропометрических показателей, таких как окружность талии, рост, масса, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Также проводилось изучение содержания висцерального жира (ВЖ) с помощью аппарата Omron Body Composition Monitor BF-511 методом биоимпедансометрии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoftInc., США) [7]. Все результаты представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (SD), а также целых значений (n) и



процента (%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы в зависимости от уровня ИМТ. В первую группу вошли пациенты с СД на фоне избыточной массы тела (ИзбМТ), тогда как вторая группа включала пациентов с СД и нормальной массой тела. Соответственно, в первой группе средний уровень ИМТ составил $(28,47 \pm 0,86)$ кг/м², а во второй группе — $(23,32 \pm 1,18)$ кг/м². Средний показатель уровня ВЖ в первой группе составил $14,66 \pm 3,46$, тогда как во второй группе — $9,05 \pm 3,44$. Средний уровень HbA1c в первой группе составлял $8,96 \pm 1,52$ %, во второй группе — $(8,89 \pm 0,73)$ %. В группе контроля средний уровень ИМТ составил $(23,28 \pm 1,24)$ кг/м², ВЖ — $(4,85 \pm 2,43)$ и HbA1c — $(4,78 \pm 0,45)$ %.

Средний показатель КЖ среди всех пациентов с СД 2 типа составлял $0,98 \pm 0,89$, показатель ДЗКЖ — $1,49 \pm 0,90$ и СВВ на КЖ — $1,77 \pm 1,58$, что свидетельствует об общем негативном воздействии СД на КЖ.

Исследуя взаимосвязь между социодемографическими показателями, уровнем гликемического контроля, показателями ИМТ, ВЖ и баллами шкалы ADDQoL, статистически достоверные отличия отмечали среди мужчин и женщин. Показатель настоящего КЖ у мужчин был достоверно выше, чем у женщин, и составлял в среднем $1,25 \pm 0,77$ и $0,72 \pm 0,95$ ($p < 0,01$) соответственно. Различия показателей ДЗКЖ и СВВ среди пациентов разных полов были статистически недостоверными.

Отмечено статистически достоверные отличия показателей КЖ среди пациентов двух основных групп. Так, в первой группе средний показатель КЖ составлял $1,14 \pm 0,98$, тогда как во второй группе этот показатель составил $1,81 \pm 1,43$, что свидетельствует о достоверно более высоком КЖ у пациентов с нормальной массой тела.

Наряду с этим отмечались достоверные отличия между показателями КЖ у пациентов с разным уровнем HbA1c. Пациенты с уровнем гликозилированного гемоглобина менее 8 % имели достоверно более высокие показатели КЖ в сравнении с пациентами, уровень гликозилированного гемоглобина которых составлял более 8 %: $1,74 \pm 1,12$ и $1,15 \pm 1,21$ соответственно (табл. 1)

Анализ влияния СД на показатели различных компонентов опросника ADDQoL доказывает, что наибольшее воздействие определялось в сфере «беспокойства о будущем», где СВВ составило $-2,54 \pm 3,63$. Другие сферы, в которых отражалось наибольшее влияние СД на КЖ, включали «свободу выбора пищи» $-2,47 \pm 2,49$,

«условия жизни» $-2,33 \pm 2,63$, а также «семейная жизнь» $-2,05 \pm 2,46$.

Среди мужчин снижение КЖ было более выраженным в сферах «семейной жизни» и «удовлетворения от пищи» по сравнению с показателями у женщин: $-1,98 \pm 2,33$ и $-1,21 \pm 2,45$ ($p = 0,03$) соответственно. С другой стороны, сферы «условия жизни» и «друзья и социальная жизнь» подвергались большему влиянию у женщин: $-2,82 \pm 2,55$ против $-1,89 \pm 2,67$ ($p < 0,01$) у мужчин.

По результатам применения опросника SF-36 была обнаружена положительная линейная связь между показателями КЖ и ИМТ, а также уровнем HbA1c: наиболее высокое КЖ было ассоциировано с наилучшим в выборке гликемическим контролем (табл. 2).

По результатам тестирования с помощью опросника Вейна, у 66,67 % пациентов с СД 2 типа были выявлены проявления вегетативной дисфункции. Отмечена прямая умеренной силы корреляционная связь между уровнем ИМТ и частотой проявлений вегетативной дисфункции у паци-

Таблица 1
Показатели ADDQoL согласно характеристикам пациентов

Показатели		КЖ	ДЗКЖ	СВВ
Пол	Мужчины	$1,25 \pm 0,77$	$-1,49 \pm 1,25$	$-1,76 \pm 1,69$
	Женщины	$0,72 \pm 0,95$ $p < 0,01$	$-1,23 \pm 1,11$ $p > 0,05$	$-1,79 \pm 1,46$ $p > 0,05$
Возраст, лет	≥ 65	$0,98 \pm 0,93$	$-1,50 \pm 0,91$	$-1,85 \pm 1,79$
	< 65	$0,98 \pm 0,86$ $p > 0,05$	$-1,49 \pm 0,90$ $p > 0,05$	$-1,72 \pm 1,34$ $p > 0,05$
ИзбМТ	Да	$1,14 \pm 0,98$	$-1,34 \pm 0,88$	$-1,18 \pm 1,41$
	Нет	$1,81 \pm 1,43$ $p < 0,05$	$-1,79 \pm 0,93$ $p > 0,05$	$-1,84 \pm 1,69$ $p > 0,05$
HbA1C, %	≥ 8	$1,15 \pm 1,21$	$-1,29 \pm 0,87$	$-1,21 \pm 1,52$
	< 8	$1,74 \pm 1,12$ $p < 0,05$	$-1,58 \pm 0,92$ $p > 0,05$	$-1,80 \pm 1,62$ $p > 0,05$
ВЖ	≤ 9	$1,03 \pm 0,94$	$-1,45 \pm 0,98$	$-1,71 \pm 1,48$
	> 9	$0,94 \pm 0,86$ $p > 0,05$	$-1,54 \pm 0,83$ $p > 0,05$	$-1,85 \pm 1,68$ $p > 0,05$



Распределение показателей SF-36 по группам пациентов

Показатель	СД с ИзбМТ	СД с нормальной массой тела	Контроль	P
Функционирование физическое	45,4	71,6	83,4	<0,05
социальное	51,0	86,8	88,3	<0,05
Ограничение ролевой активности физической	24,1	66,5	80,6	<0,05
эмоциональной	49,2	90,6	88,1	<0,05
Боль	47,2	71,1	76,9	<0,05
Здоровье общее	35,0	61,3	74,6	<0,05
психологическое	55,0	84,8	80,1	<0,05
Жизнеспособность	32,4	63,8	64,6	<0,05
РН	34,0	43,0	49,4	<0,05
МН	36,1	53,4	50,8	<0,05

ентов с СД 2 типа ($r=0,38$; $p=0,03$).

Кроме этого, отмечается умеренной силы обратная корреляционная связь между показателями проявлений вегетативной дисфункции и показателем физического благополучия ($r=-0,45$; $p=0,048$). Это позволяет думать о том, что проявления вегетативной дисфункции у пациентов с СД 2 типа на фоне ИзбМТ могут оказывать существенное влияние на КЖ наряду с другими факторами.

Выводы

1. Сахарный диабет 2 типа оказывает негативное влияние на КЖ пациентов, средний показатель КЖ составлял $0,98 \pm 0,89$, показатель ДЗКЖ $-1,49 \pm 0,90$ и СВВ на КЖ $-1,77 \pm 1,58$, причем показатель КЖ у мужчин был достоверно выше, чем у женщин — $1,25 \pm 0,77$ и $0,72 \pm 0,95$ соответственно ($p < 0,01$), а в группе пациентов с ИзбМТ достоверно более низкий по сравнению с группой пациентов, имевших нормальную массу тела

— $1,14 \pm 0,98$ и $1,81 \pm 1,43$ соответственно ($p < 0,05$) и у пациентов с уровнем гликозилированного гемоглобина менее 8 % достоверно более высоким в сравнении с пациентами, имеющими уровень гликозилированного гемоглобина более 8 % — $1,74 \pm 1,12$ и $1,15 \pm 1,21$ соответственно ($p < 0,05$).

2. Наибольшее воздействие СД на показатели различных компонентов опросника ADDQoL определялось в сферах «беспокойства о будущем», «свободы выбора пищи», «условий жизни», а также «семейной жизни».

3. У 66,67 % пациентов с СД 2 типа были выявлены проявления вегетативной дисфункции. При этом отмечалась прямая умеренной силы корреляционная связь между уровнем ИМТ и частотой выявления вегетативной дисфункции у пациентов с СД 2 типа ($r=0,38$; $p=0,03$) и умеренной силы обратная корреляционная связь между показателями проявлений вегетативной дисфункции и показателем физического благополучия ($r=-0,45$; $p=0,048$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить некоторые закономерности: показано существование прямой взаимосвязи между наличием ИзбМТ, гликемическим контролем и уровнем КЖ пациентов с СД 2 типа. Наиболее высокое КЖ было ассоциировано с наилучшим в выборке гликемическим контролем и отсутствием у пациентов ИзбМТ; проявления вегетативной дисфункции у пациентов с СД 2 типа на фоне ИзбМТ могут оказывать существенное влияние на КЖ наряду с другими факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition* [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.idf.org/iddiabetes-atlas-seventh-edition>
2. *An assessment of the impact of type 2 diabetes on the quality of life based on age at diabetes diagnosis* / J. O. Chung, D. H. Cho, D. J. Chung, M. Y. Chung // *Acta Diabetol.* — 2014. — Vol. 51. — P. 1065–102.
3. *Assessing the impact of diabetes on the quality of life of older adults living in a care home: validation of the ADDQoL Senior* / J. Speight, A. J. Sinclair, J. L. Browne [et al.] // *Diabet Med.* — 2013. — Vol. 30. — P. 74–80.
4. *Diabetes-specific quality of life but not health status is independently associated with glycaemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Addition-Europe trial cohort* / L. Kuznetsov, S. J. Griffin, M. J. Davies [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2014. — Vol. 104. — P. 281–287.
5. *Quality of life in type II diabetic patients in primary health care* / H. Demirci, Y. Cinar, N. Bayram, N. Bilgel // *Dan Med J.* — 2012. — Vol. 59. — P. A4468.
6. *Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions* / *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. S4.
7. *Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica* / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.



REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition [Electronic resource]. Access mode: <https://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition>

2. Chung J.O., Cho D.H., Chung D.J., Chung M.Y. An assessment of the impact of type 2 diabetes on the quality of life based on age at diabetes diagnosis. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 1065-102.

3. Speight J., Sinclair A.J., Browne J.L., Woodcock A., Bradley C. Assessing the impact of diabetes on the quality of life of older adults living in

a care home: validation of the AD-DQoL Senior. *Diabet Med.* 2013; 30: 74-80.

4. Kuznetsov L., Griffin S.J., Davies M.J., Lauritzen T., Khunti K., Rutten G.E., Simmons R.K. Diabetes-specific quality of life but not health status is independently associated with glycaemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Addition-Europe trial cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104: 281-287.

5. Demirci H., Cinar Y., Bayram N., Bilgel N. Quality of life in type II diabetic

patients in primary health care. *Dan Med J.* 2012; 59: A4468.

6. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015; 38 (1): S4.

7. Rebrova O.Yu. *Statisticheskij analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa programm Statistica* [Statistical Analysis of Medical Data. Use of Statistica Programs] Moscow, MediaSphere, 2006, 312 p.

Поступила 27.01.2016

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

УДК 577.112.6.017:616.12-008.331.1+616.329-002]-092

О. Є. Гріднев

РІВЕНЬ АПЕЛІНУ-12 У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

УДК 577.112.6.017:616.12-008.331.1+616.329-002]-092

А. Е. Гріднев

УРОВЕНЬ АПЕЛИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Целью работы было проведение сравнительной оценки метаболизма апелина-12 у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и гипертонической болезни (ГБ) и с изолированной ГБ. Обследовано 95 пациентов с изолированной ГБ 2-й стадии 1–3-й степеней и 126 пациентов с ГЭРБ и ГБ 2-й стадии 1–3-й степеней. В ходе исследования было установлено, что уровень апелина-12 у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ был достоверно выше, чем при изолированной ГБ, и в отличие от пациентов с изолированным течением ГБ не имел связи с SH-группами, оксидом азота, а имел более слабую корреляционную связь со средним систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, апелин, коморбидность.

UDC 577.112.6.017:616.12-008.331.1+616.329-002]-092

O. Ye. Gridnyev

APELIN-12 LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND IN ITS COMBINATION WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

SE "L. T. Malaya National Institute of Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Aim — a comparative evaluation of apelin-12 metabolism in patients with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD) and arterial hypertension (AH) and isolated AH.

Methods and results. The study included 95 patients with isolated AH 2 stage 1–3 degrees and 126 patients with GERD and AH 2 stage 1–3 degrees. Ambulatory blood pressure monitoring, determination of serum SH-groups, nitrite and nitrate, apelin-12 in plasma was performed according to standard procedures. The level of apelin-12 in patients with concomitant GERD and AH (755.15 ± 15.46 pg/ml) was significantly higher than in patients with isolated AH (674.21 ± 17.07 pg/ml) had a negative correlation ($r = -0.23$, $p < 0.01$) with age, and in males level of apelin was significantly higher ($p < 0.01$)



than that in female. In patients with isolated AH of gender and age differences in the levels of apelin-12 had not been revealed, while they found a correlation level of apelin-12 with SH-groups ($r=-0.25$, $p<0.05$), plasma levels of nitrite ($r=-0.61$, $p<0.001$). Patients with isolated AH had a high inverse correlation between the level of apelin-12 and the average systolic and diastolic blood pressure, whereas in patients with concomitant GERD and AH and this correlation has been average.

Conclusions. The level of apelin-12 in patients with comorbidity of GERD and AH was significantly higher than in isolated AH and unlike patients with isolated AH and had no correlation with the SH-groups, nitric oxide and have gender differences, inverse correlation with age and more a weak correlation with the mean systolic and diastolic blood pressure.

Key words: gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, apelin, comorbidity.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) належить до найбільш поширених серцево-судинних захворювань у світі. В Україні більше 30 % дорослого населення зареєстровані як хворі на артеріальну гіпертензію [1; 2]. Сьогодні відомо, що ключову роль у патогенезі ГХ відіграють ендотеліальна дисфункція, порушення метаболізму оксиду азоту, оксидативний стрес, дисбаланс інтерлейкінів.

Відкриття нового пептиду апеліну, який синтезується в різних тканинах організму, у тому числі в ендотелії, надало можливість виявлення нових аспектів в патогенетичних механізмах гіпертонічної хвороби. Це ендогенний ліганд апелінових рецепторів, властивості якого подібні до властивостей ліганду рецептора ангіотензину II 1-го типу [3; 12]. Апелін має велику різноманітність ізоформ, але найбільш активними вважаються апелін-12, -13 і -36 [3; 4; 9; 10]. Інтерес до вивчення ролі апеліну у вказаному напрямі зумовлений властивостями цього пептиду: в першу чергу, участю в регуляції судинного тону та водного балансу — здатністю істотно знижувати артеріальний тиск (АТ) [2–5; 8; 12].

В експерименті *in vivo* було показано, що апелін-12 має вазодилатаційні властивості, обмежує розміри інфаркту міокарда і зменшує ушкодження мембран кардіоміоцитів при його введенні після регіональ-

ної ішемії [6]. Крім того, було доведено, що оксид азоту є одним із ключових медіаторів захисної дії апеліну [5; 11; 14]. Інші дослідники також підтвердили, що гіпотензивний ефект апеліну супроводжується збільшенням в крові нітратів і нітритів [2, 8].

Також в експерименті *in vivo* було виявлено вплив апеліну-12 на процеси перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ): введення апеліну приводило до зниження продукції короткоживучих активних форм кисню та поліпшення антиоксидантного статусу (запобігав зниженню або збільшував активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази) [6; 14].

Окрім регуляції судинного тону, інтерес становить і здатність апеліну впливати на процеси клітинної проліферації та запалення. Так, в експерименті на клітинній моделі було показано стимулювання клітинної проліферації в судинному руслі апеліном-13 [9], при тому що гальмування синтезу апеліну призводило до різкого зниження ангиогенезу [7].

Сьогодні питання метаболізму апеліну при ГХ активно вивчаються, при цьому характер метаболізму апеліну при коморбідності ГХ і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) досі не вивчений. Особливої актуальності це набуває у зв'язку з тим, що апе-

лін також є важливим регулятором у шлунково-кишковому тракті (сприяє відновленню слизової оболонки, бере участь у регуляції роботи гладкої мускулатури й обміні речовин у клітинах травного тракту) [3].

Метою дослідження стала порівняльна оцінка рівнів апеліну та їх вплив на профіль АТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ та з ізольованою ГХ.

Робота виконана в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» та є фрагментом НДР «Розробити способи прогнозування перебігу та розвитку ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження», № держреєстрації 0111U001127.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 95 пацієнтів з ізольованою ГХ 2-ї стадії 1–3-го ступеня та 126 пацієнтів з ГЕРХ і ГХ 2-ї стадії 1–3 ступеня. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб.

Група з ізольованою ГХ складалася з 48,42 % пацієнтів чоловічої статі та 51,58 % жіночої, середній вік — $(56,84 \pm 1,17)$ року, а середня тривалість ГХ — $(11,42 \pm 0,73)$ року.

У групі з поєднанням ГХ і ГЕРХ було 55,56 % пацієнтів чоловічої статі і 44,44 % жіночої, середній вік яких становив $(55,92 \pm 0,91)$ року, а середня



тривалість ГЕРХ — $(8,68 \pm 0,37)$ року.

Визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії та стратифікацію ризику для оцінки прогнозу проводили згідно з клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. [1].

Тривалість ГХ оцінювали за такими часовими відрізками: до 5 років, від 5 до 10 років, більше 10 років.

Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з Монреальським консенсусом (2006) [13]. Для дослідження відбирали пацієнтів, що мають прояви печії двічі на тиждень і більше.

Добове моніторування АТ проводили з використанням портативного апарата АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Середня тривалість дослідження — $(24,2 \pm 1,6)$ год. Критерієм верифікації підвищення АТ при добовому моніторингу було середньодобове АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. (вдень — $\geq 135/85$ мм рт. ст., вночі $\geq 120/70$ мм рт. ст.) згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2013).

Для вивчення метаболізму оксиду азоту визначали вміст його стабільних метаболітів — нітритів і нітратів — у плазмі крові та добову екскрецію з сечею (денна і нічна) методом спектрофотометрії за допомогою реакції Грісса після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом.

Вміст апеліну-12 у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів "Apelin-12 (Human, Rat, Mouse, Bovine) EIA Kit" виробництва Phoenix Pharmaceuticals (США).

Для оцінки ПОЛ і АОЗ використовували визначення в сироватці крові малонового ді-

альдегіду і SH-груп, у гемолізаті крові — глутатіонпероксидази за загальноприйнятими методиками.

Для оцінки ліпідограма використовували визначення в сироватці крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів за стандартними загальноприйнятими методиками з подальшим розрахунком холестерину ліпопротеїдів низької й дуже низької щільності.

Аналіз результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP. З метою математичної обробки даних використовували такі методи: первинної описової статистики, t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ рівень апеліну-12 був вищим, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ — $(755,15 \pm 15,46)$ і $(674,21 \pm 17,07)$ пг/мл відповідно. При цьому показники апеліну-12 у пацієнтів обох груп були достовірно ($p < 0,001$) нижчими, ніж у контрольній групі — $(1133,42 \pm 17,85)$ пг/мл (рис. 1). Тобто при поєднаному перебігу ГЕРХ і ГХ відзначаються менш виражені порушення в метаболізмі апеліну, що дозволяє припустити збереження його кардіопротекторної та гіпотензивної дії.

Аналіз рівнів апеліну-12 у пацієнтів чоловічої та жіночої статі з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ показав, що його показники достовірно ($p < 0,01$) були вищими у пацієнтів-чоловіків порівняно з пацієнтками — $(792,55 \pm 21,29)$ і $(710,41 \pm 21,15)$ пг/мл відповідно. У пацієнтів з ізольованою ГХ гендерних відмінностей між

рівнями апеліну виявлено не було. Отримані дані показують, що при коморбідному перебігу ГЕРХ і ГХ з'являються гендерні відмінності між рівнями апеліну.

Рівень апеліну у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ також змінювався з віком пацієнтів (табл. 1), що підтверджується наявністю достовірного зворотного кореляційного зв'язку ($r = -0,23$; $p < 0,01$) між рівнем апеліну і віком пацієнтів. У пацієнтів з ізольованою ГХ зв'язку між рівнем апеліну і віком не виявлено.

Залежності рівня апеліну-12 від тривалості ГХ у пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ не виявлено, тоді як у пацієнтів з ізольованою ГХ рівень апеліну достовірно ($p < 0,01$) знижувався у міру збільшення

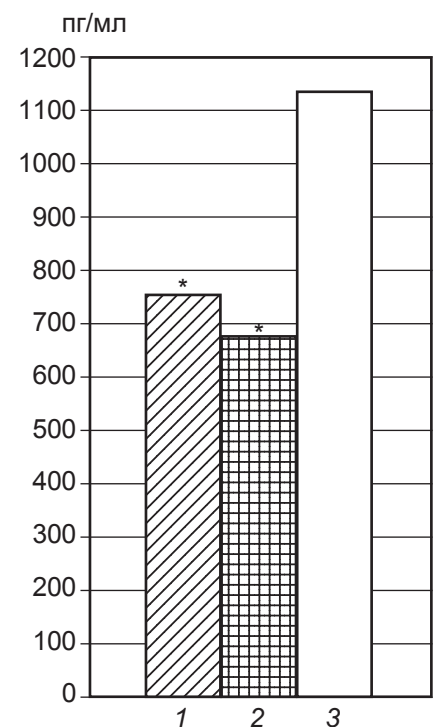


Рис. 1. Рівні апеліну-12 у пацієнтів із поєднанням гастроєзофагеальної хвороби та гіпертонічної хвороби і з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби порівняно з групою контролю: * — $p < 0,001$ порівняно з групою контролю; 1 — група з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ; 2 — група з ізольованим перебігом ГХ; 3 — група контролю



Таблиця 1
Концентрація апеліну-12
залежно від віку пацієнтів
із поєднаним перебігом
гастроєзофагеальної хвороби
та гіпертонічної хвороби,
 $M \pm m$, пг/мл

Вікова група, роки	Концентрація апеліну-12
30–39	898,71±96,31**
40–49	827,40±28,20
50–59	705,957±27,890*
60–69	672,19±23,39*

Примітка. * — $p < 0,001$ — достовірно порівняно з групою 40–49 років; ** — $p < 0,05$ — достовірно порівняно з групою 50–59 років.

