

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (158) 2016



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновник*

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,  
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Науковий редактор*

Член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки  
України, доктор медичних наук, професор В. Й. КРЕСЮН

## *Відповідальний секретар*

Кандидат медичних наук доцент Н. О. РОМАНОВА

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, І. Ю. Борисюк,  
Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський,  
В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гулюк, Б. С. Запо-  
рожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мардашко, А. Є. По-  
ляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова, В. О. Ситнікова, О. І. Тихо-  
нов, В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету  
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-  
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-  
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,  
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-  
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —  
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —  
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський  
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-  
ца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (158) 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. М. Попов**

*На фото:*

Зимове мереживо

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

**Одеський медичний журнал**

**№ 6 (158) 2016**

**ISSN 2226-2008**

Журнал зареєстровано

в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 30.12.2016.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 100. Зам. 1914.

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**

ОЦІНКА СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ  
ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ  
НА ГЕНЕРАТИВНУ ФУНКЦІЮ САМЦІВ  
У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

І. Ю. Багмут, Н. В. Жарова, В. І. Жуков,  
Т. І. Тюпка, Т. М. Попова

ASSESSMENT OF SUBTOXIC EFFECT OF PHOSPHORUS-  
CONTAINING ORGANIC MIXTURES ON THE GENERATIVE  
FUNCTION OF MALE IN SUBACUTE EXPERIMENT

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov,

T. I. Tyupka, T. M. Popova ..... 5

МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕКСКРЕЦІЯ ПОХІДНОГО  
3-ПРОПІЛОКСИ-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ  
ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ТА КУРСОВОМУ ВВЕДЕННЯХ

М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер,  
І. П. Валіводзь, К. В. Олійник

METABOLISM AND EXCRETION OF  
A 3-PROPYLOXY-1,4-BENZODIAZEPINE DERIVATIVE  
AFTER SINGLE AND COURSE ADMINISTRATIONS

M. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder,

I. P. Valivodz, K. V. Oleynik ..... 9

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗРАЗКІВ КОМПЛЕКСНИХ  
ПРОТИДИФТЕРІЙНИХ КАНДИДАТ-ВАКЦИН

І. В. Єлисеєва, Є. М. Бабич, Л. А. Ждамарова,  
В. І. Білозерський, С. А. Колпак, О. Ю. Ісаєнко