Таблиця 2
Концентрація апеліну-12
залежно від тривалості
гіпертонічної хвороби
у пацієнтів з її ізолюваним
перебігом, $M \pm m$, пг/мл

Тривалість ГХ	Концентрація апеліну-12
До 5 років	736,92±42,03*
5–10 років	717,60±29,93*
Більше 10 років	617,99±20,81

Примітка. * — $p < 0,001$ — достовірно порівняно з тривалістю ГХ більше 10 років.

тривалості ГХ (табл. 2), що підтверджується виявленим достовірним зворотним кореляційним зв'язком ($r = -0,42$; $p < 0,01$) між рівнем апеліну-12 і тривалістю ГХ. Зниження рівня апеліну-12 з тривалістю гіпертонії у пацієнтів з ізолюваною ГХ дозволяє припустити значне погіршення його кардіопротекторної, антиоксидантної та гіпотензивної дії.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ виявлений помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем апеліну-12 і середнім систолічним ($r = -0,63$, $p < 0,001$) та середнім АТ ($r = -0,62$; $p < 0,001$) діастолі. У пацієнтів з ізолюваною ГХ рівень апеліну-12 також мав достовірний зворотний кореля-

ційний зв'язок з середнім систолічним ($r = -0,82$; $p < 0,001$) і середнім АТ ($r = -0,83$; $p < 0,001$) діастолі, але цей зв'язок, порівняно з групою із поєднанням ГЕРХ і ГХ, був високим. Отримані результати свідчать про зниження вираженості взаємозв'язку рівня апеліну й АТ при коморбідному перебігу ГЕРХ і ГХ.

У пацієнтів з ізолюваною ГХ був виявлений зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією апеліну-12 і показником антиоксидантного захисту — SH-групами ($r = -0,25$; $p < 0,05$), а також рівнем нітриту плазми крові ($r = -0,61$; $p < 0,001$), при цьому у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ не виявлено взаємозв'язку рівня апеліну-12 з компонентами системи ПОЛ-АОЗ і метаболітами оксиду азоту в крові. Отримані дані свідчать про порушення взаємозв'язків рівня апеліну-12 з обміном оксиду азоту й антиоксидантною системою у пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ, тимчасом як у пацієнтів з ізолюваним перебігом ГХ вони зберігаються.

Також у пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ рівень апеліну-12 мав достовірний негативний кореляційний зв'язок з рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а у пацієнтів з ізолюваною ГХ виявлений зворотний кореляційний зв'язок із коефіцієнтом атерогенності ($r = -0,26$; $p < 0,05$).

Таким чином, метаболізм апеліну-12 у пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ має істотні відмінності (відсутність виражених зв'язків з системою ПОЛ-АОЗ і оксидом азоту, наявність гендерних і вікових особливостей) порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом ГЕРХ.

Висновки

При ізолюваній ГХ відзначається достовірно нижчий рівень апеліну-12 порівняно з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ, що дозволяє припустити зниження його кардіопротекторної та гіпотензивної дії у цієї категорії пацієнтів.

При поєднаному перебігу ГЕРХ і ГХ рівень апеліну-12 має гендерні відмінності (у пацієнтів чоловічої статі рівень апеліну достовірно вищий, ніж у жіночої), тимчасом як при ізолюваному перебігу ГХ ці відмінності не виявлені.

Визначено достовірний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,23$; $p < 0,01$) рівня апеліну-12 і віку пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ, який був відсутній у пацієнтів з ізолюваною ГХ.

Зафіксоване зниження рівня апеліну-12 у міру збільшення тривалості гіпертонії у пацієнтів з ізолюваною ГХ дозволяє припустити значне погіршення його кардіопротекторної, антиоксидантної, а також гіпотензивної дії, а у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ рівень апеліну не залежав від віку пацієнтів.

У пацієнтів як з ізолюваним перебігом ГХ, так і з поєднанням її з ГЕРХ виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем апеліну-12 і середнім систолічним та діастолічним артеріальним тиском, що свідчить про наявність у апеліну-12 гіпотензивного ефекту, проте при поєднаній патології цей кореляційний зв'язок був слабкіший, ніж при ізолюваній ГХ.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ зв'язок рівня апеліну-12 з оксидом азоту і антиоксидантною системою не виявлений, тимчасом як у пацієнтів з ізолюваним пере-



бігом ГХ був зворотний достовірний кореляційний зв'язок між концентрацією апеліну-12 і SH-групами ($r=-0,25$), а також рівнем нітриту плазми крові ($r=-0,61$).

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані створюють передумови до більш розширеного вивчення зв'язку апеліну-12 та ступеня артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року / пер. Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4 (30). – С. 61–157.

2. Демиденко А. В. Взаимосвязь уровня апелина с активностью компонентов системы оксида азота у больных гипертонической болезнью с ожирением / А. В. Демиденко // Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2014. – № 8. – С. 44–48.

3. Апелин — новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе / С. Н. Терещенко, В. П. Масенко, О. В. Черкавская, Н. В. Шашкова // Терапевтический архив. – 2009. – № 9. – С. 68–72.

4. Уменьшение реперфузионного повреждения сердца у крыс *in vivo* пептидом апелином-12 / О. И. Писаренко, Л. И. Серебрякова, Ю. А. Пелогейкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 7. – С. 86–89.

5. Роль ингибирования образования NO в восстановлении метаболизма ишемизированного сердца крысы апелином-12 / О. И. Писаренко, Ю. А. Пелогейкина, В. С. Шульженко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – № 6. – С. 702–711.

6. Антиоксидантные свойства апелина-12 и его структурного аналога при экспериментальной ишемии и реперфузии сердца / О. И. Писаренко, Ж. Д. Беспалова, В. З. Ланкин [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 5. – С. 61–67.

7. *Apelin*, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo / C. M. Cox, S. L. D'Agostino, M. K. Miller [et al.] // *Dev. Biol.* – 2006. – Vol. 296. – P. 177–189.

8. *Central apelin* controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice / T. Duparc, A. Colom, P. D. Cani [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15 (6). – P. 1477–1496.

9. *Evaluation* of novel cyclic analogues of apelin / J. Hamada, J. Kimura, J. Ishida [et al.] // *Inern. J. Of molecular med.* – 2008. – Vol. 22. – P. 547–552.

10. *Cardioprotective effect* of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76 (1). – P. 137–144.

11. *Apelin* in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A. M. Tycinska, A. Lisowska, W. J. Musial [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413 (3/4). – P. 406–410.

12. *Effect of Apelin-Apelin Receptor System* in Postischaemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool / R. Rastaldo, S. Cappello, A. Folino, G. Losano // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14. – P. 909–921.

13. *Montreal definition and classification* of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.

14. *Apelin* protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat / X. J. Zeng, L. K. Zhang, H. X. Wang [et al.] // *Peptides.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1144–1152.

REFERENCES

1. A guideline on Arterial Hypertension European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) 2013: pereklad Siренко Yu. M. *Arterial'naya hipertenziya* 2013; 4 (30): 61-157.

2. Demidenko A.V. Interrelations of apelin and components of nitric oxide system in patients with essential hypertension and obesity. *Mezhd. zhurnal fund. i prikladnykh issledovaniy* 2014; 8: 44-48.

3. Tereschenko S.N., Masenko V.P., Cherkavskaya O.V., Shashkova N.V. Apelin — a new protein-regulator in the cardiovascular system. *Terapevticheskiiy arkhiv* 2009; 9: 68-72.

4. Pisarenko O.I., Serebryakova L.I., Pelogeykina Yu.A., Studneva I.M., Khatri D.N., Tskitishvili O.V., Bespalova Zh.D., Azmuko A.A., Sidorova M.V., Palkeeva M.E. Reducing reperfusion injury in rat heart *in vivo* peptide Apelin-12. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2011; 7: 86-89.

5. Pisarenko O.I., Pelogeykina Yu.A., Shulzhenko V.S., Studneva I.M., Bespalova Zh.D., Sidorova M.V., Azmuko A.A., Palkeeva M.E. The influence of inhibiting no formation on metabolic recovery of ischemic rat heart by apelin-12. *Biomeditsinskaya khimiya* 2012; 6: 702-711.

6. Pisarenko O.I., Bespalova Zh.D., Lankin V.Z., Timoshin A.A., Serebryakova L.I., Shulzhenko V.S., Pelogeykina Yu.A., Studneva I.M. Antioxidant properties of apelin-12 and its structural analogue in experimental ischemia and reperfusion. *Kardiologiya* 2013; 53 (5): 61-67.

7. Cox C.M., D'Agostino S.L., Miller M.K., Heimark R.L., Krieg P.A. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev. Biol.* 2006; 296: 177-189.

8. Duparc T., Colom A., Cani P.D., Massaly N., Rastrelli S., Drougard A., Le Gonidec S., Mouledous L., Frances B., Leclercq I., Llorens-Cortes C., Pospisilik J.A., Delzenne N.M., Valet P., Castan-Laurell I., Knauf C. Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15 (6): 1477-1496.

9. Hamada J., Kimura J., Ishida J., Kohda T., Morishita S., Ichihara S., Fukamizu A. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin. *Inern. J. Of Molecular Med.* 2008; 22: 547-552.

10. Koguchi W., Kobayashi N., Takeshima H., Ishikawa M., Sugiyama F., Ishimitsu T. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ. J.* 2012; 76 (1): 137-144.

11. Tycinska A.M., Lisowska A., Musial W.J., Sobkowicz B. Apelin in acute myocardial infarction and heart



failure induced by ischemia. *Clin. Chim. Acta* 2012; 413 (3/4): 406-410.

12. Rastaldo R., Cappello S., Folino A., Losano G. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postischemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 909-921.

13. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900-1920.

14. Zeng X.J., Zhang L.K., Wang H.X., Lu L.Q., Ma L.Q., Tang C.S. Ape-

lin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30 (6): 1144-1152.

Надійшла 20.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. А. Є. Поляков

УДК 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. І. Кадикова

СТАН ЛІПІДОГРАМИ Й АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (Glu298Asp)

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. И. Кадыкова

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДОГРАММЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (Glu298Asp)

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — изучить состояние показателей липидного обмена и конституциональных параметров у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp).

Проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением, которые находились на лечении в кардиологическом отделении КУЗ «Харьковская городская клиническая больница № 27». Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц.

В результате нашего исследования нами не было установлено связи между антропометрическими показателями и генотипами полиморфизма гена eNOS (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением, а также не найдено ассоциаций с нарушением обмена липидов.

Ключевые слова: ожирение, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена eNOS (Glu298Asp).

UDC 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. I. Kadykova

THE STATE OF LIPID PROFILE AND ANTHROPOMETRIC INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON THE GENOTYPE GENE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (Glu298Asp)

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

The **purpose** of research — to examine the state of lipid metabolism and constitutional parameters in patients with ischemic heart disease and obesity, depending on the genotype polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp).

Material and methods. There have been a comprehensive survey of 222 patients with ischemic heart disease. Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. All patients underwent general clinical and instrumental examination. Echocardiographic studies were performed by the standard method for H. Feigenbaum ultrasound devices RADMIR. The statistical processing of results was performed with the help of software package "Statistica" (StaSoftInc, USA). The values calculated: the average (M), dispersion, standard deviation, the median (m), accuracy and level of significance (p). The standard programme of correlation analysis with calculation of average arithmetic means was used: $M \pm m$, y , and level of accuracy (p). Pearson correlation coefficient was applied to evaluate the interaction stage between the samples (r).



Result. We have not been established relationship between volume of neck, waist, hips, levels of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, high and very low density cholesterol and genotype polymorphism of the gene *eNOS* (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity.

Conclusion. We have not established relationship between anthropometric parameters and genotype polymorphism of the gene *eNOS* (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity and not found associations with metabolic lipids.

Key words: obesity, ischemic heart disease, gene polymorphism *eNOS* (Glu298Asp).

Вступ

Поліморфізм гена є важливим фактором, що впливає на рівень експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*). Частота мутацій у різних популяціях суттєво відрізняється, що значною мірою може пояснювати поширеність цієї чи іншої патології у різних етнічних групах і популяціях [1].

Існує необхідність встановлення взаємозв'язку між метаболічними порушеннями та мутаціями гена *eNOS*, що є геном-кандидатом ішемічної хвороби серця (ІХС). Установлено, що носії G/G генотипу поліморфізму Glu298Asp гена *eNOS* мали більшу масу тіла, поширеність ожиріння, індекс маси тіла (ІМТ), водночас значно нижчі концентрації тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) порівняно з групою носіїв T/T і T/G генотипів [2]. Однак вплив *eNOS* поліморфізму генів на рівні атерогенних ліпідів не було повністю визначено.

Таким чином, дослідники мають констатувати факт, що досі немає достатньої інформації, яка стосується взаємозв'язку поліморфізму гена *eNOS*.

Роль поліморфізмів гена *eNOS* ще потребує подальшого вивчення. Даний факт знайшов своє відображення у включенні цього гена в дослідження у двох міжнародних проєктах — HarMap і Seattle-SNPs [3; 4]. Ці дослідження сфокусовані на визначенні

ролі мутацій генів, пов'язаних із запаленням і захворюваннями серцево-судинної системи.

Мета — оцінити стан показників ліпідного обміну та конституційних параметрів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Матеріали та методи дослідження

З метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ІХС та ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Група порівняння — 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи залежно від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp): перша підгрупа — 109 хворих із G/G генотипом, друга — 91 пацієнт із G/A генотипом, третя — 22 хворих з A/A генотипом. У дослідження не включали хворих із тяжкою супровідною патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз ІХС встановлювали у відповідності з чинними наказами МОЗ України.

Біохімічне дослідження включає визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), пероксидазним методом з використанням набору реактивів “Cholesterol Liquicolor” фірми “Human” (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів “Triglycerides GPO” фірми “Human” (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою А. М. Клімова:

$$КА = \frac{ЗХС - ЛПВЩ}{ЛПВЩ},$$

рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності

$$ЛПДНЩ \text{ (ммоль/л)} = \frac{ТГ}{2,2 \cdot 0,45},$$

рівень ліпопротеїдів низької щільності

$$ЛПНЩ \text{ (ммоль/л)} = ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ).$$

У дослідженні визначали антропометричні показники окружності талії (ОТ) і стегна (ОС), об'єм шиї (ОШ). Для характеристики ожиріння визначався ІМТ (індекс Кетле), який розраховували за формулою:

$$ІМТ = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}.$$

Алельний поліморфізм Glu298Asp гена *eNOS* вивчали методом полімеразної ланцю-



гової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів "SNP-ЕКСПРЕС" виробництва ТОВ НВФ «Литех» (Російська Федерація). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Литех» (Російська Федерація) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді — Вайнберга

$$p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1.$$

Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ІХС й ожиріння за умов G/G генотипу поліморфізму Glu298Asp гена eNOS ОТ становила ($113,54 \pm 1,38$) см, ОС — ($113,11 \pm 1,48$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,003$, ІМТ — ($36,42 \pm 0,58$) кг/м², ОШ — ($48,16 \pm 0,95$) см. У хворих із генотипом G/A ОТ дорівнювала ($113,41 \pm 1,40$) см, ОС — ($113,09 \pm 1,32$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,002$, ІМТ становив ($35,94 \pm 0,65$) кг/м², ОШ — ($47,98 \pm 1,03$) см. У пацієнтів із генотипом A/A ОТ — ($113,12 \pm 1,36$) см, ОС — ($112,96 \pm 1,44$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,003$, ІМТ — ($35,87 \pm 0,63$) кг/м², ОШ — ($47,77 \pm 1,08$) см (табл. 1).

Нами не було встановлено зв'язку між антропометричними показниками та генотипами поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей (табл. 2). У пацієнтів із генотипом G/G поліморфізму Glu298Asp гена eNOS рівень ЗХС становив ($5,68 \pm 0,07$) ммоль/л, ТГ — ($1,76 \pm 0,08$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,07 \pm 0,04$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($3,53 \pm 0,07$) ммоль/л, КА — $4,85 \pm 0,06$. У осіб із генотипом G/A рівень ЗХС дорівнював ($5,63 \pm 0,09$) ммоль/л, ТГ — ($1,72 \pm 0,06$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,21 \pm 0,03$) ммоль/л,

ХС ЛПНЩ — ($3,49 \pm 0,05$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($1,86 \pm 0,07$) ммоль/л, КА — $4,82 \pm 0,07$. Пацієнти з A/A генотипом мали ЗХС на рівні ($5,59 \pm 0,08$) ммоль/л, ТГ — ($1,68 \pm 0,09$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,23 \pm 0,02$) ммоль/л, ХС ЛПНЩ — ($3,47 \pm 0,06$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($1,81 \pm 0,08$) ммоль/л, КА — $4,78 \pm 0,05$.

Таким чином, нами не було знайдено асоціацій між поліморфізмом гена eNOS (Glu298Asp) і показниками ліпідограми в обстежених хворих (див. табл. 2).

У літературі наводяться дані про те, що генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) були пов'язані з різними типами дисліпідемії, асоційованою з інсулінорезистентністю [5] і цукровим діабетом 2 типу [6], підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, ТГ й ІМТ [2], проте проведене нами дослідження продемонструвало дещо інші результа-

Таблиця 1

Стан конституціональних показників у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), $M \pm m$

Генотип	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ІМТ, кг/м ²	ОШ, см
G/G, n=109	$113,54 \pm 1,38$	$113,11 \pm 1,48$	$1,000 \pm 0,003$	$36,42 \pm 0,58$	$48,16 \pm 0,95$
G/A, n=91	$113,41 \pm 1,40$	$113,09 \pm 1,32$	$1,000 \pm 0,002$	$35,94 \pm 0,65$	$47,98 \pm 1,03$
A/A, n=22	$113,12 \pm 1,36$	$112,96 \pm 1,44$	$1,000 \pm 0,003$	$35,87 \pm 0,63$	$47,77 \pm 1,08$
p	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), $M \pm m$

Генотип	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
G/G, n=109	$5,68 \pm 0,07$	$1,76 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,04$	$3,53 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,05$	$4,85 \pm 0,06$
G/A, n=91	$5,63 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,03$	$3,49 \pm 0,05$	$1,86 \pm 0,07$	$4,82 \pm 0,07$
A/A, n=22	$5,59 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,02$	$3,47 \pm 0,06$	$1,81 \pm 0,08$	$4,78 \pm 0,05$
p	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$



ти, що можна пояснити різними вибірками хворих.

Висновки

Нами не було встановлено зв'язку між антропометричними показниками та генотипами поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння, а також не виявлено асоціацій із порушенням обмінів ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Роль одиночних нуклеотидних поліморфізмів і мікроРНК в патогенезі захворювань серцево-судинної системи (обзор літератури) / В. Н. Коваленко, Е. Б. Кучменко, Л. С. Мхитарян // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 62–73.

2. *Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women* / T. G.

Teixeira, R. A. Tibana, D. D. Nascimento [et al.] // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2015. – Jun 5.

3. *International HapMap Project* [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.hapmap.org/>

4. *SeattleSNPs Variation Discovery Resource* [Electronic resource]. – Access mode : <http://pga.gs.washington.edu/>

5. *eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents* / J. A. Miranda, V. A. Belo, D. C. Souza-Costa [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 372 (1/2). – P. 155–160.

6. *Diabetes mellitus and late-onset hypogonadism: the role of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism* / M. N. Delli, G. Tirabassi, G. R. Lamonica [et al.] // *Andrologia*. – 2015. – Vol. 47 (8). – P. 867–871.

REFERENCES

1. Kovalenko V.N. The role of single nucleotide polymorphisms and microRNAs in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system (review). *Journal NAMN Ukraine* 2014; 20 (1): 62-73.

2. Teixeira T.G., Tibana R.A., Nascimento D.D. et al. *Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women*. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015; Jun 5.

3. *International HapMap Project* [Electronic resource]. Access mode: <http://pga.gs.washington.edu>

4. *SeattleSNPs Variation Discovery Resource* [Electronic resource]. Access mode: <http://www.hapmap.org/>

5. Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C. et al. *eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents*. *Mol Cell Biochem.* 2013; 372 (1-2):155-160.

6. Delli M.N., Tirabassi G., Lamonica G.R. et al. *Diabetes mellitus and late-onset hypogonadism: the role of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism*. *Andrologia* 2015; 47 (8): 867-871.

Надійшла 4.02.2016

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

УДК [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

М. Ю. Котелюх

ЗМІНИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ТА ПАРАМЕТРІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

М. Ю. Котелюх

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ПАРАМЕТРОВ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В результате проведенного исследования установлено, что происходит увеличение параметров кардиогемодинамики за счет конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров у больных острым инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета 2 типа пропорционально высокой активности матриксной металлопротеиназы-13. Высокие уровни тканевого ингибитора металлопротеиназы-4 и тенасцина С ассоциируются с параметрами контрактильности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, межклеточный матрикс, параметры кардиогемодинамики.

UDC [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

М. Yu. Kotelyukh

CHANGES OF EXTRACELLULAR MATRIX AND CARDIOHEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. The role of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) and tenascin C (Tn C) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and diabetes mellitus (DM) type 2 remains an understudied area.



The aim of research is the assessment of intercellular matrix and its links with cardiohemodynamic parameters in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus following determination of matrix metalloproteinase-13, tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and tenascin C.

Materials and methods. The study involved examination of 60 patients with AMI and DM type 2, 40 patients with AMI and without DM type 2 and 20 substantially healthy subjects. The content of MMP-13, TIMP-4 and Tn C was established by enzyme-immunoassay. Cardiohemodynamic parameters were determined by ultrasound scanner "ULTIMA PRO-30" produced by "Radmir" JSP Research Institute of Radio Engineering Measurements.

Results and discussion. The study provided a possibility to determine a direct correlation between MMP13 and end-diastolic volume (EDV) ($r=0.57$, $p<0.05$); end-systolic volume (ESV) ($r=0.55$, $p<0.05$), end-diastolic dimensions (EDD) ($r=0.61$, $p<0.05$), end-systolic dimensions (ESD) ($r=0.56$, $p<0.05$), stroke volume ($r=0.47$, $p<0.05$), interventricular septum thickness ($r=0.37$, $p<0.05$), left ventricular mass index ($r=0.43$, $p<0.05$), left ventricular mass ($r=0.53$, $p<0.05$), ($r=0.56$, $p<0.05$), relative thickness of the posterior wall of the left ventricle ($r=0.62$, $p<0.05$). Correlation analysis showed a direct relationship between the level of TIMP-4 and interventricular septum thickness ($r=0.38$, $p<0.05$). The study showed a direct correlation between Tn C on the 1st–2nd day and stroke volume ($r=0.58$, $p<0.05$).

Key words: acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, extracellular matrix, cardiohemodynamic parameters.

Вступ

Серед поширених причин смертності населення світу є ішемічна хвороба серця, зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Один із факторів ризику розвитку ГІМ — це наявність цукрового діабету (ЦД), що може зумовлювати несприятливий перебіг ГІМ [6].

Архітектурні зміни міокарда хворого на ГІМ призводять до дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, як наслідок — розвиток серцевої недостатності, аневризми або розриву серця [2].

Одним із механізмів ремоделювання міокарда та формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) після розвитку ГІМ є дисбаланс у системі екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Тенасцин С (Тн С), матриксні металопротеїнази (ММП) та їх інгібітори — основні компоненти та регулятори ЕЦМ, активація яких відбувається у разі ГІМ. Унаслідок підвищення секреції ММП відбувається деградація колагену, що підвищує ризик розвитку дилатації або розриву міокарда у хворих на ГІМ [1; 5].

Роль Тн С донині недостатньо вивчена. З одного боку, він стимулює транскрипцію ММП,

що підвищує ризик виникнення розриву міокарда, з другого — збільшення рівня Тн С зумовлює активацію компонентів ЕЦМ міофібробластами, що може впливати на формування адекватного рубця та припинення аневризматичної трансформації міокарда ЛШ [4; 5].

Мета — оцінити стан міжклітинного матриксу та його зв'язків з показниками кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4 та тенасцину С.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні обстежено 120 пацієнтів, серед яких 46 (42,6 %) жінок та 74 (57,4 %) чоловіки, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) і в першому кардіологічному відділенні Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці.

Усіх пацієнтів було поділено на групи: основна — 60 хворих на ГІМ із супровідним ЦД 2 типу (серед них — 31 чоловік, 29 жінок, віком від 45 до 88 років); порівняльна — 40 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу (32 чоловіки і 8 жінок, віком від 45 до 75 років); контрольна група — 20 практично-здорових осіб (серед них 11 чоловіків і 9 жінок, віком 22–27 років).

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях» [3].

Тривалість ЦД 2 типу — від одного до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA — American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD — European Association for the Study of Diabetes).



Критеріями виключення є ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Матриксу металопротеїназу-13 (ММП-13) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human MMP-13" (RayBiotech, Norcross, США); тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) — імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human TIMP-4" (R&D Systems, Minneapolis, США), Тн С — імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human Tenascin-C Large (FNIII-C)" (Immunobiological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Японія), тропонін І — імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Troponin I" (ХЕМА, Москва, Російська Федерація).

Ехокардіографію здійснювали за допомогою ультразвукового сканера "ULTIMA PRO-30" фірми «Радмір» ДП АТ НДІРВ. Визначали ехокардіографічні показники: кінцево-сistolічний (КСР, см) та кінцево-діастолічний розмір (КДР, см) ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП, см), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП, см) та задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, см), кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) та кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), фракцію викиду (ФВ, %), масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), відносну товщину задньої стінки ЛШ (ВТЗСЛШ, ум. од.) згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Зважаючи на індивідуальні конституціональні особливості пацієнтів, використовували індексовану до площі поверхні тіла величи-

ну: індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/м²).

Дизайн дослідження було узгоджено з комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, залучені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Ризик летальності хворих на ГІМ від наявності або відсутності ЦД 2 типу оцінювали з використанням шкали Grace (Global registry of acute coronary events).

Статистичну комп'ютерну обробку результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета "Statistica 10,0" (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали

за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Різницю частот у двох незалежних вибірках аналізували за допомогою критерію Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження (табл. 1) свідчить, що відбувається вірогідне збільшення ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу через зростання КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниження ФВ порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Порівняння ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу виявило вірогідне їх збільшення завдяки КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниженню ФВ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Визначення рівня ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С та показників кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу, $M \pm m$

Показник	Хворі на ГІМ		Контрольна група, n=20
	з ЦД 2 типу, n=60	без ЦД 2 типу, n=40	
КДО, мл	149,8±10,6*	134,6±11,4*	53,50±2,60
КСО, мл	98,5±7,9*	86,6±7,9*	22,40±3,01
КДР, см	5,42±0,52*	5,10±1,01*	3,57±0,07
КСР, см	4,45±0,53*	4,26±1,03*	2,53±0,11
УО, мл	52,7±3,5*	45,7±3,6*	31,1±0,9
ФВ, %	34,6±2,5*	37,2±3,3*	58,8±3,3
ТЗСЛШ, см	1,31±0,56*	1,32±1,08*	1,20±0,01
ТМШП, см	1,21±0,56	1,25±1,08	1,30±0,01
Розмір ЛП, см	3,92±0,51*	3,69±1,03*	3,29±0,03
Розмір аорти, см	3,36±0,52	3,42±1,03	3,23±0,08
ІММЛШ (г/м ²)	158,5±9,9*	140,7±10,9*	86,1±2,7
ММЛШ, г	293,6±18,8*	267,2±21,3*	150,6±4,5
ВТЗСЛШ, у. од.	0,43±0,01*	0,42±0,01	0,40±0,02
ММП-13, пг/мл	65,6±2,5**	47,9±3,8*	32,2±2,6
ТІМП-4, пг/мл	1518±136*	1540±113*	1269±75
Тн С, нг/мл	18,64±1,28	20,12±1,48*	14,93±0,97

Примітка. * — вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); # — $p < 0,05$ при порівнянні хворих на ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу.



На основі дослідження вмісту ММП-13 на 1-шу–2-гу добу у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу виявлено відмінності під час зіставлення з контрольною групою, зокрема підвищення ММП-13 у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу на 94 % та на 48 % — без ЦД 2 типу при порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ТІМП-4 на 1-шу–2-гу добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 19 % за наявності ЦД 2 типу та на 21 % — без ЦД 2 типу під час зіставлення з контрольною групою ($p < 0,05$). Що стосується вмісту Тн С на 1-шу–2-гу добу, то рівень цього маркера підвищувався у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу на 34 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу тенасцинемія виявила тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності ($p = 0,07$).

З метою аналізу зв'язків використано кореляцію у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу між ММП-13 на 1-шу–2-гу добу, ТІМП-4 на 1-шу–2-гу добу, Тн С на 1-шу–2-гу добу та показниками кардіогемодинаміки. Визначено прямі кореляційні зв'язки між ММП-13 та КДО ($r = 0,57$; $p < 0,05$); КСО ($r = 0,55$; $p < 0,05$), КДР ($r = 0,61$; $p < 0,05$), КСР ($r = 0,56$; $p < 0,05$), УО ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ТМШП ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ММЛШ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), ВТЗСЛШ ($r = 0,62$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого зв'язку між рівнем ТІМП-4 та ТМШП ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Визначено прямий кореляційний зв'язок між Тн С на 1-шу–2-гу добу й УО ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

Отже, у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігається підвищення ММП-13, ТІМП-4, Тн С, що свідчить на користь індукції активності системи позаклі-

тинного матриксу. За наявності ЦД 2 типу зростали параметри кардіогемодинаміки за рахунок КДО, КСО, КДР, КСР у хворих на ГІМ пропорційно високій активності ММП-13. Зменшення ФВ у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу свідчить про зниження контрактильності міокарда ЛШ. Отримані результати не суперечать науковим даним [1], згідно з якими відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР, що супроводжується підвищенням ММП. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігається зростання ТІМП-4 паралельно зі збільшенням ММП-13, що свідчить на користь компенсаторної реакції тканинних інгібіторів металопротейнази. Виявлено прямі зв'язки між Тн С і розміром аорти, що підтверджує залучення цього маркера до збільшення її розміру. Відповідно до даних літератури [4], підвищення рівня Тн С асоціюється з розвитком аневризми аорти. Результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2 типу пов'язане з компенсаторною роботою ТІМП-4 у разі невиявлення Тн С у хворих на ГІМ.

Висновки

Таким чином, збільшення матриксної металопротейнази-13, тканинного інгібітора металопротейнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу асоціюється з наявністю вірогідних змін параметрів кардіогемодинаміки, що може впливати на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда.

Перспектива подальших досліджень. Планується визначити прогностичну цінність матриксної металопротейнази-13, тканинного інгібітора металопротейнази-4, тенасцину С щодо перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих на гострий ін-

фаркт міокарда із супровідним цукровим діабетом 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кисельов С. М. Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу / С. М. Кисельов // Запорозький медичний журнал. — 2014. — № 6, вип. 87. — С. 40–43.

2. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В. А. Шумаков, И. Э. Малиновская, Л. П. Терешкевич [и др.] // Український кардіологічний журнал. — 2013. — № 6. — С. 28–32.

3. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. — К., 2014.

4. Forte A. Role of myofibroblasts in vascular remodeling: focus on restenosis and aneurysm / Amalia Forte // Cardiovascular Research. — 2010. — Vol. 88. — P. 395–405.

5. Imanaka-Yoshida Kyoko Tenascin-C in cardiovascular tissue remodeling. From development to inflammation and repair / Kyoko Imanaka-Yoshida // Circulation Journal. — 2012. — Vol. 76. — P. 2513–2520.

6. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the registry OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) / K. Malmberg, S. Yusuf, H. C. Gerstein [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 1014–1019.

REFERENCES

1. Kiselov S.M. Changes of intercellular matrix under the influence of anticoagulation in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 6 (87): 40-43.

2. Shumakov V.A., Malinovskaya I.E., Tereshkevich L.P., Voloshina O.V., Kryachok T.A., Gotenko I.A., Kisilevich L.F. Diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction: clinical, biochemical and functional characteristics. *Ukrayinskiy kardologichniy zhurnal* 2013; 6: 28-32.

3. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy N 455 vid 02.07.2014*



roku "Unified clinical protocol of urgent, primary, secondary (specialized) and tertiary (high-specialized) medical care and rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation segment ST". Kyiv, 2014.

4. Forte Amalia Role of myofibroblasts in vascular remodelling: focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovascular Research* 2010; 88: 395-405.

5. Imanaka-Yoshida Kyoko Tenascin-C in cardiovascular tissue remodeling. From development to inflammation and repair. *Circulation Journal* 2012; 76: 2513-2520.

6. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C., Brown J., Zhao F., Hunt D., Piegas L., Calvin J., Keltai M., Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and

non-Q-wave myocardial infarction. Results of the registry OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes). *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.

Надійшла 29.12.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. И. Карпенко

УДК 616.24-008.4-02:613.842-053.3

Т. В. Кузьменко

ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ТЯЖКІСТЬ ПНЕВМОНІЇ В МАЛЮКІВ У ЗВ'ЯЗКУ З ГЕНЕТИЧНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *IL-4* (C-589T) І *TNF-α* (G-308A) В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-008.4-02:613.842-053.3

Т. В. Кузьменко

ВЛИЯНИЕ ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ ПНЕВМОНИИ У МЛАДЕНЦЕВ В СВЯЗИ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ *IL-4* (C-589T) И *TNF-α* (G-308A) В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучали влияние пассивного табакокурения на детей первого года жизни с пневмонией в контексте связи между тяжестью течения пневмонии, уровнем IgE, СРБ и генетическими детерминантами воспалительного ответа.

В обследованной популяции младенцев с пневмонией различной степени тяжести наибольшую частоту имели гетерозиготный вариант C/T полиморфизма гена *IL-4* (C-589T) — 43 % и гетерозиготный вариант G/A полиморфизма гена *TNF-α* (G-308A) — 49 %.

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи гетерозиготных и мутантных форм полиморфизмов генов *IL-4* (C-589T) и *TNF-α* (G-308A) у младенцев — пассивных курильщиков с наибольшей длительностью клинических проявлений пневмонии (Mean±SEM).

Ключевые слова: пассивное табакокурение, полиморфизм генов *IL-4* (C-589T) и *TNF-α* (G-308A), дети.

UDC 616.24-008.4-02:613.842-053.3

T. V. Kuzmenko

THE ROLE OF REGULAR PASSIVE SMOKING IN CLINICAL PECULIARITIES OF PNEUMONIA IN INFANTS ASSOCIATED WITH THE GENETIC POLYMORPHISM OF *IL-4* (C-589T) AND *TNF-α* (G-308A) IN THE ODESSA REGION, UKRAINE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Purpose: to study the effects of passive smoking on infants with pneumonia in the context of the relationship between severity of pneumonia, the level of IgE, CRP and genetic determinants of inflammatory response.

Research design: the study was conducted among 150 infants with pneumonia of varying severity. The first group included 50 infants-passive smokers whose mothers smoke, the second group included 50 infants-passive smokers whose mothers did not smoke, but smoke other relatives in the family, the third group included 50 infants with pneumonia of varying severity in families where no one smokes.

Results: among the infants with pneumonia of varying severity has been found the greatest frequency of heterozygous variant C/T polymorphism of the gene *IL-4* (C-589T) — 43% and heterozygous variant G/A polymorphism of the gene *TNF-α* (G-308A) — 49%.

It was found the highest average duration of the clinical manifestations of pneumonia among infants-passive smokers with polymorphism C/C and polymorphism C/T gene *IL-4* (C-589T). The average duration of the clinical manifestations of pneumonia among infants with normal variant G/G, heterozygous variant G/A and mutant variant A/A gene polymorphism of *TNF-α* (G-308A) was higher



among infants in families where both parents smoke and among infants in families where only father smokes, compared with infants which are free from the negative effect of tobacco smoke. It was found a high level of IgE among infants, in families where both parents smoke or among infants, in families where only father smokes. It was found a high level of CRP among infants, in families where both parents smoke compared to infants in families where only father smokes and infants which are free from the negative effect of tobacco smoke.

Conclusions: the data suggests the presence of link between heterozygous and mutant forms of gene polymorphisms in cytokines IL-4 (C-589T) and TNF- α (G-308A) in infants-passive smokers with longer duration of clinical manifestations of pneumonia (Mean \pm SEM).

Key words: passive smoking, polymorphisms in cytokines IL-4 (C-589T) and TNF- α (G-308A), infants.

Вступ

Тютюновий дим має виражений токсичний вплив на організм людини. Зростання тютюнопаління серед жінок — це трагедія людства, адже вживання тютюну не тільки негативно впливає на більш чутливий до токсичної та канцерогенної дії жіночий організм, але й згубно діє на здоров'я майбутніх поколінь. В Україні за останні 10 років відмічено зростання більш ніж утричі поширеності тютюнопаління серед жіночого населення, що, в свою чергу, призводить до патології вагітності, пологів, підвищення перинатальної смертності та захворюваності дітей [3; 4; 7].

У всьому світі близько 40 % дітей піддаються шкідливому впливу пасивного тютюнопаління. За результатами опитування, проведеного в Києві, 49 % дітей підпадають під вплив тютюнового диму в своєму домі та 71 % — в інших публічних місцях. Наявність у сім'ї курців є фактором ризику внутрішньоутробного ушкодження ендотелію плода і, як наслідок, ЗВУР, синдрому раптової смерті, патології легенів у постнатальному періоді розвитку дитини [10; 12].

Пасивне паління дитини має свої особливості. Відомо, що найбільшої шкоди тютюновий дим завдає дітям першого року життя, які постійно перебувають разом із дорослим членом родини, найчастіше з

матір'ю, і за умови наявності в неї цієї шкідливої звички більше часу проводять у задимленому приміщенні [8; 9]. Вища частота захворюваності дітей на респіраторну патологію пояснюється тим, що слизові оболонки верхніх дихальних шляхів приймають основне навантаження токсинами тютюнового диму, тимчасом як їх цитоморфологічна та функціональна цілісність постає важливим елементом першої лінії захисту організму від дії несприятливих чинників навколишнього середовища [5; 6; 14].

Тютюновий дим може спровокувати алергічну сенсibiliзацію, безпосередньо впливаючи на імуноглобулін Е на клітинному рівні, або збільшити проникність епітелію дихальних шляхів і подальше скорочення його захисного бар'єру [11; 14].

Запальні маркери: С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-4 (IL-4) і фактор некрозу пухлини (TNF- α) — відіграють центральну роль у регуляції запальних реакцій [1]. Мережа цитокінів є найважливішим інструментом імунної системи, що здійснює взаємодію клітин різного типу в імунній відповіді. Їх концентрація в крові дозволяє судити про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [2]. Відомо, що під дією токсичних речовин тютюнового диму під-

вищується вміст запальних медіаторів на ендотеліальних клітинах; імунологічні зрушення крові у таких хворих характеризуються підвищенням СРБ, протизапальних (IL-4) та прозапальних (IL-6, IL-8, TNF- α) цитокінів [13]. Водночас молекулярно-генетичні механізми, що виступають як модулятори змін цитокінового статусу організму малюків — пасивних курців при пневмонії різного ступеня тяжкості, не вивчені. Тому є актуальним дослідження взаємозв'язку виявленого поліморфізму генів цитокінів IL-4 (C-589T) та TNF- α (G-308A) у малюків — пасивних курців з тяжкістю перебігу пневмонії.

Мета дослідження — вивчити вплив пасивного тютюнопаління на дітей першого року життя з пневмонією в контексті зв'язку між тяжкістю перебігу пневмонії, рівнем IgE, СРБ і генетичними детермінантами запальної відповіді.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося серед 150 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості, які перебували на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. Основну групу утворили 100 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості: перша група — 50 малюків — пасивних курців, матері яких палять; друга група — 50 малю-



ків — пасивних курців, матері яких не палять, але палять інші родичі в сім'ї. Третя група — 50 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості, у сім'ях яких ніхто не палить. Аналіз генетичних поліморфізмів проводився на базі інформаційно-дослідного німецького центру «ГЕРМЕД-ТЕХ». Рівні IgE та СРБ визначали на базі клінічної лабораторії Одеської обласної дитячої клінічної лікарні.

Результати дослідження та їх обговорення

Було вивчено регіональну частоту поліморфізмів генів *IL-4* (C-589T) та *TNF-α* (G-308A) серед 150 малюків, госпіталізованих у педіатричне відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні.

Частота прояву варіанта Т поліморфізму *IL-4* (C-589T) серед малюків представлена у табл. 1.

Було виявлено різну частоту генетичних поліморфізмів гена цитокіну *IL-4* (C-589T). Найбільшу частоту мав гетерозиготний варіант С/Т поліморфізму гена *IL-4* (C-589T) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант Т/Т, OR=2,98 (95 % CI 1,78–4,98). Виявлена висока частота нормального варіанта С/С поліморфізму гена *IL-4* (C-589T) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант Т/Т поліморфізму гена *IL-4* (C-589T), OR=2,38 (95 % CI 1,42–4,01).

Частота прояву варіанта А поліморфізму *TNF-α* (G-308A) серед малюків представлена у табл. 2.

При вивченні генотипу *TNF-α* (G-308A) нормозигота G/G була виявлена частіше, ніж мутантна гомозигота A/A, OR=6,84 (95 % CI 3,61–12,97). Було виявлено високу частоту гетерозиготного варіанта G/A

Таблиця 1
Розподіл малюків за приналежністю до різних варіантів поліморфізму гена *IL-4* (C-589T), n=150, n/% (95 % CI)

Поліморфізм гена <i>IL-4</i> (C-589T)	Частота виявлення в популяції
C/C	56/37* (22,36–51,15)
C/T	64/43* (31,34–55,15)
T/T	30/20 (10,18–34,4)

Примітка. У табл. 1, 2: * — значно відрізняються в групах (p<0,05).

поліморфізму гена *TNF-α* (G-308A) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант A/A, OR = 9,46 (95 % CI 5,01–17,88). Виявлена частота різних варіантів поліморфізму генів *IL-4* (C-589T) і *TNF-α* (G-308A) у популяції дітей із захворюваннями органів дихання збігається з даними літератури [1; 2].

Було вивчено взаємозв'язок між поліморфізмом генів цито-

Таблиця 2
Розподіл малюків за приналежністю до різних варіантів поліморфізму гена *TNF-α* (G-308A), n=150, n/% (95 % CI)

Поліморфізм гена <i>TNF-α</i> (G-308A)	Частота виявлення в популяції
G/G	62/41* (28,93–51,6)
G/A	74/49* (38,14–59,12)
A/A	14/9 (3,79–21,18)

кинів *IL-4* (C-589T) та *TNF-α* (G-308A) і тривалістю клінічних проявів пневмонії у малюків залежно від наявності пасивного тютюнопаління у сім'ї (табл. 3 і 4).

Середня тривалість клінічних проявів пневмонії при нормального варіанті С/С та гетерозиготному варіанті С/Т поліморфізму гена *IL-4* (C-589T) була вищою серед малюків, у сім'ях яких палять обидва

Таблиця 3
Середня тривалість клінічних проявів пневмонії серед малюків залежно від наявності тютюнопаління в сім'ї та виявлених поліморфізмів гена *IL-4* (C-589T), n=50, Mean±SEM

Пасивне тютюнопаління в сім'ї	Поліморфізми гена <i>IL-4</i> (C-589T)		
	C/C	C/T	T/T
Палять обидва батьки	15,46±2,12*	20,21±3,25*	24,04±2,56
Палить тільки батько	12,23±1,87*	16,07±2,36*	22,36±2,01
Відсутність пасивного тютюнопаління	7,27±0,72	10,04±1,22	20,07±1,73

Примітка. У табл. 3–5: * — відмінності між групами вірогідні при p<0,05.

Таблиця 4
Середня тривалість клінічних проявів пневмонії серед малюків залежно від наявності тютюнопаління в сім'ї та виявлених поліморфізмів гена *TNF-α* (G-308A), n=50, Mean±SEM

Пасивне тютюнопаління в сім'ї	Поліморфізми гена <i>TNF-α</i> (G-308A)		
	G/G	G/A	A/A
Палять обидва батьки	14,25±2,32*	20,31±3,46*	25,13±3,57*
Палить тільки батько	13,12±1,37*	17,08±3,12*	19,48±1,89
Відсутність пасивного тютюнопаління	8,32±0,64	11,12±1,43	17,59±1,84



Таблиця 5

Рівні показників IgE і СРБ залежно від ступеня впливу пасивного тютюнопаління на малюків, n=50, Mean±SEM

Пасивне тютюнопаління в сім'ї	IgE, МО/мл	СРБ, мг/л
Палять обидва батьки	21,05±2,36*	1,68±0,76*
Палить тільки батько	16,04±1,26*	0,87±0,38
Відсутність пасивного тютюнопаління	13,42±0,28	0,31±0,25

батьки, та серед малюків, у сім'ях яких палить тільки батько. Було виявлено найбільшу середню тривалість клінічних проявів пневмонії при нормальному варіанті G/G, гетерозиготному варіанті G/A та мутантному варіанті A/A поліморфізму гена *TNF-α* (G-308A) серед малюків, у сім'ях яких палять обидва батьки, та серед малюків, у сім'ях яких палить тільки батько, порівняно з малюками, які не зазнають негативного впливу тютюнового диму. За тривалістю клінічних проявів пневмонії серед малюків з мутантним варіантом T/T поліморфізму гена *IL-4* (C-589T) достовірних відмінностей не виявлено.