STUDYING OF SPECIFIC ACTIVITY OF  
EXPERIMENTAL SAMPLES OF  
COMPLEX DIPHTHERIAL CANDIDATE VACCINES

I. V. Yelyseyeva, Ye. M. Babych, L. A. Zhdamarova,

V. I. Bilozersky, S. A. Kolpak, O. Yu. Isayenko ..... 16



Одеса

Одеський медуніверситет

2016



<p>БІОХІМІЧНА ВІДПОВІДЬ ОРГАНІЗМУ НА ПРОЦЕС ЗАПАЛЕННЯ ЗА УМОВИ ЛІКУВАННЯ ЕСТЕРАМИ ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЇХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ Б. В. Приступа, М. В. Гайзель, І. А. Кравченко</p> <p>THE BIOCHEMICAL RESPONSE OF THE ORGANISM TO THE INFLAMMATION AFTER THE TREATMENT BY ESTERS OF IBUPROFEN AFTER THEIR TRANSDERMAL DELIVERY B. V. Pristupa, M. V. Gayzel, I. A. Kravchenko .....</p>	21
<p>ОЦІНКА КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЕТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ МОРФОЛІНІЙ)-2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДУ (ЮК-76) В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА Г. І. Степанюк, М. В. Сокирко, Н. Г. Степанюк, Ф. В. Гладких, Ю. В. Короткий</p> <p>ASSESSMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF 1-(1-ADAMANTYL-1-ETHOXY)-3-(N-METHYL-MORPHOLINO)-2-PROPANOL IODIDE (UK-76) UNDER EXPERIMENTAL ADRENALIN MYOCARDIAL DAMAGE H. I. Stepaniuk, M. V. Sokyрко, N. H. Stepaniuk, F. V. Gladkykh, Yu. V. Korotkyi .....</p>	26
<p>ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ГЛАЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА В. А. Ульянов, М. Б. Макарова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, Т. Б. Гайдамака, В. М. Скобеева</p> <p>THE INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES ON THE LOCAL IMMUNITY OF THE EYE BY MODELING BACTERIAL KERATITS V. A. Ulianov, M. B. Makarova, L. N. Velichko, A. V. Bogdanova, T. B. Gaydamaka, V. M. Skobeyeva .....</p>	32
<p>ЗАТРАТЫ ВРЕМЕНИ ЗУБНОГО ТЕХНИКА НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЦЕМЕНТИРУЕМЫХ МОСТОВИДНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ НА ПРИКРУЧИВАЕМЫХ СТАНДАРТНЫХ АБАТМЕНТАХ Е. В. Диев, Т. В. Диева</p> <p>DENTAL TECHNICIAN SPENDING TIME TO MANUFACTURE CEMENTED BRIDGE DENTURES RELYING ON IMPLANTS ON SCREWED STANDARD ABUTMENTS Ye. V. Diiev, T. V. Diieva .....</p>	38
<p>ГОСТРА ТОКСИЧНОСТЬ НОВОЙ КООРДИНАЦИОННОЙ СПОЛУКИ — ГЕРМАНИЕВОЙ СОЛИ ДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИНКОМ Г. П. Паниотова, П. Б. Антоненко, В. В. Годован, І. І. Сейфулліна</p> <p>ACUTE TOXICITY OF NEW COORDINATING COMPOUND — GERMANIUM SALT OF DIPHOSPHONIC ACID WITH ZINC G. P. Paniotova, P. B. Antonenko, V. V. Godovan, I. I. Seifullina .....</p>	42
<p>РОЛЬ ОКСИДАНТНЫХ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАТОГЕНЕЗИ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ ТІОТРИАЗОЛІНОМ С. М. Регеда</p> <p>THE ROLE OF OXIDATIVE AND PROTEOLYTIC PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND CORRECTION OF VIOLATIONS BY THIOTRIAZOLIN S. M. Regeda .....</p>	48



РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ  
В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ РАНЬОГО ПЕРІОДУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА  
В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ  
Л. О. Фурдичко

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN  
THE PATOGENESIS OF THE EARLY PERIOD OF STOMACH ULCER  
IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA

L. O. Furdychko ..... 51



## *Клінічна практика*

## *Clinical Practice*

ЛИЦЬОВИЙ ІНДЕКС  
У ХВОРИХ З ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ  
А. О. Асмолова

THE FACIAL INDEX IN PATIENTS WITH MAXILLARY POSTIMPLANTATION SYNDROME  
A. O. Asmolova ..... 55

НОВІ МОЖЛИВОСТІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ  
ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ  
І. Б. Заболотна

NEW FEATURES OF NON-DRUG TREATMENT OF PATIENTS WITH  
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH CONCOMITANT HYPERTENSION  
I. B. Zabolotna ..... 58

ДІАГНОСТИКА ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ  
ЗА ДОПОМОГОЮ ЕКСПРЕС-ТЕСТІВ  
М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday

DIAGNOSIS OF HEPATITIS VIRUSES AT ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS  
USING EXPRESS-TESTS  
M. A. Kashtalyan, A. O. Kolotvin, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday ..... 66

НОВЕ В ЕКСПЕРТНІЙ ДІАГНОСТИЦІ КОНТАКТУ АВТОМОБІЛЕЙ З ПІШОХОДАМИ,  
ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ У НЕТИПОВОМУ ПОЛОЖЕННІ  
П. В. Плевінскіс