Середні рівні показників IgE і СРБ залежно від ступеня впливу пасивного тютюнопаління на малюків представлені у табл. 5.

Було виявлено високий рівень IgE серед малюків, у сім'ях яких палять обидва батьки, та серед малюків, у сім'ях яких палить тільки батько, а також виявлено високий рівень СРБ серед малюків, у сім'ях яких палять обидва батьки, порівняно з малюками, у сім'ях яких палить тільки батько, та з малюками, вільними від негативного впливу тютюнового диму.

Висновки

Малюки — пасивні курці, у сім'ях яких палять обидва батьки, та малюки — пасивні кур-

ці, у сім'ях яких палить тільки батько, мали найбільшу тривалість клінічних проявів пневмонії (Mean±SEM). Малюки, в яких виявлений гетерозиготний або мутантний варіант поліморфізму гена *IL-4* (C-589T) та гена *TNF-α* (G-308A) матимуть більш тяжкий перебіг пневмонії, якщо вони піддаватимуться впливу пасивного тютюнопаління.

Виявлені високі рівні IgE серед малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палять обидва батьки, та малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палить тільки батько, і високі рівні СРБ серед малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палять обидва батьки, свідчать про взаємозв'язок негативного впливу пасивного тютюнопаління і високих рівнів IgE і СРБ у малюків з пневмонією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епифанцева Н. В. Роль поліморфізму генів *IL-4* (C589T), *IL-10* (C592A, G1082A, C819T) и *ФНО-α* (G308A) в патогенезе коклюша у дітей : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Н. В. Епифанцева. — Чита, 2011. — 121 с.

2. Костина Е. М. Изучение полиморфизма генів цитокинів *IL-4*, *IL-10*, *IL-17A* и *TNF-α* у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е. М. Костина, Б. А. Молотилов, О. А. Левашова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2013. — № 1. — С. 53–58.

3. Платонова О. М. Тютюнопаління у дітей шкільного віку і його вплив на перебіг бронхітів / О. М. Платонова, І. Л. Бабій // Одеський медич-

ний журнал. — 2010. — № 1 (117). — С. 50–52.

4. Подольський В. В. Вплив тютюнопаління на репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку / В. В. Подольський, М. М. Гульчій // Здоров'я жінки. — 2011. — № 1 (57). — С. 167–170.

5. Особливості захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції та цитоморфологічні особливості слизової оболонки носа і рота у дітей раннього віку, які потрапляють під вплив тютюнового диму / О. В. Тяжка, Т. О. Ванханова, Л. М. Яременко, І. Ф. Пилипенко // Здоров'я ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 47–52.

6. Хоценко Г. О. Особливості розвитку та захворюваності дітей раннього віку, що народились від матерів, які палять тютюн : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Г. О. Хоценко. — Х., 2009. — 20 с.

7. Best D. From the American Academy of Pediatrics: Technical report. Secondhand and prenatal tobacco smoke exposure / D. Best // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124, N 5. — P. 1017–1044.

8. German environmental survey IV: children's exposure to environmental tobacco smoke / A. Conrad, C. Schulz, M. Seiwert [et al.] // Toxicology Letters. — 2010. — Vol. 192, N 1. — P. 79–83.

9. Assessing the knowledge of the potential harm to others caused by second-hand smoke and its impact on protective behaviours at home / K. A. Evans, M. Sims, K. Judge, A. Gilmore // Journal of Public Health. — 2012. — Vol. 34, N 2. — P. 183–194.

10. Kuzmenko T. Passive smoking in the Odessa Region, Ukraine: prevalence and association with respiratory diseases in infants / T. Kuzmenko, J. B. Lowe, M. Aryayev // Medical Research Archives. — 2015. — Issue 3. — P. 82–89.

11. Tobacco is a global pediatric concern / H. A. Lando, B. J. Hipple, M. Muramoto [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. — 2010. — Vol. 88, N 1. — P. 2.

12. Investigating the use of social media to help women from going back to smoking post-partum / J. B. Lowe, M. Barnes, C. Teo, S. Sutherns // Australian and New Zealand Journal of Public Health. — 2012. — Vol. 36, N 1. — P. 30–33.

13. Proinflammatory cytokines *IL-6* and *TNF-α* and the development of in-



inflammation in obese subjects / K. Popko, E. Gorska, A. Stelmaszczyk-Emmel [et al.] // European journal of medical research. – 2010. – Vol. 15. – Suppl. 2. – P. 120–122.

14. *The health consequences of smoking — 50 years of progress: a report of the Surgeon General.* – Atlanta : U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2014. – P. 944.

REFERENCES

1. Epifantseva N.V. The role of polymorphism genes IL-4 (C589T), IL-10 (S592A, G1082A, C819T) and TNF- α (G308A) in the pathogenesis of pertussis in children. PhD thesis. 14.03.03. Chita, 2011, 121 p.

2. Kostina Ye.M., Molotilov B.A., Levashova O.A. Study of gene polymorphism in cytokines IL-4, IL-10, IL-17A and TNF- α in patients with infectious-dependent asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2013; 1: 53-58.

3. Platonova O.M., Babiy I.L. Smoking in school-children and its impact on the bronchitis course. *Odes'kyi medychnyy zhurnal* 2010; 1 (117): 50-52.

4. Podolsky V.V., Gulchiy M.M. The impact of smoking on reproductive

health of women of reproductive age. *Zdorovye zhenshchiny* 2011; 1 (57): 167-170.

5. Tiazhka O.V., Vankhanova T.O., Yaremenko L.N., Pilipenko I.F. Features of acute respiratory viral infections and cytomorphological features of the nasal and oral mucosa in young children, exposed to tobacco smoke. *Zdorovye rebyonka* 2012; 8 (43): 47-52.

6. Khotsenko G.O. Features of development and morbidity in infant, which were born in families, where mother smokes: abstract, PhD: 14.01.10. Kharkiv Medical Academy, Kharkiv, 2009, 20 p.

7. Best D. From the American Academy of Pediatrics: Technical report. Second-hand and prenatal tobacco smoke exposure. *Pediatrics* 2009; 124: e1017-44.

8. Conrad A., Schulz C, Seiwert M. et al. German environmental survey IV: children's exposure to environmental tobacco smoke. *Toxicology Letters* 2010; 192 (1): 79-83.

9. Evans K.A., Sims M., Judge K., Gilmore A. Assessing the knowledge of the potential harm to others caused by second-hand smoke and its impact on protective behaviours at home. *Journal of Public Health* 2012; 34 (2): 183-194.

10. Kuzmenko T., Lowe J.B., Aryaev M. Passive smoking in the Odes-

sa Region, Ukraine: prevalence and association with respiratory diseases in infants. *Medical Research Archives* 2015; Issue 3: 82-89.

11. Lando H.A., Hipple B. J., Muramoto M. et al. Tobacco is a global pediatric concern. *Bulletin of the World Health Organization* 2010, 88: 2.

12. Lowe J.B., Barnes M., Teo C., Sutherns S. Investigating the use of social media to help women from going back to smoking post-partum. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2012; 36 (1): 30-33.

13. Popko K., Gorska E., Stelmaszczyk-Emmel A., Plywaczewski R., Stoklosa A., Gorecka D. et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res.* 2010; 11 (15 Suppl 2): 120-122.

14. *The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014, p. 944.

Надійшла 3.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. В. Котова

УДК 618.3+616.98:578.825.13+618.33]-06-036

А. Ю. Пекарь

УСКЛАДНЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК НА ФОНІ ЕПШТЕЙНА — БАПП ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

УДК 618.3+616.98:578.825.13+618.33]-06-036

А. Ю. Пекарь

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ЭПШТЕЙНА — БАПП ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Ужгород, Украина

Приведены результаты скринингового обследования 250 беременных на наличие инфицирования вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). Установлено, что уровень инфицирования ВЭБ среди женщин фертильного возраста составляет 100 %. У каждой третьей беременной происходит реактивация хронической персистирующей ВЭБ-инфекции, которая носит субклинический характер.

Проведенный проспективный клинико-статистический анализ показал, что беременность у женщин с реактивацией хронической персистирующей ВЭБ-инфекции протекает с достоверно высокой частотой таких осложнений, как угроза прерывания беременности (56,3 %), гестационная анемия (54,9 %), плацентарная дисфункция (63,3 %), угроза преждевременных родов



(53,5 %), задержка внутриутробного развития — асимметричная форма (39,4 %). Многообразие клинических проявлений патологического течения беременности связано с функциональным состоянием системы мать-плацента-плод. Это является основанием для более глубокого изучения функционального состояния фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: беременность, плод, Эпштейна — Барр вирусная инфекция, осложнения.

UDC 618.3+616.98:578.825.13+618.33]-06-036

A. Yu. Pekar

COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN WOMEN ON THE BACKGROUND EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

The Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Introduction. Epstein-Barr virus infection (EBVI) is one of the most common infectious human diseases. Antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) is found in 60% of children in the first two years of life and in 80–100% of adults. In recent years, described congenital Epstein-Barr virus infection. It is established that the risk of the primary EBVI during pregnancy is 67%, with reactivation — 22%. Most EBVI reactivation during pregnancy accounts for I, II trimesters of pregnancy.

The goal of research — to analyze complications of the first and second half of pregnancy in women on the background of Epstein-Barr virus infection.

Materials and methods. There were examined 250 pregnant women, delivered in Uzhgorod city maternity hospital in the period of 2014–2015. We used modern methods, enzyme immunoassay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR). There are determined the presence of antibodies to IgM and IgG capsid, nuclear and EBV early antigen (VCA, EBNA, EA VEB), IgG antibodies avidity to EBV capsid antigen (VCAVEB) and EBV DNA (DNAVEB) in the blood of pregnant women.

Results and discussion. The study of specific immunity revealed the presence of antibodies to EBV in all pregnant women (100%). Every third woman bore EBVI active. A prospective clinical and statistical comparative analysis of pregnancy in 106 pregnant women who were divided into two groups. The I group included 71 pregnant activation of EBV infection and control group (CG) consisted of 35 pregnant women with latent EBV infection. The average age of women KG was (23.5±1.6) years, and in the I group the figure was significantly higher — (27.4±1,3) years ($p<0.05$). A prospective clinical and statistical analysis showed that pregnancy in women with reactivation of chronic persistent infection WEB proceeds with a significantly higher rate of complications such as the threat of termination of pregnancy (56.3%), gestational anemia (54.9%), placental dysfunction (63.3%), threat of premature birth (53.5%), intrauterine growth retardation — asymmetrical shape (39.4%).

Conclusions. The results indicate a fairly high frequency of obstetric and perinatal complications gestation in pregnant women with persistent EBV reactivation of chronic infection.

Key words: pregnancy, the fetus, the Epstein-Barr virus infection, complications.

Вступ

Епштейна — Барр вірусна інфекція (ЕБВІ) є однією з найпоширеніших інфекційних захворювань людини [2; 6]. Антитіла до вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ) виявляють у 60 % дітей перших двох років життя і у 80–100 % дорослих [6; 8; 9]. Можливість після первинного інфікування довічно персистувати в організмі пояснює опортуністичний характер збудника [3; 4; 7– 9].

Виділяють латентну, гостру і хронічну форми ВЕБ-інфекції, кожна з яких можна підтвердити в лабораторних умовах. Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних регіонах світу коливається від 40 до 80 випадків на 100 тис. населення і є досить високим показником.

Хронічна форма ЕБВІ розвивається у 15–25 % осіб після гострої ЕБВІ [6]. Останніми роками все більше вказують на переважання хронічних активних форм ВЕБ-інфекції [1; 2].

Протягом тривалого часу ВЕБ асоціювався виключно з інфекційним мононуклеозом. Останнім часом завдяки високочутливим методам лабораторної діагностики, а це імуноферментний аналіз (ІФА), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), уявлення про клінічні прояви ВЕБ-інфекції значно розширилися і включають в себе ураження печінки, нервової системи та інших органів [1–3]. Визначено роль ВЕБ як тригерного чинника розвитку атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу [1; 4; 7]. Встановлено роль ВЕБ у роз-

витку злоякісних новоутворень, автоімунних захворювань та синдрому хронічної втоми [1; 6; 9].

Нещодавно описана вроджена ЕБВІ. Встановлено, що ризик її при первинній ЕБВІ під час вагітності становить 67 %, при реактивації — 22 % [6]. Найчастіше реактивація ЕБВІ під час вагітності припадає на I, II триместри вагітності. Інфікування або реактивація ВЕБ під час вагітності впливають не тільки на перебіг і результат вагітності, а і на нервово-психічний стан вагітної. У літературі описані часті асоціації активних форм ЕБВІ з депресивними симптомами у жінки в період вагітності та в ранньому післяпологовому періоді [5; 7].

Висока поширеність ВЕБ, частота атипичних форм пере-



бігу ЕБВІ, різноманітність шляхів передачі, недостатня діагностика, маловивчені механізми імунопатогенезу ЕБВІ, вплив на перебіг вагітності, відсутність чітких критеріїв ведення вагітності, обтяженої ЕБВІ — все це обґрунтовує доцільність вивчення даної патології [5]. Вищенаведене свідчить про актуальність проблеми ЕБВІ, особливо у вагітних.

Мета дослідження — проаналізувати ускладнення перебігу I та II половини вагітності у жінок на фоні Епштейна — Барр вірусної інфекції.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено 250 вагітних, розроджених в Ужгородському міському пологовому будинку в період за 2014–2015 рр. Усі жінки пройшли загальноклінічне обстеження згідно з наказом МОЗ України № 417 та комплексне дослідження на ВЕБ. Використовували сучасні методи — ІФА та ПЛР. Визначали наявність антитіл IgM і IgG до капсидного, нуклеарного та ранніх антигенів ВЕБ (VCA, EBNA, EA VEB), авідність антитіл IgG до капсидного антигену ВЕБ (VCAVEB) та ДНК ВЕБ (DNAVEB) у крові вагітних. Сироваткові маркери визначали на базі клінічної лабораторії Закарпатського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом із використанням тест-систем: «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Російська Федерація), «Euroimmun AG» (Німеччина), «Bio-Rad» (США), «АмпліСенс» (Російська Федерація).

Результати досліджень оброблено за допомогою пакета прикладних програм «Statistica». Для оцінки достовірності (p) різниці між групами по-

казників використовувався t-критерій Стьюдента. У науковій роботі був прийнятий рівень достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення стану специфічного імунітету виявило наявність антитіл до ВЕБ у всіх вагітних. Кожна третя жінка переносила активну ЕБВІ: 5 (2,0 %) вагітних — гостру первинну, 71 (28,4 %) вагітна — реактивацію хронічної персистуючої інфекції, що перебігала субклінічно. У 35 (14,0 %) жінок виявлено латентну ЕБВІ. Більше ніж у половини обстежених — 137 (54,8 %) спостерігалася хронічна неактивна ЕБВІ. У периферичній крові у 2 (0,8 %) вагітних виявлено ДНК ВЕБ.

До наступного етапу дослідження не були включені вагітні із гострою первинною та хронічною неактивною ЕБВІ. Проведено проспективний клініко-статистичний порівняльний аналіз перебігу вагітності у 106 вагітних, які, в свою чергу, були поділені на дві порівнювані клінічні групи. У I групу ввійшла 71 вагітна із реактивацією ВЕБ-інфекції, а контрольну групу (КГ) утворили 35 вагітних із латентною ВЕБ-інфекцією, без акушерської та соматичної патології.

Середній вік жінок КГ становив (23,5±1,6) року, а в I групі

цей показник був достовірно вищим — (27,4±1,3) року ($p < 0,05$).

Результати проведених досліджень свідчать, що в I половині вагітності (табл. 1) розбіжності між КГ і I групою мали виражений характер.

Якщо в КГ у поодиноких випадках відмічалися ранній токсикоз (11,4 %), бактеріальний вагіноз (8,6 %) та респіраторна вірусна інфекція (5,7 %), то у I групі достовірно частіше — загроза переривання вагітності (56,3 %; $p < 0,05$), бактеріальний вагіноз (29,6 %; $p < 0,05$). Дещо рідше спостерігалися ранній токсикоз і гостра респіраторна вірусна інфекція — по 25,4 та 15,4 % випадків відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у вагітних КГ не було випадків загострення урогенітальної інфекції та соматичних захворювань, на відміну від вагітних I групи, де загострення урогенітальної та соматичної патології реєструвалось у 26,7 та 16,9 % випадків відповідно.

У II половині вагітності (табл. 2) основним ускладненням у жінок КГ була гестаційна анемія, яка сягала 14,2 % випадків.

Зовсім інша картина спостерігалась у вагітних I групи із реактивацією ВЕБ-інфекції. Основним ускладненням у них була плацентарна дисфункція, яка становила 63,3 % випадків

Таблиця 1
Перебіг першої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=35	I група, n=71
Ранній гестоз	4 (11,4)	18* (25,4)
Загроза переривання	2 (5,7)	40* (56,3)
Загострення урогенітальної інфекції	—	16 (22,5)
Бактеріальний вагіноз	3 (8,6)	21* (29,6)
Гостра респіраторна вірусна інфекція	1 (2,8)	11* (15,4)
Загострення соматичної патології	—	12 (16,9)

Примітка. У табл. 1 і 2: * — різниця достовірна порівняно з показниками КГ ($p < 0,05$).



Таблиця 2

Перебіг другої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=35	I група, n=71
Плацентарна дисфункція	2 (5,7)	45* (63,3)
Гестаційна анемія	5 (14,2)	39* (54,9)
Прееклампсія	1 (2,8)	15* (21,1)
Загроза передчасних пологів	3 (8,6)	38* (53,5)
Загострення уrogenітальної інфекції	—	25 (35,2)
Бактеріальний вагіноз	4 (11,4)	32* (43,6)
Респіраторна вірусна інфекція	1 (2,8)	11* (15,4)
Загострення соматичної патології	—	12 (16,9)
ЗВУР	—	28 (39,4)

($p < 0,05$). Крім того, досить часто мали місце такі ускладнення, як гестаційна анемія (54,9 %; $p < 0,05$), загострення уrogenітальної інфекції (35,2 %; $p < 0,05$) і порушення мікробіоценозу статевих шляхів (43,6 %; $p < 0,05$). Частота різноманітних форм тяжкості прееклампсії сягала 21,1 % ($p < 0,05$), із переважанням помірних форм. Частота загрози передчасних пологів становила у I групі 53,5 % ($p < 0,05$), а в КГ — 8,6 % (3 випадки).

Як видно з вищенаведених даних, частота ускладнень у вагітних із реактивацією ВЕБ-інфекції значно перевищувала показники групи контролю.

Висновки і перспективи подальших розробок

Таким чином, отримані результати вказують на достовірно високу частоту гестаційних ускладнень у вагітних із реактивацією хронічної персистуючої ВЕБ-інфекції. Різноманітність клінічних проявів патологічного перебігу вагітності безсумнівно пов'язана з функціональним станом системи мати-плацента-плід. Тому діагностичні заходи можуть бути обґрунтованими тільки тоді, коли вони спрямовані на виявлення ранніх динамічних порушень у фетоплацентарному комплек-

сі (ФПК) та їх корекцію в даного контингенту жінок, що підкреслює актуальність дослідження в цьому напрямку. Це є підставою для більш глибокого вивчення функціонального стану ФПК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дуда О. К. Гостра EBV-інфекція у дорослих / О. К. Дуда, Р. О. Колесник // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 4. — С. 15–21.
2. Крамарев С. А. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Актуальная инфектология. — 2013. — № 1. — С. 73–80.
3. Осипова Л. С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 18.
4. Разгуляева А. В. Современные представления об этиологии и патогенезе инфекционного мононуклеоза / А. В. Разгуляева, О. П. Уханова // Наука и современность. — 2012. — № 2. — С. 62–67.
5. Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр / Т. Н. Савченко, В. А. Алешкин, М. И. Агаева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14, № 5. — С. 22–27.
6. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало [и др.] // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 36–41.
7. Терьошин В. О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу / В. О. Терьошин,

Я. Л. Юган // Інфекційні хвороби. — 2014. — № 2. — С. 5–11.

8. Шарипова Е. В. Герпес-вирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 5–12.

9. Шестакова И. В. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С. 40–44.

REFERENCES

- Duda O.K., Kolesnik R.O. Acute EBV-infection in adults. *Aktualnaya infektologiya* 2014; 4: 15-21.
2. Kramarev S.A., Vygovskaya O.V. Epstein — Barr virus infection in children. *Aktualnaya infektologiya* 2013; 1: 73-80.
 3. Osipova L.S. Features of the course and treatment of infection caused by a virus Epstein — Barr. *Novosti meditsiny i farmatsii* 2011; 18.
 4. Razgulyaeva A.V., Ukhanova O.P. Modern views on the etiology and pathogenesis of infectious mononucleosis. *Nauka i sovremennost* 2012; 2: 62-67.
 5. Savchenko T.N., Alyoshkin V.A., Agayeva M.I. Pregnancy and infection caused by the Epstein-Barr virus. *Rossiyskiy vestnik akushera-gineologa* 2014; 14 (5): 22-27.
 6. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Bovtalo L.F. et al. Epstein — Barr virus infection in children: current approaches to diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach* 2007; 7: 36-41.
 7. Teryoshin V.O., Yugan Ya.L. Modern aspects of pathogenesis and treatment of infectious mononucleosis. *Infektsiyi khvoroby* 2014; 2: 5-11.
 8. Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus infections and infectious mononucleosis. *Zhurnal infektologii* 2013; 5 (2): 5-12.
 9. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Epstein — Barr virus infection in adults: questions of pathogenesis, clinic and diagnostic. *Lechashchiy vrach* 2010; 10: 40-44.

Надійшла 24.12.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. І. З. Гладчук



Н. І. Храменко, Н. В. Коновалова, Н. І. Наріцина, О. В. Іваніцька,
Т. М. Серебріна, В. Л. Кушнір, А. В. Рибалко

СТАН ГЕМОДИНАМІКИ ОЧЕЙ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕДНЬОГО УВЕЇТУ

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова
НАМН України», Одеса, Україна

УДК 617.723-002-036.12-039.93-073.178

Н. И. Храменко, Н. В. Коновалова, Н. И. Нарыцына, Е. В. Иваницкая, Т. М. Серебринина,
В. Л. Кушнир, А. В. Рыбалко

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ГЛАЗ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПЕРЕДНЕГО УВЕИТА

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

Изучали состояние гемодинамики глаз у больных передними хроническими увеитами как диагностического маркера возникновения осложнений — дегенерации сетчатки в области макулы и заднего полюса.

Наблюдали 54 больных (71 глаз) хроническим иридоциклитом. Кроме клинического офтальмологического обследования, больным проводили реоофтальмографию для определения гемодинамики глаз.

Исследованы особенности возникновения дегенерации макулы и заднего полюса у больных иридоциклитами, предложен метод диагностики и профилактики патологического процесса.

Выявлено, что поражение глазного дна встречается в 29,5 % случаев как осложнение течения переднего увеита и сопровождается в период ремиссии значимым снижением гемодинамики глаза.

Ключевые слова: увеиты, дегенерация макулы и заднего полюса, реоофтальмография.

UDC 617.723-002-036.12-039.93-073.178

N. I. Khramenko, N. V. Konovalova, N. I. Naritsyna, O. V. Ivanitska, T. M. Serebrina,
V. L. Kushnir, A. V. Rybalko

HEMODYNAMIC OF EYES IN COMPLICATED CHRONIC RECURRENT ANTERIOR UVEITIS

SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

Actuality. Social importance of anterior uveitis is connected with high morbidity in patients of young and working age. Complications of this form of uveitis are degeneration of macula and posterior pole of eye, which may be cause of blindness and eye disabled workers.

Aim. Studying of eye hemodynamic condition changes in patients with anterior chronic recidive uveitis as diagnostic sign of complication — macula degeneration.

Material and methods. 54 patients (71 eyes) with chronic anterior uveitis were observed. In addition to general clinical ophthalmologic patients examination the rheoophthalmography was done to determine the eyes hemodynamic.

Results. The features of the area of occurrence of retinal macular and posterior eye pole degeneration in patients with anterior uveitis was done. Method for the diagnostic and prevention of pathological process was provided.

Conclusion. It was revealed that the defeat of the fundus was found in 29.5% of cases as a complication of anterior uveitis. It's accompanied with significant reduction in eye hemodynamic in remission.

Key words: chronic uveitis, macular degeneration, rheoophthalmography.

Вступ

Ендогенні увеїти — запальні захворювання судинного тракту ока, які становлять у загальній

структурі офтальмології, за даними різних авторів, до 30 %. Проблема увеїтів є надзвичайно актуальною внаслідок високої захворюваності, переважно

в молодому та працездатному віці — розвиток сліпоти або слабкого зору у 10–35 % з тих, хто перехворів [1; 2]. Запальний процес у судинному трак-



ті ока розглядається як взаємодія комплексу факторів — загальної та місцевої сенсibiliзації організму [3; 4]. Повільний кровообіг в увеальному тракті певною мірою сприяє затримці в судинній оболонці різноманітних мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності, які за певних умов здатні викликати запальні й алергічні процеси [5].

Оптична когерентна томографія (ОКТ) відображає структурні зміни не лише стану сенсорної частини сітківки, а і судинної оболонки, що дозволяє дати оцінку ступеню залучення структур ока в запальний процес, а також проводити ранню діагностику можливих ускладнень з метою запобігання. За даними ОКТ, при хронічних передніх увеїтах у стадії ремісії спостерігається стоншення сенсорної частини сітківки в перипапільярній, парафовеолярній і фовеолярній зонах, які найбільш виразні в зоні фовеа, на 40 % порівняно з нормальними показниками. Під час рецидиву запалення товщина сітківки у цих зонах збільшується на 8,3–50 % залежно від активності запалення, але не досягає нормальних значень, що більш виразно спостерігається в зоні фовеа, де сітківка на 14,7 % тонша, ніж у групі контролю [6].

На підставі проведених досліджень ми припустили можливість прогнозування ймовірності виникнення дегенерації макули та заднього полюса у хворих на ендогенні увеїти з хронічним, рецидивним перебігом.

Мета — вивчити стан гемодинаміки ока у хворих на передні хронічні рецидивні увеїти як діагностичного маркера виникнення ускладнень — дегенерації макули і заднього полюса.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 54 хворих (71 око) на хронічний іридоцикліт, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Середній вік пацієнтів — $(38,1 \pm 1,6)$ року. Терміни захворювання коливаються від 8 міс. до 24 років. Усім хворим проводили біомікроскопію, офтальмоскопію, тонометрію, периметрію, визначення порога чутливості та лабільності за фосфеном, реоофтальмографію з використанням показника об'ємного пульсового наповнення RQ (%), реографічний комплекс ReoCom, Україна. Внутрішньоочний тиск у всіх пацієнтів був у межах норми — у середньому $(18,5 \pm 0,6)$ мм рт. ст., хворі на вторинну глаукому в дослідження не входили.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними обстеження, у хворих на хронічні іридоцикліти клінічні ускладнення на очному дні не спостерігалися на 50 очах, набряк у зоні макули був на 12 очах, ретиніт — на 2 очах, вторинна дистрофія макули — на 7 очах. Таким чином, у 29,5 % випадків при передньому увеїті спостерігався ускладнений перебіг процесу, що характеризується ураженням очного дна, серед яких у 9,8 % випадків — вторинна дистрофія сітківки в зоні макули.

У пацієнтів із хронічним іридоциклітом без ускладнень на очному дні в період ремісії гострота зору хворого ока в середньому становила $0,50 \pm 0,08$,

а в групі хворих з ускладненим перебігом (наявністю дистрофічних змін у задньому полюсі) — у середньому $0,19 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Усім хворим було проведено дослідження гемодинаміки ока методом реографії, досліджували об'ємне кровонаповнення за коефіцієнтом RQ (%). Проведення кореляційного аналізу показало достовірний зворотний взаємозв'язок між наявністю ускладнень перебігу увеїту та станом гемодинаміки ока за показником об'ємного кровонаповнення RQ (%) $r_s = -0,27$ ($p < 0,05$), тобто патологічні зміни сітківки супроводжувалися порушенням кровообігу ока. Також було виявлено асиметрію в кровонаповненні хворого і парного умовно здорового ока у 37 хворих.

На підставі проведених досліджень нами було розроблено спосіб прогнозування розвитку макулодистрофії у хворих на хронічний іридоцикліт шляхом визначення різниці реографічних коефіцієнтів, що дозволяє здійснити ранню діагностику дистрофічного процесу в сітківці на початковому етапі його розвитку та провести своєчасне адекватне лікування і запобігти розвитку патологічного дистрофічного процесу. Поставлена задача розв'язується так: у хворих на хронічний іридоцикліт визначається об'ємне кровонаповнення ока методом реографії на хворому і парному оці з розрахунком реографічного коефіцієнта RQ, визначається величина різниці реологічних коефіцієнтів і при її значенні 63 % і більше, прогнозують розвиток макулодистрофії [7].

Конкретний приклад. Хвора Т., історія хвороби № 333897 надійшла до відділення увеїтів для лікування хронічного уве-



їту обох очей, у стадії загострення на лівому оці. Термін захворювання — 5 років. Рецидиви один раз на 7-8 міс. Гострота зору правого ока становила 0,85, а лівого ока — 0,5, не корегувалася, у полі зору обох очей змін не виявлено. У передньому відділі правого ока: на ендотелії рогівки множинні преципітати, запиленість ендотелію рогівки, поодинокі задні синехії, які вдалося розірвати, залишки пігменту на передній капсулі кришталика, помутніння, що плавають, у склоподібному тілі у вигляді розволонення фібрил (рис. 1). На обох очах зазначалося помутніння склоподібного тіла. При офтальмоскопії на очному дні обох очей: диск зорового нерва рожевий, з чіткими контурами, нерівномірне розширення судин, відсутність чітких рефлексів у зоні макули.

При реографічних обстеженнях були визначені такі величини реографічних коефіцієнтів: на правому оці — 3,5‰, на лівому — 2,0‰. Різниця між реографічними коефіцієнтами 1,5‰ (75,0 %), що дало змогу

прогнозувати на лівому оці ризик розвитку дистрофічного процесу сітківки в парамакулярній зоні. На жаль, хвора не мала змоги для подальшого нагляду у відділенні та отримання інтенсивної дедистрофічної терапії у зв'язку з особистими обставинами. При повторній консультації за 6 міс. на лівому оці діагностували початкові дистрофічні зміни в парамакулярній зоні (на тлі згладженого макулярного рефлексу парамакулярно з'явилися дрібні дистрофічні вогнища за ходом верхньої скроневої гілки центральної вени сітківки), які супроводжувались ангіопатією судин сітківки (рис. 2). Зазначалося зниження гостроти зору до 0,4, з'явилася відносна центральна скотома. При проведенні флуоресцентної ангіографії виявлені дистрофічні вогнища, які визначаються у вигляді гіперфлуоресценції.

Лікування судинорозширювальними та метаболічними препаратами дало змогу отримати позитивний лікувальний ефект: гострота зору підвищи-

лася до 0,7, не корегувалася, відносна центральна скотома значно зменшилася. Через 3 міс., під час повторного контрольного огляду в парамакулярній зоні збереглися сухі дистрофічні вогнища. Гострота зору не змінилася і дорівнювала 0,7, відносна центральна скотома значно зменшилася — на 24 Р в сумі поквADRантно.

Усі хворі на передній увеїт пройшли комплексне клінікофункціональне обстеження зорового аналізатора і реографічні дослідження ока. У 29 хворих була визначена різниця у величині реографічного коефіцієнта більш ніж 63 %, що дало змогу прогнозувати у цих хворих ризик розвитку сухої форми макулодистрофії: 22 пацієнти отримали курс інтенсивної активної судинної терапії і у них ми не спостерігали розвитку макулодистрофії, 7 хворих унаслідок складних особистих обставин не змогли отримати курс лікування, але через 7–12 міс. звернулися зі скаргами на зниження гостроти зору та погіршення поля зору, при офтальмоскопії у них були ви-

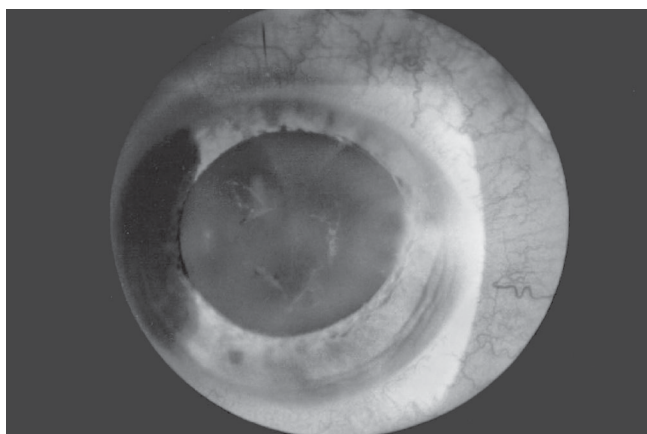


Рис. 1. Клінічна картина переднього відділу правого ока. Хвора Т. (історія хвороби № 333897), на другу добу від початку лікування. Виразна змішана перикорнеальна ін'єкція судин кон'юнктиви, преципітати на ендотелії рогівки, залишки пігменту й ексудату на передній капсулі кришталика (після розриву задніх синехій)

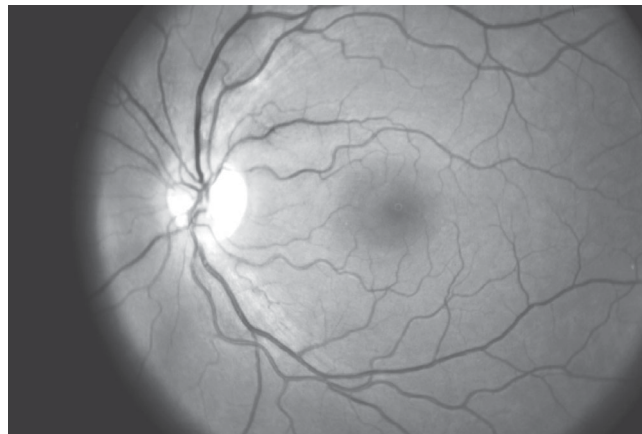


Рис. 2. Картина очного дна правого ока хворої Т. (історія хвороби № 333897), через шість місяців від початку лікування. Дистрофічні зміни в парамакулярній зоні на тлі згладженого макулярного рефлексу, дрібні дистрофічні вогнища за ходом верхньої скроневої гілки центральної вени сітківки



явлені симптоми макулодистрофії: на тлі депігментації офтальмоскопувалися дрібні світлі дистрофічні вогнища. Курс активної судинорозширювальної та дедистрофічної терапії дав змогу покращити зорові функції цих пацієнтів.

Таким чином, при визначенні прогнозу у хворих на хронічний увеїт значуща різниця показників реографічних коефіцієнтів на парних очах при дослідженні кровообігу ока методом реографії більш ніж 63 % вказує на можливість розвитку макулодистрофії. Цей метод прогнозування ускладнень хронічного увеїту показав високу практичну ефективність і може широко використовуватися в клінічній практиці.

Висновки

1. Ускладнений перебіг рецидивного хронічного переднього увеїту, який характеризується ураженнями очного дна, спостерігається в 29,5 % випадків.

2. Розроблено спосіб прогнозування розвитку макулодистрофії у хворих на хронічний увеїт (іридоцикліт), при якому проводять реографічне дослідження, розраховують реографічний коефіцієнт на парних очах, визначають різницю величин реографічних коефіцієнтів, а при її значенні 63 % і більше прогнозують розвиток дегенерації макули і заднього полюса.

3. Проведення профілактичного курсу дедистрофічної терапії дозволяє стабілізувати гостроту зору і запобігти розвитку дегенерації макули і заднього полюса.

ЛІТЕРАТУРА

1. Катаргина Л. А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л. А. Катаргина, Л. Т. Архипова. – Тверь, 2003. – 99 с.

2. Smith J. A. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis / J. A. Smith // *Ophthalmology*. – 2009. – № 8. – P. 1544–1551.

3. Сухина Л. А. Оптимизация диагностики и лечения хронических рецидивирующих увеитов у детей, обусловленных персистирующими внутриклеточными инфекциями / Л. А. Сухина, А. Г. Лысенко, М. Е. Юлиш // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2014. – № 2 (21). – С. 20–26.

4. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis / J. D. F. Groot-Mijnes, L. Visser, S. Zuurveen [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150 (5). – P. 628–636.

5. Visser L. Infectious uveitis. New developments in ethiology and pathogenesis / L. Visser. – Netherlands, Enschede : Gildeprint Drukkerijen, 2009. – 227 p.

6. Изучение состояния сенсорной части сетчатки и сосудистой оболочки глаза у больных увеитами по данным оптической когерентной томографии / Н. В. Коновалова, Н. И. Храменко, А. Шайби [и др.] // *Офтальмологический журнал*. – 2014. – № 3. – С. 34–41.

7. Пат. 99758 (51) Україна, МПК (2015) А61В 3/00 (2015. 06) Спосіб прогнозування розвитку макулодистрофії при хронічних увеїтах / Наріцина Н. І., Коновалова Н. В., Храменко Н. І., Шайбі Абдеррахім ; заяв. та патентовласник Державна Установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова». – № u201413379 ; заявл. 12.12.2014 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12.

REFERENCES

1. Katargina L.A., Arkhipova L.T. *Uveity: patogeneticheskaya immunosuppressivnaya terapiya* [Uveitis: pathogenetic immunosuppressive therapy]. Tver, 2003. 99 p.

2. Smith J.A. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis *Ophthalmology* 2009; 8: 1544-1551.

3. Sukhina L.A., Lysenko A.G., Yulish M.E. Optimization of diagnostics and treatment of chronic recurrent uveitis in children, caused by persistent intracellular infections. *Oftalmologiya. Eastern Europe*. 2014; 2 (21): 20-26.

4. De Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Volker R., ten Dam-van Loon N.H., de Boer J.H., Postma G., de Groot R.J., van Loon A.M., Rothova A. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150: 628-636.

5. Visser L. *Infectious uveitis. New developments in ethiology and pathogenesis*. Netherlands, Enschede: Gildeprint Drukkerijen, 2009. 227 p.

6. Konvalova N.V., Hramenko N.I., Shaybi A., Ivanickaya E.V., Naritsyna N.I. The study of the state of the sensory retina and choroid in patients with uveitis according to optical coherence tomography *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2014; 3: 34-41.

7. Naritsyna N.I., Konvalova N.V., Hramenko N.I., Shaybi Abderrakhim The forecasting method of the development macular degeneration in chronic uveitis. *Patent of Ukraine* 99758 (51) МПК А61В 3/00 25.06.15.

Надійшла 21.12.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. В. Венгер



В. А. Штанько, Н. В. Тофан, С. А. Тихонова,
А. П. Романчук, О. В. Хижняк

ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ ДВУХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ КОМБІНАЦІЙ НА ГЕМОДИНАМІКУ, МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СУБФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД СИРОВАТКИ КРОВІ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ КАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-01[616-08-035:616.12-008.331.1]

В. А. Штанько, Н. В. Тофан, С. А. Тихонова, А. П. Романчук, О. В. Хижняк

ОТЛИЧИЯ ВЛИЯНИЯ ДВУХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ КОМБІНАЦІЙ НА ГЕМОДИНАМІКУ, МЕТАБОЛІЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СУБФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Изучались эффективность и безопасность двух антигипертензивных комбинаций у пожилых пациентов с артериальной гипертензией II и III стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца при влиянии на гемодинамику, метаболический и субфракционный состав. В четырех исследуемых группах выявлены и охарактеризованы клинико-лабораторные и ЛКС-метрические показатели как до начала фармакотерапии, так и в ее динамике. Проведена сравнительная характеристика полученных результатов между группами наблюдения, оценен фармакологический профиль двух использованных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: фармакотерапия, эффективность, безопасность, кардиальная патология, лазерная корреляционная спектроскопия.

UDC 616-01[616-08-035:616.12-008.331.1]

V. A. Shtanko, N. V. Tofan, S. A. Tykhonova, A. P. Romanchuk, O. V. Khyzhnyak

DIFFERENCES OF TWO ANTIHYPERTENSIVE COMBINATIONS INFLUENCE ON HEMODYNAMIC, METABOLIC FEATURES AND SUBFRACTIONAL STATUS OF BLOOD SERUM IN ELDERLY PATIENTS WITH COMORBID CARDIAC PATHOLOGY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Choice of combined therapy for treatment of arterial hypertension (AH) associated with coronary artery disease (CAD) is not easy because of pharmacotherapy (PT) peculiarities in the elder age. Low efficacy of PT requires new informative methods for evaluation of homeostatic alterations and assessment of influence of treatment on metabolic processes. The object of our investigation was to reveal efficacy and safety of two antihypertensive combinations during their influence on hemodynamic, metabolic and subfractional status in elderly patients with PH II, III stage combined with CAD. For this purpose 80 patients were examined and treated according to medical standards in the University Clinic of the Odessa National Medical University. Their mean age was (65.8±8.5) years. The patients were divided into 2 groups according to pathology: patients with AH II + CAD and AH III + CAD. The first antihypertensive combination "lisinopril, bisoprolol, cardiomagnil" was prescribed to the patients with AH II + CAD (group I) and with AH III + CAD (group II). The second antihypertensive combination "lisinopril, bisoprolol, indapamide, cardiomagnil" was prescribed in the patients with AH II + CAD (group III) and with AH III + CAD (group IV). N=20 in each group. Special investigation method was laser correlation spectrometry (LCS). Both combinations caused hemodynamic parameters normalization. In the group AH II + CAD they led to improvement of blood coagulation capacity, decrease of total cholesterol level and didn't influence on kidney function. But in the group AH III + CHD these combinations caused functional renal insufficiency: increase of creatinine level and decrease of glomerular filtration rate. So, they are not pharmacologically safe for this group. In this case we should correct dosage regimen, follow up kidney function and cancel PT in the case of acute renal failure. LCS is sensitive method in detecting of side effects of the drugs, confirming cholesterol level decrease and allows to distinguish between different stages of AH both before and after PT.

Key words: pharmacotherapy, efficacy, safety, cardiac pathology, laser correlation spectrometry.



Вступ

Багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження довели, що лікування первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) у літніх пацієнтів має такі ж значущість та ефективність, як і у пацієнтів середнього віку. Антигіпертензивна фармакотерапія (ФТ) у них асоціюється зі зменшенням частоти виникнення фатального та нефатального інсульту, а також смертності від кардіоваскулярних захворювань і від будь-якої іншої причини [1]. Для запобігання, виявлення, оцінки та лікування підвищеного артеріального тиску (АТ), у тому числі у пацієнтів літнього віку з ПАГ, у 2013 р. були оновлені європейські рекомендації (ESC/ESH, 2013), у 2014 — американські (JNC 8) [1; 2].

Проте вибір комбінованої терапії для лікування ПАГ, особливо при приєднанні до неї ішемічної хвороби серця (ІХС), є нелегким завданням через особливості застосування лікарських засобів (ЛЗ) у даному віці. Серед них виділяють уповільнене всмоктування та розподілення препаратів, зниження швидкості їх біотрансформації, сповільнення елімінації [3]. Також у пацієнтів літнього віку частіше виникають ускладнення від ФТ (у 31,3 %), тому їм необхідно призначати якомога меншу кількість препаратів у мінімальній ефективній дозі, починати лікування з 1/2 разової дози та повільно її підвищувати до встановлення індивідуальної здатності переносити лікарський засіб [4]. Суттєвим є факт розвитку у них нетипових, неадекватних щодо кількості введеного препарату парадоксальних реакцій, небезпечної взаємодії кількох ЛЗ, частих гемодина-

мічних розладів у вигляді ортостатичної гіпотензії при призначенні, наприклад, діуретиків, антикоагулянтів, антиаритмічних препаратів [3; 4].

Низька ефективність лікування у літніх пацієнтів потребує пошуку інформативних методів для оцінки гомеостатичних зрушень, вивчення впливу на них і на метаболічні процеси комбінованої ФТ. У вирішенні цих питань заслуговують на увагу методи саногенетичного моніторингу, які дозволяють проводити полісистемну оцінку гомеостатичного стану, враховують різноманітні міжмолекулярні взаємодії та роблять можливим відстежувати вплив лікування на біохімічному рівні, прогнозувати подальший перебіг захворювання [5]. Серед більшості біофізичних методів інформативною є лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС), яка дозволяє зберігати нативність біологічного зразка та визначати характер субфракційного перерозподілу з врахуванням міжмолекулярних реакцій [6]. У клініці внутрішніх хвороб у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією можливістю методу є недостатньо вивченими. Залишаються питання оцінки механізмів неефективності ФТ та прогнозу виникнення побічних реакцій, які можуть позначатися на гомеостатичних зрушеннях під впливом антигіпертензивної ФТ.

Метою нашого дослідження стала оцінка ефективності та безпечності двох антигіпертензивних комбінацій у літніх пацієнтів з ПАГ II та III стадій у поєднанні з ІХС шляхом вивчення їх впливу на гемодинаміку, метаболічний та субфракційний склад сироватки крові за змінами параметрів ЛКС.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі внутрішньої медицини № 2, розташованій на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ, були обстежені з подальшим спостереженням 80 пацієнтів середнього віку ($67,2 \pm 4,9$) року. Серед них — 35 чоловіків, середній вік ($65,8 \pm 8,5$) року, 45 жінок віком ($72,3 \pm 7,9$) року. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік після 65 років, доведена наявність ПАГ, ІХС (документально підтверджена стабільна стенокардія напруження II–IV ФК, перенесений більше 1 року тому інфаркт міокарда, аритмія). Критерії виключення — нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда менше 1 року тому, вроджені та набуті вади серця, гострий інсульт, онкологічні захворювання, гострі та загострення хронічних інфекцій. Усі пацієнти обстежені згідно з протоколами надання медичної допомоги МОЗ України від 24.05.12 р. № 384 та від 23.11.11 р. № 816 [7; 8]. Хворі розподілені на 4 групи: 1-ша група ($n=20$) — пацієнти з ПАГ II та ІХС, 2-га група ($n=20$) — з ПАГ III та ІХС, яким була призначена комбінована терапія — лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл. Комбінація лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл була застосована у пацієнтів ($n=20$) з ПАГ II та ІХС (3-тя група) та у хворих на ПАГ III та ІХС (4-та група, $n=20$). Вибір ФТ та режим дозування препаратами залежали від особливостей клінічного стану пацієнта.

Спеціальним методом обстеження пацієнтів була ЛКС. Використовувався спектрометр УФ-ВІЗ типу ЛКС-03 (ООВ «Ин-



токс», Санкт-Петербург, Інститут ядерної фізики ім. Б. П. Константинова, Російська Федерація). Досліджуваним біоматеріалом була сироватка венозної крові. Взяття крові здійснювалося до початку призначення ФТ та на 7-й день її проведення за методикою, розробленою Ю. І. Бажорою і Л. О. Носкіним [9].

У кожного хворого враховували такі показники: індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²); вегетативний індекс Кердо (ВІК) [10] та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD [11], загальний холестерин, глюкоза натще, креатинін крові, мікроальбумінурія, фракція

викиду (ФВ) лівого шлуночка за методикою Тейхольца.

Отримані дані обробляли за допомогою методів непараметричної статистики (Statistica 10.0) [12]. Для оцінки достовірності відмінностей між показниками до та під час лікування в групі та між групами використовувалися критерії Вілкоксона і Манна — Уїтні. Вірогідними відмінностями вважалися показники $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 надано порівняння впливу комбінації лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл у пацієнтів 1-ї (ПАГ II з ІХС) та

2-ї групи (ПАГ III з ІХС) на клініко-лабораторні показники та параметри ЛКС. Дані наведені у вигляді медіани (25, 75-та перцентилі). Усі скорочення в таблиці розшифровані далі за текстом.

Згідно з даними табл. 1, клініко-лабораторні показники до початку лікування в обох групах були порівняними ($p > 0,05$).

Параметри ЛКС за субфракційним розподілом у сироватці крові мали специфічні статистично вірогідні ($p < 0,05$) особливості для кожної з досліджуваних груп. Так, у 1-й групі до початку ФТ переважають частинки II–V дискретно-динамічної зони (ДДЗ), які виявля-

Таблиця 1

Порівняння впливу комбінації лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл на клініко-лабораторні показники та параметри лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові у групах пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією II та III стадій з ішемічною хворобою серця

Клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС	1-ша група, n=20		2-га група, n=20	
	До ФТ	7-й день ФТ	До ФТ	7-й день ФТ
Вік, років (M±m)	64,6±9,0		66,5±9,0	
ІМТ, кг/м ²	28,7 (26,4; 30,5)	28,7 (26,2; 30,5)	29,0 (27,4; 30,7)	27,8 (26,1; 30,5)
ЧД, за 1 хв	18 (17; 18)	16 (16; 17,5)	18 (18; 22)	17 (16,2; 18)
ЧСС, уд./хв.	72,0 (68; 76)	67,0 (57,5; 73)	76,0 (68; 86)	67,5 (59,2; 75)
САТ, мм рт. ст.	150 (147,5; 157,5)	130* (125; 137,5)	160 (150; 167,5)	130* (120; 130)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (80; 90)	85 (80; 90)	90 (80; 97,5)	80* (80; 80)
ВІК, од.	-11,1 (-24,8; -6,8)	-42,8* (-52,5; -3,3)	-17,6 (-28,9; -9,5)	-24,0 (-36,0; -6,0)
ФВ, %	60,0 (52,7; 67,5)	62,0 (55; 68)	55,0 (46; 66)	54,4 (46; 62)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7 (4,4; 6,8)	4,6 (4,3; 4,7)	4,9 (4,6; 5,4)	4,8 (4,4; 5,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,5)	5,1 (4,8; 5,4)	6,0 (5,1; 7,9)	5,5 (4,9; 6,4)
Мікроальбумінурія, г/л	0,00 (0; 0,05)	0,00 (0; 0,005)	0,03 (0; 0,05)	0,08# (0,01; 0,3)
Креатинін, мкмоль/л	70,0 (64; 92)	90,0 (83,5; 98,5)	82,0 (67,5; 100)	104,5** (97,2; 118,5)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	73,8 (67,4; 88,5)	61,8 (55,4; 84,1)	88,6 (59,6; 98,6)	63,2* (49,2; 78,7)
ПТІ, %	100,0 (94; 105)	88,5* (85,2; 90)	94,0 (80; 100)	96,5# (88,2; 104,7)
I ДДЗ, %	3 (1; 5)	7 (2,5; 11)	6 (2,5; 13)	5 (2; 11,8)
II ДДЗ, %	17,0 (13; 19)	22,0 (14; 30)	16,0 (11,5; 48)	23,5 (13; 30,8)
III ДДЗ, %	24 (23,5; 43)	33# (23,5; 36,5)	24 (16; 35,5)	21 (5,3; 32,3)
IV ДДЗ, %	22,0 (0; 45)	20,0 (7,5; 42,5)	12,0** (6,5; 41,5)	38,5* (9,5; 54,3)
V ДДЗ, %	13,0 (1; 46)	8,0 (0; 16)	2,0** (0; 12,5)	11,5 (0; 19,3)

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p < 0,05$ під час ФТ порівняно з показником до ФТ; ** — $p < 0,05$ до ФТ у двох порівнюваних групах; # — $p < 0,05$ під час ФТ у двох порівнюваних групах.



ються за наявності катаболічно-, інтоксикаційно-, алерго- й автоімунно-спрямованих процесів. Розмір даних гідродинамічних частинок варіював від 11 до 150 нм і більше. До їх складу входять ліпопротеїди низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності, низько-, середньо- та високомолекулярні імунні комплекси [5; 6]. У 2-й групі виявлені такі особливості субфракційного розподілу частинок: переважання низько- та середньомолекулярних частинок II, III ДДЗ, що свідчить про індуковані катаболічно- та інтоксикаційно-спрямовані процеси в організмі хворих. Цим частинкам відповідають як ЛПНЩ, так і ЛПВЩ [5; 6]. Таким чином, очевидно є різниця між субфракційним станом у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп: у хворих 1-ї групи (ПАГ II з ІХС) на тлі процесів катаболізму ще наявні анаболічні (синтетичні) процеси, тимчасом як у 2-й групі (ПАГ III з ІХС) зникають синтетичні процеси та залишаються лише катаболічні й інтоксикаційні. Ці особливості можна пояснити патогенетичними механізмами прогресування ПАГ до III стадії, для якої є характерними ознаки ураження органів-мішеней з симптомами порушення їх функції. Водночас подібний субфракційний розподіл частинок при ПАГ II та ПАГ III, а саме наявність частинок II (11–30 нм) та III (31–70 нм), відповідає теорії серцево-судинного континууму — виникнення на тлі гіпертензії порушень ліпідного обміну з розвитком дисліпідемії та, в подальшому, атерогенезу [13].

Оцінка впливу призначеної ФТ (див. табл. 1) виявила, що показник АТ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп досягнув рекомендованого літнім людям цільового

рівня — нижче 150/90 мм рт. ст. [1; 2]. Порівнюване зниження АТ було визначено і в 2-й групі.

Значення ВІК (див. табл. 1) у пацієнтів 1-ї групи змінює напрямок від фізіологічної до патологічної парасимпатикотонії, а у хворих 2-ї групи так і залишається спрямованим у бік патологічної парасимпатикотонії.

У пацієнтів 2-ї групи на тлі лікування спостерігалось зростання рівня креатиніну крові на 22,5 мкмоль/л та зниження ШКФ на 25,4 мл/хв/1,73 м². Дана особливість може бути викликана дією лізіноприлу, особливостями екскреції у даному віці, наявністю прихованої недостатності функції нирок та органічним ураженням нирок при даній патології [3; 4]. У цьому разі необхідно провести корекцію режиму дозування препарату та моніторинг ниркових функціональних показників з можливою його відміною при подальшому різкому зростанні рівня креатиніну крові та зниженні ШКФ.

Динаміка параметрів ЛКС у пацієнтів 1-ї групи свідчить про зміну субфракційного перерозподілу в сироватці крові у напрямку переважання середньомолекулярних частинок III ДДЗ, $p < 0,05$. Це можна інтерпретувати, відповідно до результатів досліджень Ю. І. Бажори, так: проведена ФТ викликала активацію інтоксикаційно-спрямованих процесів [6]. Субстратом цих частинок є ЛПВЩ та низькомолекулярні імунні комплекси. Водночас у 2-й групі відмічалось зростання частинок IV ДДЗ на 26,5 %. Субстратом даних частинок є середньомолекулярні імунні комплекси, а відповідають їм реакції алергічного типу [5; 6]. Тобто у 1-й групі визначено поліпшення згортальної функції крові, яка асоціюється зі

зростанням частинок III ДДЗ, а в 2-й групі негативний вплив на функцію нирок асоціюється зі значним зростанням внеску частинок IV ДДЗ до вмісту сироватки крові.

Вплив іншої комбінації — лізіноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл на клінічні, лабораторні показники та параметри ЛКС у 3-й та 4-й групах наведено у табл. 2.

У цих групах виявлені відмінності у значеннях ІМТ. У 3-й групі (ПАГ II з ІХС) середні значення ІМТ відповідають надмірній масі, а в 4-й групі (ПАГ III з ІХС) — ожирінню. Медіани значень ЧСС, САТ, ДАТ, ВІК та клініко-лабораторні показники статистично не відрізнялися.

Показники ВІК відповідають превалюванню патологічної ваготонії в обох групах.

Параметри ЛКС у 3-й групі характеризувалися переважанням у субфракційному розподілі низько- та середньомолекулярних частинок II, III та IV ДДЗ, субстратом яких є ЛПНЩ, ЛПВЩ, низько- та середньомолекулярні імунні комплекси. Такі зміни спектрів відповідають катаболічно-, інтоксикаційно-подібним та алергічним процесам [5; 6]. У 4-й групі в субфракційному розподілі частинок сироватки крові домінували низькомолекулярні частинки II ДДЗ, яким відповідають ЛПНЩ. Це можна інтерпретувати як наявність катаболічно-спрямованих процесів [5; 6]. При порівнянні параметрів ЛКС у 3-й та 4-й групах виявлено, що у 3-й групі розподіл частинок IV ДДЗ перевищував такий у 4-й групі на 16,5 % ($p < 0,05$). Ці зміни розподілу відображають патогенетичні механізми формування III стадії ПАГ — прогресування ураження органів-мішеней та



Порівняння впливу комбінації лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл на клініко-лабораторні показники та параметри лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові у групах пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією II–III стадій з ішемічною хворобою серця

Клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС	3-тя група, n=20		4-та група, n=20	
	До ФТ	7-й день ФТ	До ФТ	7-й день ФТ
Вік, років (M±m)	65,6±6,3		72,3±10,5	
ІМТ, кг/м ²	28,7 (27,9; 31,7)	29,3 (28; 33,5)	31,1 (27,5; 33,2)	30,0 (25,8; 33,3)
ЧД, за 1 хв	18,5 (17; 20,5)	17,5* (16; 18,2)	18,0 (18; 20)	16,5 (16; 17,5)
ЧСС, уд./хв.	77,0 (69,5; 96,5)	67,5 (59; 79)	82,0 (73,7; 96,2)	72,5 (66; 81,2)
САТ, мм рт. ст.	157,5 (150; 170)	125,0* (120; 136,2)	160,0 (150; 180)	130,0* (120; 130)
ДАТ, мм рт. ст.	97,5 (90; 100)	80,0* (70; 82,5)	90,0 (80; 100)	80,0* (70; 80)
ВІК, од.	-20,1 (-42,8; -2,0)	-13,8 (-36,7; 0,7)	-14,8 (-28,2; 8,1)	-5,5 (-21,2; 7,5)
ФВ, %	64,0 (55; 67,5)	64,5 (57,5; 67,2)	53,5 (46,5; 59,5)	48,0 (38; 57)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,1 (4,8; 6,0)	4,5* (4,3; 5,1)	4,9 (4,7; 8,9)	4,5* (4,2; 5,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,1; 7,2)	5,6 (5,0; 6,2)	5,6 (5,0; 6,3)	5,2 (4,9; 5,9)
Мікроальбумінурія, г/л	0,03 (0; 0,04)	0,00 (0; 0,007)	0,03 (0; 0,1)	0,1# (0,03; 0,6)
Креатинін, мкмоль/л	91,5 (71,2; 102)	87,5 (79,7; 92,5)	95,0 (70; 116)	97,0 (90,7; 114,2)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	79,0 (59,9; 90,6)	75,1 (63,3; 85,9)	69,1 (52,8; 113,7)	59,2# (49,1; 75,1)
ПТІ, %	94,0 (90,5; 100)	99,0 (94,5; 102,5)	92,5 (84,5; 100,7)	97,0 (89; 104,5)
I ДДЗ, %	5,5 (2,7; 9,2)	3,0 (1; 9,5)	7,0 (2; 15,8)	6,0 (1,8; 12)
II ДДЗ, %	24,5 (16; 38,2)	18,5 (5; 31,5)	31,5 (20,8; 41,8)	14,5* (10,3; 34,8)
III ДДЗ, %	20,0 (11; 42)	18,5 (0; 30,5)	16,5 (7,3; 28,5)	17,5 (0; 29)
IV ДДЗ, %	28,5 (13,2; 41,5)	28,5 (16,2; 66,7)	12,0? (6,8; 24,3)	32,0* (11; 43,5)
V ДДЗ, %	6,0 (0; 22)	6,0 (0; 25)	7,0 (0; 30)	12,5 (5,5; 32,8)

порушення їх функціональної здатності. Цим можна пояснити переважання катаболічних процесів за даними ЛКС. Це підтверджується й тим, що у 3-й групі (пацієнти з ПАГ II стадії) визначено, за даними ЛКС, збереження синтетичних процесів — наявність частинок III ДДЗ, субстратом яких є ЛПВЩ [5; 6].

Терапія, яка проводилась із застосуванням комбінації лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл була ефективною щодо досягнення цільових рівнів САТ і ДАТ, порівнюваних в обох групах, без суттєвих змін ВІК. У 3-й групі відмічалось зменшення мікроальбумінурії, у 4-й групі — її зростання, але

без діагностично значущого рівня підвищення, менший, ніж у 3-й групі, рівень ШКФ у 4-й групі (див. табл. 2).

На тлі ФТ у 3-й групі параметри ЛКС суттєво не змінилися, а саме частинки II–IV ДДЗ залишилися переважаними у субфракційному розподілі. Водночас у 4-й групі відмічалось значуще зниження частинок II ДДЗ на 17 % та одночасне зростання частинок IV ДДЗ на 20 %. Це може свідчити про те, що на тлі зниження катаболічних процесів відбувається зростання анаболічних процесів. У розподілі на субфракції сироватки крові у пацієнтів даної групи почали переважати частинки IV ДДЗ, субстратом яких

є імунні комплекси середнього розміру. Таким чином, зниження рівня загального холестерину крові в 4-й групі асоціювалося зі зменшенням внеску частинок II ДДЗ, які своїм субстратом мають ЛПНЩ [5; 6]. Водночас у 3-й групі динаміка змін параметрів ЛКС не відображала на молекулярному рівні динаміку зниження рівня загального холестерину крові. Виявлені у пацієнтів 4-ї групи алергічні реакції асоціювалися з негативним впливом терапії на функцію нирок — зниження ШКФ та зростання альбумінурії.

Висновки

1. Обидві застосовані комбінації антигіпертензивних пре-



паратів: лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл та лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл — у досліджуваних групах літніх пацієнтів з первинною АГ II та III стадій із супровідною ІХС викликали поліпшення гемодинамічних показників з досягненням цільового рівня АТ ($p < 0,05$).

2. У літніх пацієнтів з ПАГ II стадії з ІХС виявлений позитивний ефект обох застосованих комбінацій антигіпертензивних препаратів щодо покращання стану коагуляційної системи крові, відсутності негативного впливу на рівень загального холестерину крові та функцію нирок.

3. Застосовані у дослідженні комбінації антигіпертензивних препаратів викликають у літніх пацієнтів з ПАГ III стадії з ІХС погіршення функції нирок.

4. Лазерна кореляційна спектроскопія є чутливою методикою моніторингу гомеостатичних зрушень, асоційованих із впливом фармакотерапії.

5. У літніх пацієнтів з ПАГ I супровідною ІХС виявлені зміни параметрів ЛКС, залежні від стадії, які відображають відмінності ефекту комбінованої антигіпертензивної терапії щодо виникнення побічних ефектів, що може бути корисним при моніторингу безпеки призначеного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–357.

2. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pres-

sure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2014. – Vol. 311, N 5. – P. 507–520.

3. Кукес В. Г. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес, Д. А. Андреев, В. В. Архипов ; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 5-е изд. испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.

4. Клиническая фармакология : нац. руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с. – (Серия «Национальные руководства»).

5. Факторы и механизмы саногенеза / В. Н. Запорожан, Л. А. Носкин, В. Й. Кресюн [и др.] ; под ред. В. Н. Запорожана. – Одесса : ОНМедУ, 2014. – С. 217–334.

6. Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине : монография / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.

7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html

8. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги : уніфікований клінічний протокол медичної допомоги від 23.11.2011 № 816 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111123_816.html

9. Лазерна кореляційна спектроскопія біологічних рідин у практичній охороні здоров'я : метод. рекомендації / Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн, Л. О. Носкін [та ін.]. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – 23 с.

10. Димитриев Д. А. Исследование показателей функционального состояния вегетативной нервной системы в разных психоэмоциональных условиях в зависимости от индекса массы тела / Д. А. Димитриев, Ю. Д. Карпенко, А. Д. Димитриев // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 11 (6). – С. 1329–1333.

11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease //

Kidney International. Supplement. – 2013. – Vol. 3. – Issue 1. – 150 p.

12. Буреєва Н. Н. Многомерний статистический анализ с использованием ППП "STATISTICA" : учеб.-метод. материал / Н. Н. Буреєва. – Н. Новгород : Изд-во НГУ им. Н. И. Лобачевского, 2007. – 112 с.

13. Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения / Е. П. Харченко // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 100–104.

REFERENCES

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7): 1281-357.

2. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) 2013; 311 (5): 507-520.

3. Kukes V.G., Andreyev D.A., Arkhipov V.V. *Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik* [Clinical pharmacology: textbook]. Moscow, GEOTAR-Media, 2015. 1024 p.

4. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepahin V.K., Petrov V.I. (eds.) *Klinicheskaya farmakologiya: natsionalnoye rukovodstvo* [Clinical pharmacology: national guide]. Moscow, GEOTER-Media, 2014. 976 p.

5. Zaporozhan V.N., Noskin L.A., Kresyun V.I. et al. *Faktori i mehanizmy sanogenezu: monografiya* [Factors and mechanisms of sanogenesis: monography]. Odessa, ONMedU, 2014, p. 217-334.

6. Bazhora Yu.I., Noskin L.A. *Lazernaya korrelyatsionnaya spektroskopiya v medicine: monografiya* [Laser correlation spectroscopy in the medicine: monography]. Odessa: Druk, 2002. 400 p.

7. Order of the Health Ministry of Ukraine from 24. 05. 2012 № 384 "On approval and implementation of medical documents on standardization of medical care in arterial hypertension". http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html



8. Standardized clinical protocol of medical care from 23.11.2011 № 816. "Ischemic heart disease: stable angina pectoris". http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111123_816.html.

9. Bazhora Yu.I., Kresyun V.Y., Noskin L.O. *Lazernaya korelyatsiynaya spektroskopiiya ridyn u praktichnyy ohoroni zdorov'ya: metodichni rekomendatsii* [Laser correlation spectroscopy in the practical health protection system: methodical recommendations]. Odessa. Odeskiy derzhavniy medychnyy universitet, 2003. 23 p.

10. Dimitriev D.A., Karpenko Yu.D., Dimitriev A.D. The study of the functional state of the autonomic nervous system in various psycho-emotional conditions, depending on the body mass index. *Fundamentalnye issledovaniya* 2012; 11 (6): 1329-1333.

11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013; 3: 1-150.

12. Bureyeva N.N. *Mnogomernyy statisticheskiy analiz s ispolzovaniem PPP "STATISTICA"*. *Uchebno-metodiche-*

skiy material [Multivariate statistical analysis using "STATISTICA". Teaching methodical material]. Nizhniy Novgorod. *Iz-vo Nizhegorodskogo gosudarstvenogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo*, 2007. 112 p.

13. Harchenko E.P. Arterial hypertension: expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015; 1 (87): 100-104.

Надійшла 17.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

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 616.5-022

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Т. М. Муратова,
О. Р. Пулик¹, В. В. Артьоменко

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕРПЕСВІРУС-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

УДК 616.5-022

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Т. М. Муратова, О. Р. Пулик¹, В. В. Артеменко
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕРПЕСВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРА-
ЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

В обзоре литературы представлен критический анализ результатов клинических исследований, посвященных влиянию вируса герпеса на развитие поражений нервной системы с акцентом на патофизиологические механизмы патологии центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Известны 8 разновидностей вируса герпеса, но лишь 6 из них, описанные авторами, вирулентны и вызывают повреждение нервной системы. Конкретизируются пути проникновения вируса в организм человека и возможности их диссеминации. Приводятся конкретные примеры неврологической симптоматики, индуцируемой вирусом герпеса. Выясняются герпесвирус-индуцируемые патофизиологические механизмы поражения нервной системы. Авторы пришли к выводу, что болевой синдром — один из ведущих клинических симптомов герпесвирусной инфекции, которая индуцирует процесс асептического воспаления в организме с последующим формированием патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем.

Ключевые слова: вирус герпеса, нервная система, поражение, боль, патологическая нейроиммунная дезинтеграция.

UDC 616.5-022

О. М. Stoyanov, R. S. Vastyanov, T. M. Muratova, A. R. Pulyk¹, V. V. Artyomenko
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM HERPES
VIRUS-ASSOCIATED LESION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ The Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

The literature review presented a critical analysis of clinical studies devoted to herpesvirus influence on the neural system lesions development focusing on the pathophysiological mechanisms of the central, peripheral and autonomic nervous system pathology. There are 8 types of the herpes virus but only 6 described herein can cause neural system damage. The ways of the virus penetration inside the body and their possible dissemination are specified. The exact specific herpesvirus-induced neurological symptoms are given. Pathophysiological mechanisms of herpesvirus induced neural system lesions were established by authors. The authors conclude that pain is one of the major clinical symptoms of herpes infection that induces aseptic inflammation in the organism followed by the formation of pathological dysintegration of neural and immune systems.

Key words: herpes virus, neural system, lesion, pain, pathologic neuroimmune dysintegration.

Антропогенна і соціальна ситуація, шкідливі чинники промислових виробництв спричиняють дезадаптацію, порушення імунорегуляції, розви-

ток імунodefіцитних станів, появу нових хвороб. Ці обставини багато в чому пов'язані з вірусними інфекціями, а серед них збільшується частка гер-

песвірусного зараження. Зважаючи на це, **метою** огляду даних сучасної наукової літератури є узагальнення існуючих уявлень щодо механізмів



розвитку уражень периферичної нервової системи (ПНС) під впливом герпесвірусів (ГВ).

Герпесвіруси — це ДНК-геномні внутрішньоклітинні паразити, що викликають одну з найбільш поширених інфекцій людини. Захворюваність на ГВ посідає друге місце серед усіх вірусних інфекцій. За останні 100 років зареєстровано понад 200 типів ГВ, із них близько 100 людських, у т. ч. 8 патогенних, що викликають тяжкі захворювання [1].

Серед 90 % заражених у популяції (серопозитивні реакції на наявний один або кілька типів ГВ) у 20 % випадків розвиваються тяжкі хронічні рецидивні ураження різних систем і органів, і в першу чергу, нервової системи, що призводить до інвалідності або смерті [2]. Такому розвитку подій сприяє характерна для ГВ реактивація з латентного стану на тлі перерахованих вище чинників, а також можливі ятрогенії, агресивне лікування різних захворювань, променева терапія, органне донорство, зниження імунорезистентності з віком і збільшення частки людей похилого віку в популяції, а також коморбідність ГВ-асоційованого захворювання у хворих з імунною патологією, онкологічними захворюваннями, ВІЛ-інфекцією [3–5].

Крім можливої реактивації, важливою особливістю масштабного поширення ГВ є здатність «вислизати» з-під імунного нагляду, а також низька імуногенність. Генералізації ГВ-інфекції сприяють подальший рецидив і хронізація процесу на тлі відсутності імунної відповіді та щодо нормальних вірусспецифічних реакцій [6].

Для ГВ характерні:

— *нейровірулентність* — здатність викликати захворювання нервової системи. При

ураженні нейронів відсутній контакт з клітинами імунної системи, які функціонують тільки в судинному руслі;

— *убіквітарність інфекції* з повсюдним поширенням серед людей і тварин;

— *пантропізм* практично до всіх органів і систем. За таких умов особливо виражена нейротропність;

— *персистування* з потенційною можливістю розмножуватися (реплікуватися) в інфікованих клітинах, і в першу чергу в нейронах;

— *латенція* — довічне неактивне збереження вірусу в змінній імунохімічній та структурній формі в нервових гангліях. Її потрібно відрізняти від хронічної інфекції та не слід плутати з клінічною латенцією під час інкубаційного періоду.

Непрямий вплив ГВ проявляється порушенням толерантності до аутоантигенів (так званої антигенної мімікрії) при комбінації ГВ з антигенами хазяїна, що призводить до знищення антитілами власних тканин (патогенез низки демієлінізуючих процесів ПНС, ЦНС, розсіяного склерозу, полінейропатій, церебрального атеросклерозу). Продукція аутоантитіл при активації В-лімфоцитів викликає розвиток багатьох аутоімунних захворювань. Пригнічення вірусом Т-супресорної ланки клітинного імунітету призводить до вірус-спричиненої імуносупресії з пригніченням вродженого імунітету.

Перші шість типів вірусу герпесу людини (ВГЛ) є особливо «тропними» до нервової системи з ураженням її різних структур і відділів.

Вірус герпесу людини 1 типу не перешкоджає зараженню іншими ГВ. Викликає ураження ЦНС і ПНС, інших систем і органів [1].

Вірус герпесу людини 2 типу (генітальний) уражає переважно репродуктивну сферу. Викликає неонатальні ушкодження, гострі демієлінізуючі нейропатії [2].

Вірус герпесу людини 4 типу — вірус Епштейна — Барр, що є однією з причин інфекційного мононуклеозу, ураження лімфатичної системи, ЦНС, ПНС, вегетативної нервової системи (ВНС), у т. ч. гіпоталамічного синдрому та лімфому ЦНС.

Вірус герпесу людини 5 типу — цитомегаловірус. Провокує розвиток демієлінізуючих захворювань, аутоімунних механізмів атеросклерозу, мононуклеозу.

Вірус герпесу людини 6 типу (6 А) — залучений до патогенезу розсіяного склерозу, синдрому хронічної втоми [7].

Вірус герпесу людини 7 типу є причиною міалгічного мієліту.

Окремо вирізняють ВГЛ 3 типу — *Varicella zoster virus*, який є етіологічним чинником двох клінічних форм захворювання — первинної інфекції (вітряна віспа), а при реактивації персистентної інфекції — оперізувальний герпес (ОГ). Захворюваність на ОГ становить щороку в середньому 2,2–3,4 випадка на 1000 населення. З віком цей показник збільшується і у пацієнтів після 65 років сягає 10,2 на 1000 населення [7]. Саме цей вірус вважається ймовірною причиною різноманітних уражень нервової системи, гострих і хронічних демієлінізуючих процесів ЦНС, ПНС та ВНС, а також «посідає» третє місце за частотою розвитку нейропатичного болю [8]. У латентному стані вірус локалізується в гангліях анімальної та вегетативної нервових систем [9].



1. Шляхи проникнення і розповсюдження герпесвірусу

Проникнення ГВ усередину організму людини відбувається різними шляхами.

Ольфакторний шлях може бути прямим — крізь гратчасту пластинку до оболонок мозку, а також шляхом зараження периферичних і ендоневральних клітин ольфакторних волокон (паренхіматозних клітин периферичних шляхів).

Аксональне розповсюдження ГВ здійснюється повільним аксональним транспортом зі швидкістю 1–5 мм на добу. Аналогічні швидкості зареєстровані в дендритах. При цьому діаметр волокон не має певного значення. Деякі ВГ первинно можуть накопичуватися в лімфатичній тканині та слизових оболонках з подальшим аксональним транспортуванням. Розповсюдження нейротропних вірусів у організмі може мати ретро- або антероградний характер і відбуватиметься по аферентних та еферентних волокнах. Крім цього, ГВ можуть використовувати більш ефективний швидкий аксональний транспорт, який має відносно постійну швидкість — 410 мм на добу [10; 11].

По ендоневральних шляхах — між периневрієм і навколишньою сполучною тканиною. Рідина, яка знаходиться усередині (подібно спинномозковій), у відповідь на інвазію ВГ створює умови для розвитку внутрішньостовбурової гіпертензії з розвитком больового синдрому. В ендоневральних клітинах підшкірних нервів ВГ виявляється через добу після зараження [12; 13].

Можливе розповсюдження ГВ шляхом розмноження в *мієліновій оболонці*, а саме в яд-

рах шванівських клітин. У деяких випадках у них виявляються окремі включення (за типом тілець Бабеша — Негрі) [12; 13].

Вірус герпесу може проникати до *слизових оболонок*. При повітряно-крапельному зараженні він нагромаджується у слизовому шарі дихальних шляхів і розповсюджується по лімфатичних судинах у периферичні лімфовузли з можливістю вірусемії.

За умов первинного *крізь-дермального* проникнення вірус у подальшому розповсюджується в організмі лімфатичними шляхами, а потім нагромаджується в міжхребцевих вузлах і задніх корінцях спинного мозку.

Гематогенний шлях розповсюдження ГВ можливий унаслідок вираженого еритропізму, а також нагромадження в лейкоцитах і взаємодії з тромбоцитами.

Трансплацентарний (гематогенний) шлях зараження зумовлює проникнення ВГ до плода.

Інтранатальний шлях інфікування — зараження плода під час пологів шляхом аспірації або заковтування вмісту пологових шляхів матері.

Указані вище варіанти розповсюдження ГВ практично всіма відомими шляхами передачі дозволили Європейському регіональному бюро ВОЗ включити герпесвірусні інфекції в групу захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології XXI ст. [14–17].

Виражений больовий синдром та соматогенії з розвитком патологічної нейрон-імунної дезінтеграції є характерною особливістю клінічних проявів рецидивної ГВ інфекції. Залучення всіх рівнів організації ВНС до патогенезу ВГ-індукованих уражень нервової

системи спричиняють розлади функціонування внутрішніх органів [18], що є додатковим кроком до розвитку синдрому поліорганної недостатності.

2. Патофізіологічні механізми ушкодження нервової системи при оперізуючому герпесі

При патоморфологічному дослідженні в уражених ОГ гангліях виявляються крововиливи, набряк і множинні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати з розповсюдженням запалення сенсорними провідниками на оболонки мозку в ділянці входу заднього корінця в спинний мозок [19; 20].

Запалення ендоневрія проявляється набуханням судин, інтра- і периваскулярних просторів, «спучуванням» волокон з подальшою сегментарною демієлінізацією, ураженням нейронів і глії, що порушує міжнейрональні зв'язки. Нейротоксична дія ГВ проявляється зниженням активності метаболічних процесів (гліколізу, окисного фосфорилування, ферментативної активності циклу Кребса), синтезу клітинної ДНК. Прискорюються процеси апоптозу, формується хронічний запальний процес [21; 22].

Патогенез герпесвірус-індукованого ураження нервової системи є ланцюговим процесом, кожний елемент якого має окремий термін, залежний від ступеня інвазивності вірусу, реактивності організму, ступеня вираженості патологічної дисфункції внутрішніх органів тощо.

При реактивації вірусу розвивається гостра запальна реакція з проявами гострої герпетичної невралгії, до перебігу якої залучені аллогени, які масово вивільнюються при цьому, а також виражена сенситизація рецепторів [23; 24]. Сенситизація нейронів, у свою



чергу, спричиняє деаферентаційний біль за участі спинно-таламичного та таламокортикального шляхів [7; 25–28]. Асоційоване з ОГ ушкодження нервових волокон може призводити до виникнення спонтанної ектопічної активності в місці ураження аксонів або в інших ділянках нервових провідників [29].

Ураження товстих мієлінованих волокон призводить до стимуляції безлічі тонких слабомієлінованих провідників і порушення модуляції сигналу відповідно до теорії «зворотного контролю» [30]. За таких умов системи розпізнавання больових і температурних стимулів стають чутливими до незначних механічних подразників, викликаючи виражений біль — алодинію [7; 31].

Ушкодження центральних відділів соматосенсорної системи порушує рівновагу між ноцицептивною і антиноцицептивною регуляцією з розвитком центральної сенситизації та вираженого нейропатичного болю [32–34]. При цьому больовий поріг знижується внаслідок подальшого вивільнення алгогенів, розвивається дезадаптація щодо стресу, який виникає, зменшується вивільнення опіоїдних пептидів тощо. Все це сприяє порушенню контрольних регуляторних механізмів і мінімалізує можливість адекватної відповіді на біль сегментарного і надсегментарного рівнів з урахуванням гуморальної ланки, до якої залучені моноамін-, ГАМК-ергічні та опіоїдні механізми. Слід враховувати, що при цьому зміна надсегментарної обробки і контролю патологічної аферентації, крім центрального посилення болю, підключає емоційно-когнітивну оцінку подразнення з розвитком «соматоформних розладів».

Перебіг патологічного процесу сприяє поступовій активації антисистемних механізмів [35]. Так, характерні для ОГ свербіж і больова аферентація вмикають механізми антиноцицептивної системи з вивільненням серотоніну, який додатково підсилює відчуття свербіння і знижує поріг його сприйняття, створюючи «хибне коло». Отже, порушується вся послідовність фізіологічних ноцицептивних процесів, а саме *трансдукції* — перетворення подразнення в нервовий імпульс, *трансмисії* — подальшої передачі інформації по нервових провідниках, *модуляції* больових реакцій, *перцепції* як фінального процесу створення суб'єктивного відчуття, що сприймається як біль.

Можливі розлади руху при розвитку больового відчуття мають корінцевий характер: ураження задніх корінців супроводжується патологічними проявами з боку відповідних передніх корінців. Синаптичні контакти, які утворюються за патологічних умов, активізують мотонейрони, при цьому не виключається безпосередній вплив на них медіаторів запалення з реалізацією сенсомоторних рефлексів. Залучення до процесу нейронів бічних рогів спинного мозку, які безпосередньо впливають на мотонейрони, формує порушення програми цілеспрямованих рухів тощо.

Слід окремо виділити постзостерну невралгію, яка розвивається при морфологічному ушкодженні сенсорних нейронів. У патогенезі цього процесу виокремлюють стимуляцію постгерпетичної деполяризації з активацією NMDA-рецепторів. Руйнування при цьому фізіологічної блокади Mg^{2+} -каналів призводить до припливу Ca^{2+} до нейронів з розвитком

первинної та вторинної гіпералгезії та алодинії. За таких умов частіше виявляють механічну динамічну алодинію, холодову і теплову гіпералгезію [36].

3. Ушкодження вегетативної системи

Герпесвірус-індуковані ураження центральної та периферичної нервових систем при прогресуванні захворювання переходять і на ВНС, патологія якої проявляється вірусними вегетативними гангліоневритами, у т. ч. вегетативних утворень у структурі черепних нервів.

При залученні до патологічного процесу *зірчастого вузла* розвивається псевдостенокардичний синдром, при якому зазвичай ушкоджуються кілька симпатичних гангліїв, міжгангліонарні та комісуральні волокна. При цьому додатково до кардіалгій та інших больових синдромів реєструються порушення чутливості, вазомоторні й секреторні розлади у відповідних сегментарних шкірних ділянках, включаючи відповідні проєкції руки. Характерними є також трофічні зміни. Алгічні феномени не мають чіткої локалізації — вони відчуються в дермі, глибоких тканинах з парестезіями, сенестопатіями з вираженим емоційним супроводом.

При ушкодженні *верхньо-шийного вузла* прозопалгії не відповідають корінцевому та сегментарному типам порушення чутливості. Залучення до патологічного процесу шийних вегетативних вузлів виявляється синдромами Бернара — Горнера (С. Bernard, J. F. Horner, триада симптомів — міоз, птоз та енофтальм), Пурфюрю Пті (Francois Pourfur du Petit, поєднання однобічного мідріазу, екзофтальму зі звужен-



ням судин хоріоїдеї та сітківки ока), Ейді (J. W. Adie, однобічний мідріаз), Аргайла Робертсона (D. Argyll Robertson, відсутність або зниження прямої і співдружньої реакції зіниць на світло зі збереженням її на конвергенцію і акомодацию), гіппус зіниці (напади ритмічних звужень і розширень зіниці, що тривають кілька секунд), анізопсія. У клінічних станах хворих спостерігається розвиток різних іррадіюючих вегеталгій аж до геміалгій.

Герпесвірус-індуковані ураження *Гассерового* (тригемінального) *вузла* відбуваються з переважним ушкодженням першої, рідше другої та третьої гілок трійчастого нерва і вираженими вегеталгіями.

При ураженнях ГВ *крилопіднебінного вузла* розвивається один із найчастіших синдромів Сладера при ГВ гангліонітах (гангліоніт крилопіднебінного вузла) з характерною локалізацією вегеталгій та іррадіацією в потилицю, шию, однойменну половину тіла внаслідок великої кількості зв'язків з черепними нервами, шийними гангліями симпатичного стовбура, периваскулярними сплетеннями тощо.

За умов герпетичного ураження *колінчастого вузла* розвивається синдром Рамсея Ханта (Ramsay Hunt) у вигляді пароксизмальних вегеталгій у привушній і нижньощелепній ділянках з широкою іррадіацією, а також герпетичні висипання в зовнішньому слуховому проході. При цьому до патологічного процесу залучені V, VII та VIII черепні нерви, які цілком детермінують вираженість клінічних проявів [37].

Задній шийний симпатичний синдром (шийна мігрень) — напади переважно одностороннього вегетативного болю в ділянці потилиці, шиї з широ-

кою іррадіацією. Можливе запаморочення, слухові та зорові розлади, шум у вухах, елементи синдрому Горнера, вегетативно-трофічні зміни.

При герпетичному ураженні *носовійково* (циліарного) *вузла* розвивається синдром Чарліна з пароксизмальними алгіями в ділянці зіниці, відповідної половини носа, слезотечею, ринореєю і герпетичними висипаннями в ділянці ураження.

Нижньошийна і верхньогрудна локалізація герпетичного ураження клінічно проявляється синдромом Стейнброекера (комплексний регіонарний больовий синдром), який супроводжується явищами каузалгії, чутливими (гіпестезія, гіперпатія, алодинія), вегетативними (набряк, синюшність або почервоніння шкіри, порушення потовиділення) та трофічними змінами шкіри, її дериватів, остеопорозом верхньої кінцівки [38]. Виділяють розповсюджений (Стейнброекера), рідше проксимальний шийно-плечовий варіанти, а також дистальний (Зудека — Турнера) синдроми.

Груднопоперекова локалізація ГВ ураження — за таких умов клінічна картина імітує таку з низкою захворювань внутрішніх органів (панкреатит, холецистит, ниркова коліка, апендицит). Можливе ураження *сонячного сплетення* з розвитком клінічної картини *соллярного синдрому*. Поперекова локалізація ураження оперізувальним та генітальним герпесом проявляється тазовими гангліонітами, гангліоневритами в поєднанні з клінікою сальпінгофоритів, ендометритів, циститів та іншої патології органів малого таза [39].

Трапляється герпетична *радикуломієлопатія* — ураження спинномозкових нервів та їх корінців. Найчастіше уражаються

корінці поперекового і крижового відділів, рідше — шийні та грудні [40; 41]. Нерідко до патологічного процесу залучаються центральні вегетативні утворення з розвитком гіпоталамічного синдрому.

Таким чином, ГВ-інфекція залучає до опосередкування патологічного процесу всі рівні організації нервової системи, з клінічним результатом у вигляді всіх відомих типів болю або їх комбінації. Розвиток асептичного запального процесу із бурхливим вивільненням цитокінів і факторів росту, патологічна дезінтеграція нервової та імунної системи, дисбаланс системно-антисистемних регуляторних механізмів, формування синаптичних порушень разом із нейромедіаторними розладами — все це складові ланки патофізіологічних механізмів герпетичного ураження нервової системи. Вважаємо провідним аспектом ВГ-індукованого ураження нервової системи залучення до патологічного процесу її вегетативної системи, що, на нашу думку, є провідним патогенетичним механізмом у численних клінічних проявах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Murray P. R. Medical Microbiology / P. R. Murray, K. S. Rosenthal, M. A. Pfaller. — 5th ed. — Philadelphia, PA : Elsevier Mosby, 2005. — P. 357–361.
2. Казмирчук В. Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Український медичний часопис. — 2012. — № 5 (91). — С. 94–106.
3. HZV-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии / Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов, А. А. Литвин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2009. — № 1. — С. 16–20.
4. Скрипкин Ю. К. Профилактика развития постгерпетической неврал-



- гии у больных опоясывающим герпесом / Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – Т. 20, № 1. – С. 71–73.
5. *Malkin J. E.* Herpes simplex virus: Who should be tested? / J. E. Malkin // *Herpes*. – 2002. – Vol. 9, N 2. – P. 31.
6. *Brauer F.* Oscillations in a patchy environment disease model / F. Brauer, P. van den Driessche, L. Wang // *Math. Biosci.* – 2008. – Vol. 215, N 1. – P. 1–10.
7. *Міхеєв О. Г.* Оперізувальний герпес та постгерпетична невралгія: мета лікування та раціональна фармакотерапія / О. Г. Міхеєв // *Ліки України*. – 2014. – № 2. – С. 55–59.
8. *Волкова Л. И.* Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика / Л. И. Волкова // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2007. – № 2. – С. 76–79.
9. *Филатова Е. Г.* Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль / Е. Г. Филатова // *Лечащий врач*. – 2011. – № 5. – С. 24–27.
10. *Современная терапия герпес-вирусных инфекций* / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова. – СПб. ; М. : ООО «Тактик-Студио», 2004. – 167 с.
11. *Дьяченко П. А.* Как вирусу простого герпеса удастся пожизненно персистировать в организме хозяина? / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. – 2011. – № 1. – С. 8–12.
12. *Wright E. J.* Pathogenesis and diagnosis of viral infections of the nervous system / E. J. Wright, B. J. Brew, S. L. Wesselingh // *Neurol. Clin.* – 2008. – Vol. 26, N 3. – P. 617–633.
13. *Стоянов А. Н.* Патофизиологические механизмы боли. Нейровегетативные особенности / А. Н. Стоянов. – К., 2015. – 72 с.
14. *Маркелова Е. В.* Современные представления о процессах латенции и реактивации вирусов герпеса 1 типа / Е. В. Маркелова, А. В. Сайбель, А. С. Красницкая // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12, Ч. 2. – С. 418–425.
15. *Викулов Г. Х.* Герпетические инфекции у человека: настоящее и будущее / Г. Х. Викулов, А. Е. Шульженко, Т. В. Тутушкина // *Трудный пациент*. – 2003. – № 1 (4). – С. 6–15.
16. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 670 с.
17. *Актуальные проблемы герпес-вирусных инфекций* / Д. К. Львов, И. Ф. Баринский, М. М. Гараев, Л. М. Алимбарова. – М., 2004. – 121 с.
18. *Обухова О. О.* Патогенетические особенности воспаления и методы его коррекции при ремиссии и обострении хронической герпетической инфекции : дис ... д-ра мед. наук / О. О. Обухова. – Новосибирск, 2009. – 319 с.
19. *Игонина И. А.* Комплексное лечение герпетических поражений нервной системы / И. А. Игонина, О. В. Колоколов, А. Л. Бакулев // *РМЖ*. – 2013, № 30. – С. 11–16.
20. *Сучасна діагностика і лікування в неврології і психіатрії* / за ред. Т. С. Міщенко, В. С. Підкоритова. – К : Доктор-Медіа, 2008. – 624 с.
21. *Цинзерлинг В. А.* Простой герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления) / В. А. Цинзерлинг. – Л : ЛПМИ, 1998. – С. 15–32.
22. *Лебедюк М. Н.* Герпетическое поражение нервной системы / М. Н. Лебедюк, М. Э. Запольский, Ю. И. Горанский // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2011. – № 2 (41). – С. 92–97.
23. *Varicella* oster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitizaion that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs / E. M. Garry, A. Delaney, H. A. Anderson [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 118. – P. 97–111.
24. *Oaklander A. L.* The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain*. – 2001. – Vol. 92. – P. 139–145.
25. *Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster* / B. F Yung, R. W. Johnson, D. R. Griffin, R. H. Dworkin // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1545–1551.
26. *Jonson R. W.* Zoster-associated pain: what is know, who is at risk and how can it be managed? / R. W. Jonson // *Herpes*. – 2001. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 31–34.
27. *Tal M.* Extra territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodonia in the territory of an uninjured nerve / M. Tal, G. J. Bennett // *Pain*. – 1994. – Vol. 57. – P. 375–382.
28. *Oaklander A. L.* The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain*. – 2001. – Vol. 92. – P. 139–145.
29. *Баринов А. Н.* Нейропатическая боль при поражении структур периферической нервной системы: возможности патогенетической терапии / А. Н. Баринов // *Здоровье Украины*. – 2011. – № 2. – С. 41–42.
30. *Баринов А. Н.* Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы / А. Н. Баринов // *Врач*. – 2012. – № 9. – С. 17–23.
31. *Landerholm A. H.* Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain / A. H. Landerholm, P. T. Hansson // *Eur. J. Pain*. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 498–503.
32. *Cutaneous innervation density in allodynic from of postherpetic neuralgia* / M. C. Rowbotham, G. Yosipovitch, M. K. Connoly [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 1996. – N 3. – P. 205–214.
33. *Rowbotham M. C.* The relationship of pan, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia / M. C. Rowbotham, H. L. Fields // *Brain*. – 1996. – Vol. 119, N 2. – P. 347–354.
34. *Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina 11 of dorsal horn after peripheral nerve injury* / J. Scholz, D. C. Broom, D. H. Youn [et al.] // *J Neurosci*. 2005. – Vol. 25, N 32. – P. 7317–7323.
35. *Крыжановский Г. Н.* Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский // *Дизрегуляционная патология нервной системы* / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 19–192.
36. *Матюшко М. Г.* Особливості клінічного перебігу оперізувального герпесу та після герпетичної невралгії у хворих різного віку / М. Г. Матюшко // *Український неврологічний журнал*. – 2011. – № 1. – С. 56–60.
37. *Thakur R.* Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach / R. Thakur, A. G. Philip // *J. Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 61, Suppl. 9. – P. 9–15.
38. *Максимова М. Ю.* Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом / М. Ю. Максимова, Н. А. Синева, Н. П. Водопьянов // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 11. – С. 93–99.



39. Сорокин Ю. Н. Герпетическое поражение периферической нервной системы. Лекция (первое сообщение) Общее представление и клинические проявления // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 148–154.

40. Мавров Г. И. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2013. – № 2 (49). – С. 17–22.

41. Мавров Г. И. Влияние вирусов герпеса на развитие патологии нервной системы. Обзор литературы и собственные наблюдения / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 5 (49). – С. 78–84.

REFERENCES

1. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. (eds.) Medical Microbiology. 5th ed. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2005: 357-361.

2. Kazimirchuk V.Ye., Maltsev D.V. Recommendations as for treatment of herpes viral infections. *Ukr. Med. Chasopys* 2012; 5 (91): 94-106

3. Skripkin Yu.K., Matushevskaya Ye.V., Negmatov B.I., Litvin A.A. HZV-infection: treatment and prophylaxis of postherpetic neuralgia. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii, meditsinskoj kosmetologii* 2009; 1: 16-20.

4. Skripkin Yu.K., Matushevskaya Ye.V., Negmatov B.I. Prophylaxis of development of postherpetic neuralgia in patients suffering from zoster. *Postgraduate Med. Education Bull* 2009; 20 (1): 71-73.

5. Malkin J.E. Herpes simplex virus: Who should be tested? *Herpes* 2002; 9 (2): 31.

6. Brauer F., van den Driessche F., Wang L. Oscillations in a patchy environment disease model. *Math. Biosci.* 2008; 215 (1): 1-10.

7. Mikheyev O.G. Zoster and postherpetic neuralgia: purpose of treatment and rational drug therapy. *Liky Ukrainy* 2014; 2: 55-59.

8. Volkova L.I. Post-herpetic neuralgia: clinical course, treatment, prevention. *J. Neurol. Psychiatr.* 2007; 2: 76-79.

9. Filatova Ye.G. Zoster and zoster-associated pain. *Lechashchiy vrach* 2011; 5: 24-27.

10. Isakov V.A., Selkov S.A., Moshetova L.K., Chernakova G.M. *Sovremennaya terapiya herpesvirusnykh infektsiy* [Modern therapy of herpes-virus infections] St. Pts, Moscow, OOO "Taktik-studio", 2004, 167 p.

11. D'yachenko P.A. D'yachenko A.G. How can herpes virus persist in the host's organism during the life period? *Visnyk SumGU. Seriya Meditsina* 2011; 1: 8-12.

12. Wright E.J., Brew B.J., Weseligh S.L. Pathogenesis and diagnosis of viral infections of the nervous system. *Neurol. Clin.* 2008; 26, N 3: 617-633.

13. Stoyanov A.N. *Patofiziologicheskie mekhanizmy boli. Neyrovegetativnyie osobennosti* [The pathophysiological mechanisms of pain. neurovegetative features]. Kiev, 2015. 72 p.

14. Markelova Ye.V., Saybel A.V., Krasnitskaya A.S. Modern views about latency and reactivation of 1st type herpes virus. *Fund. Issledovaniya* 2012; 12, P. 2: 418-425.

15. Vikulov G.Kh., Shulzhenko A.Ye., Tutushkina T.V. Herpes viral infection of human: present and future. *Trudnyy patsient* 2003; 1 (4): 6-15.

16. Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnyie infektsii cheloveka* [Human herpesvirus infections]. SPb, Spets.Lit., 2013. 670 p.

17. Lvov D.K., Barinsky I.F., Garaev M.M., Alimbarova L.M. *Aktualnyie problemy herpesvirusnykh infektsiy* [Actual Problems of Herpesvirus Infections] Moscow, 2004, 121 p.

18. Obukhova O.O. *Patogeneticheskie osobennosti vospaleniya i metody ego korrektsii pri remissii i obostrenii khronicheskoy gerpeticheskoy infektsii* [Pathogenic peculiarities of inflammation and correction methods in remission and exacerbation of chronic herpes infection]. MD Thesis. Novosibirsk, 2009, 319 p.

19. Igonina I.A., Kolokolov O.V., Bakulev A.L. Comprehensive treatment of herpetic lesions of the nervous system. *RMZh.* 2013; 30: 11-16.

20. Mishchenko T.S., Pidkorytova V.S. *Suchasna diagnostika i likuvannya v nevrologiyi i psikhiiatriyi* [Current diagnosis and treatment in psychiatry and neurology]. Kiev: «Doctor-Media», 2008, 624 p.

21. Tsinzerling V. A. *Prostoy herpes (etiologiya, diagnostika, kliniko-anatomicheskie proyavleniya)* [Herpes simplex (etiology, diagnosis, clinical and

anatomical manifestations)] Leningrad, LPMI, 1998: 15-32.

22. Lebedyuk M.N., Zapolsky M.E., Goransky Yu.I. Herpetic damage of the nervous system. *Ukr. zhurnal. dermatol., venerol., kosmetologii* 2011; 2 (41): 92-97.

23. Garry E.M., Delaney A., Anderson H.A. et al. *Varicella oster virus* induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitization that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs. *Pain* 2005; 118: 97-111.

24. Oaklander A.L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001; 92: 139-145.

25. Yung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-1551.

26. Jonson R.W. Zoster-associated pain: what is know, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 2001; 14, Suppl. 2: 31-34.

27. Tal M., Bennett G.J. Extra territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodonia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57: 375-382.

28. Oaklander A.L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001; 92: 139-145.

29. Barinov A.N. Neuropathic pain with damage of structures of peripheral neural system: possibilities of pathogenetic therapy. *Zdorovye Ukrainy* 2011; 2: 41-42.

30. Barinov A.N. Neuropathic pain: clinic recommendations and algorithms. *Vrach* 2012; 9: 17-23.

31. Landerholm A.H., Hansson P.T. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain. *Eur. J. Pain* 2011; 15 (5): 498-503.

32. Rowbotham M.C., Yosipovitch G., Connolly M.K. et al. Cutaneous innervation density in allodynic from of postherpetic neuralgia. *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 205-214.

33. Rowbotham M.C., Fields H.L. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996; 119 (2): 347-354.

34. Scholz J., Broom D.C., Youn D.H. et al. Blocking caspase activity



prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina 11 of dorsal horn after peripheral nerve injury. *J. Neurosci.* 2005; 25 (32): 7317-7323.

35. Kryzhanovsky G.N.; Gusev Ye.I., Kryzhanovsky G.N. (eds.) *Fundamentalnyie mehanizmy i obschie zakonomernosti dizregulyatsionnoy patologii nervnoy sistemy. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy* [Neural System Dysregulative Pathology]. Moscow, OOO "Med. Inform. Agentstvo, 2009, p. 19-192.

36. Matyushko M.G. Peculiarities of clinical course of zoster and after her-

petic neuralgia in patients of different age. *Ukr. Nevrol. Zhurnal* 2011; 1: 56-60.

37. Thakur R., Philip A.G. Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. *J. Fam. Pract* 2012; 61, Suppl. 9: 9-15.

38. Maksimova M.Yu., Sineva N.A., Vodopyanov N.P. Neuralgia (neuropathy) caused by zoster. *Terap. Arkhiv* 2014; 11: 93-99.

39. Sorokin Yu.N. Herpetic injury of peripheral nervous system. Lecture (the first report). General notion and clinical signs. *Mezhdunar. neurolog. zhurnal* 2015; 1: 148-154.

40. Mavrov G.I., Zapolsky M.E. Epidemiology of herpetic infection and herpes-associated diseases. *Ukr. zhur. dermatol., venerol., kosmetol.* 2013; 2 (49): 17-22.

41. Mavrov G. I., Zapolsky M.E. Influence of herpes viruses on development of nervous system pathology. Review of the literature data and own observations. *Mezhdunar. neurolog. zhurnal.* 2013; 5 (49): 78-84.

Надійшла 18.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан





УДК 61(477.74-25)(091)

С. В. Лінніков

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТА СТАНОВЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ЄВРЕЙСЬКОЇ ЛІКАРНІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 61(477.74-25)(091)

С. В. Линников

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОДЕССКОЙ ЕВРЕЙСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье рассматривается история становления и развития Еврейской больницы в Одессе. Отмечены основные этапы с момента ее организации в 1802 г. — это была больница на 6 коек. В 1864 г. был открыт новый лечебный корпус на 5 палат, а в 1900 г. развернулось масштабное строительство новых зданий. Сегодня Еврейская больница — одно из самых больших лечебных учреждений города.

Ключевые слова: Одесса, история медицины, Еврейская больница.

UDC 61(477.74-25)(091)

S. V. Linnikov

THE HISTORY OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF THE ODESSA JEWISH HOSPITAL

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article discusses the history of formation and development of medicine in Odessa for hundred years since its foundation. Basic stages were highlighted since the moment of its organization in 1802 — it was a hospital for 6 beds. In 1864 a new clinical building for 5 rooms was opened, and in 1900 a great building was organized. Today the Jewish hospital is one of the greatest hospitals of the city.

Key words: Odessa, history of medicine, the Jewish hospital.

Історія єврейського населення Одеси починається ще до появи самого міста. Згідно з історичними джерелами, євреї жили в турецькій фортеці Хаджибей. Під час російсько-турецької війни багато з них покинули Хаджибей, і коли в 1792 р. війська під керівництвом генерала Йосипа де Рібаса взяли штурмом фортецю, у ній знаходилося всього 6 євреїв. Указом російської імператриці Катерини II на цій території був заснований військовий і торговий порт, названий Оде-сою [1; 3; 4]. Уряд Катерини II був украй зацікавлений у якнайшвидшому заселенні при-

єднаного до імперії Північного Причорномор'я, і в Петербурзі зародилася ідея переселити в ці краї величезні маси євреїв, які здавна проживали в Польщі та в результаті її розділів перейшли в російське підданство. На нових землях надавалися значні пільги, тимчасом як на місцях старого проживання євреїв обкладали підвищеним податком. Тому нові імперські піддані у великих кількостях почали переселятися на південь, який був включений в сумнозвісну «межу єврейської осілості» (райони імперії, де дозволялося проживати євреям). Цими фактора-

ми і пояснюється швидке зростання єврейського населення нового чорноморського порту. Згідно з першим переписом населення, проведеним де Рібасом у 1795 р., в Одесі серед жителів-міщан значилося 213 українців, 224 греки і 240 євреїв, 106 росіян [4].

У перші ж роки свого існування єврейська громада міста почала створювати установи, необхідні для повноцінного єврейського життя. Спочатку при Одеській громаді з'явилося товариство відвідування хворих — «Бікурім холім» і єврейське похоронне братство, великий внесок у діяльність



якого зробив Осип Пастернак, прадід Нобелівського лауреата з літератури Бориса Пастернака. Товариство «Бікурім холім» розширювало свою діяльність, що привело до створення в 1802 р. в Одесі першої єврейської лікарні на 6 ліжок. У ці ж роки створюється Хекдеш — поєднання притулку для бідних та будинку престарілих. Це була скромна одноповерхова будівля на краю Молдаванки за адресою: Старопортофранківська, 4. Багато разів Хекдеш був перебудований, завдяки чому у 1900 р. став найкращою установою такого типу у Одесі. Хекдеш був розрахований на 60 людей, яким безкоштовно забезпечувався повний пансіон [2].

Природно, така широка діяльність потребувала значних грошових витрат. Бюджет формувався за рахунок банківських відсотків на недоторканий капітал у 52 тис. руб., сум корбокового збору (податок на кошерні м'ясні продукти), меншою мірою — за рахунок міського доходу, оплати за лікування і ліки. В Єврейську лікарню надходили і великі пожертвування.

Такі дані значаться у звіті Єврейської лікарні за 1832 р.: із коштів корбокового збору надійшло 8398 руб., від міської думи — 832 руб., від продажу медикаментів з аптеки лікарні — 240 руб., від товариства «Бікурім холім» — 500 руб., разом 9970 руб. Крім того, меценатам дозволялося організувати власні постійно діючі ліжко-місця і навіть палати, які вони могли іменувати на свій розсуд, для цього необхідно було зробити одноразову пожертву в недоторканий фонд, яка б приносила щорічний процентний прибуток у розмірі 120 руб. на рік. Таким чином, гарантувалося функціо-

нування такого ліжка на багато років вперед без додаткових витрат [4].

У 1829 р. єврейська громада купує нову невелику будівлю, і лікарня починає функціонувати на Молдаванці. У 1864 р. відкривається новий лікарняний корпус, який сьогодні функціонує як головний. У новій просторій будівлі лікарні облаштовується 5 палат: 3 палати «звичайних хвороб», в яких перебували пацієнти як терапевтичного, так і хірургічного профілю, 2 палати венеричних хвороб. Кількість місць у лікарні становить 75 — 36 чоловічих і 39 жіночих, кількість пацієнтів, що пройшли лікування, досягає 500 на рік.

У 1900 р. розгорнулося масштабне будівництво нових корпусів. За короткий термін були споруджені отоларингічне, нейрохірургічне, дитяче, приймальне відділення, хірургічний павільйон, адміністративний корпус, прозектура, господарський корпус. Лікарняні корпуси були побудовані на кошти єврейського кагалу. Архітектором частини лікарняних корпусів став талановитий архітектор Адольф Мінкус, видатними роботами якого також є корпуси селекційного інституту, Бродська синагога, готель Брістоль, а також перший висотний житловий будинок Європи — «Хмарочос Гінзбурга» у Києві.

Управлялася лікарня двома попечителями з євреїв, які обиралися кагалом на 3 роки і затверджувалися генерал-губернатором. Попечителі грошей за працю не отримували, а навпаки витрачали власні гроші на оновлення лікарні. Так, один з попечителів лікарні Соломон Пуріц у 1908 р. закупив рентген-апарат і технологію виготовлення рентгенівських плівок, завдяки чому Єв-

рейська лікарня стала однією з перших у світі, де почали використовувати цей метод дослідження.

Штат лікарні складався з 27 лікарів, кількох інтернів, аптекаря і 2 учнів аптекаря, фельдшерів і учнів фельдшерів, лаборанта і його учнів, 50 палатних служителів, цирульника, кухарки і двірника. Оклад лікаря дорівнював 600 руб. на рік. Середня зарплата в імперії на той час становила близько 120 руб. на рік.

Лікарня надавала медичну допомогу євреям й одеситам інших національностей, а за наявності вільних місць обслуговувала іногородніх пацієнтів. Плата за лікування в лікарні стягувалася тільки з іногородніх по 3,50 руб. одноразово при надходженні до лікарні. Одеські ж євреї від такої плати зовсім звільнялися. У лікарні також надавали лікарські консультації та давали ліки незалежним хворим, які не потребували стаціонарної допомоги і лікувалися вдома. Пацієнти в лікарні перебували на повному утриманні, яке включало харчування, ліки, лікарняний одяг і білизну [5].

Життя лікарні було найтіснішим чином пов'язане з усіма перипетіями єврейської громади Одеси. Коли місто потряс погром 1905 р., величезний двір Єврейської лікарні перетворився на наметовий табір безлічі сімей, чиї квартири були знищені погромниками (тоді близько 50 тис. людей позбулися даху і були викинуті на вулицю). Потерпілі отримали тут безкоштовну медичну допомогу та харчування за рахунок коштів спеціально сформованого одеською єврейською громадою Комітету допомоги потерпілим від погрому.

Після революції 1917 р. єврейське населення міста за-



знало кілька хвиль гонінь. Не кращі часи настали і для Єврейської лікарні. Недоторканий капітал єврейського кагалу був націоналізований, тим самим лікарню було позбавлено джерел фінансування. З часом і сама лікарня була націоналізована і перейменована в «радянську народну лікарню». За перейменуванням прийшла і реконструкція. Показане завдання збільшити ліжковий фонд було розв'язано доволі невміло. Лікарняні корпуси були поспіхом перебудовані, під палати було переобладнано приміщення, для цього не призначені, а в існуючих палатах розмістили набагато більшу кількість ліжок, ніж це було заплановано при спорудженні корпусів.

Відродження лікарні настає в 1973 р., коли на базі лікувальної установи створюється

лікарня швидкої допомоги, яка функціонує і до наших днів вже під офіційною назвою — міська клінічна лікарня № 1. Незважаючи на минулі 186 років, легендарна Єврейська лікарня залишається однією з найбільших у місті та продовжує служити на благо одеситів.

У роботі використано матеріали з фондів Одеського обласного архіву, Одеської національної наукової бібліотеки, Єврейського музею Одеси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алданов М. Дюк Эммануил Осипович де Ришелье: очерк / М. Алданов. — Париж. — 1929.

2. Лернер О. М. Евреи в Новороссийском крае: исторические очерки / О. М. Лернер. — Одесса, 1901. — С. 51–58.

3. Маркевич А. И. Город Качибей или Гаджибей — предшественник Одессы / А. И. Маркевич // Записки Одесского общества истории и древ-

ностей. — Одесса, 1894. — Т. XVII. — С. 65–89.

4. Скальский А. А. Первое тридцатилетие истории города Одессы / А. И. Скальский. — Одесса : Городская типография, 1837. — С. 45–68.

5. Пуриц С. Ф. Устав Одесской Еврейской больницы / С. Ф. Пуриц. — Одесса, 1891. С. 2–15.

REFERENCES

1. Aldanov M. Duke Emmanuel de Richelieu. Studyo. Paris 1929, p. 13-35.

2. Lerner O.M. Jewish in Novorossiyskiy region. Historical study. 1901; p. 51-58.

3. Markevich A.I. City of Kachibey or Gadhibey — precursor of Odessa. Notes of Odessa society of history and antiquity. Odessa, 1894; XVII, p. 65-89.

4. Skalsky A.A. First thirty years of Odessa history. Odessa, Gorodskaya tipografiya. 1837, p. 45–68.

5. Purits S.F. Statute of Jewish Hospital. Odessa, 1891, p. 2-15.

Надійшла 19.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. А. І. Даниленко

*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





«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, чиї 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 посилаєтесь (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 an 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. Babiyenko, 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

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Лютий

1 8 15 22 29
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Березень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Квітень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24

Травень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Червень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

Липень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Серпень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Вересень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25

Жовтень

Пн	3 10 17 24 31
Вт	4 11 18 25
Ср	5 12 19 26
Чт	6 13 20 27
Пт	7 14 21 28
Сб	1 8 15 22 29
Нд	2 9 16 23 30

Листопад

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Грудень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25