NEW IN THE EXPERT DIAGNOSIS OF CONTACT OF AUTOMOBILES  
WITH PEDESTRIANS WHO ARE IN ATYPICAL POSITION  
P. V. Plevinskis ..... 71

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ФЕНОТИПИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ,  
УСКЛАДНЕНОЇ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЇХ ДІАГНОСТИЧНЕ  
І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ  
Т. Л. Процюк, Н. М. Суркова, О. В. Герасимова

CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA  
COMPLICATED BY COMORBID PATHOLOGY,  
THEIR DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN  
T. L. Protsiuk, N. M. Surkova, O. V. Gerasimova ..... 75



## *На допомогу авторам*

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 81

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 81

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,  
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ  
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 83





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	84
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	84
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	86

## 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! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.*

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 3 від 8.11.2016 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 6 (158). – 100 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2016





УДК 579.695

I. Ю. Багмут, Н. В. Жарова, В. І. Жуков\*, Т. І. Тюпка\*, Т. М. Попова

## ОЦІНКА СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ГЕНЕРАТИВНУ ФУНКЦІЮ САМЦІВ У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна,  
\* Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov\*, T. I. Tyupka\*, T. M. Popova

## ОЦЕНКА СУБТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕ- СЕЙ НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина,*

*\* Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

В подостром опыте на белых крысах при действии фосфорсодержащих детергентов выявили значительные нарушения функциональной активности сперматозоидов у группы животных под действием  $1/10 LD_{50}$ . Они снижали подвижность сперматозоидов. Анализ результатов показал, что уменьшение количества сперматозоидов и повышение мертвых форм гамет может быть существенным в нарушении генеративной функции крыс под влиянием  $1/10 LD_{50}$  и  $1/100 LD_{50}$ . Снижение функциональной активности сперматозоидов подтверждалось также угнетением их осмотической и кислотной резистентности. Анализ субтоксического действия на морфологические показатели гонад выявили угнетение индекса сперматогенеза, общего количества сперматогоний, относительного числа канальцев с 12-й стадией мейоза. На этом фоне наблюдалось увеличение числа канальцев со слущенным эпителием.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, осмотическая и кислотная резистентность сперматозоидов, морфологические показатели гонад, крысы Вистар.

UDC 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov\*, T. I. Tyupka\*, T. M. Popova

## ASSESSMENT OF SUBTOXIC EFFECT OF PHOSPHORUS-CONTAINING ORGANIC MIXTURES ON THE GENERATIVE FUNCTION OF MALE IN SUBACUTE EXPERIMENT

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine,*

*\* Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Results of subacute toxification of white rats by phosphorus-containing detergents found the significant violations of the functional activity of sperm in a group of animals under the influence of  $1/10 LD_{50}$ . They reduced sperm motility. Analysis of the results showed that the decreasing the sperm number and increasing the dead form gametes can be a significant contribution to violation of the generative function of rats under the influence of  $1/100 LD_{50}$  and  $1/10 LD_{50}$ . Inhibition of the functional activity of sperm was confirmed also by osmotic inhibition of acid resistance and sperm. Analysis of subtoxic effect on morphological parameters gonad showed the inhibition index of spermatogenesis, the total spermatogonia, relative number of tubules from the meiosis 12-th stage. Along with this there was increasing number of desquamated tubular epithelium.

**Key words:** xenobiotics, osmotic inhibition of acid resistance and sperm, morphological parameters gonad, rats Wistar.

### Вступ

Останні три десятиріччя характеризуються значним підвищенням рівня безплідності населення економічно розви-

нутих країн, у тому числі в Україні. Статистичні дані свідчать, що рівні цього показника досягають 30 % від усіх шлюбів. Вважається, що стерильність чоловіків у безплідних

шлюбах становить 45 % випадків. Причина цього, на думку багатьох учених, — дуже висока чутливість чоловічих статевих органів до ушкоджувальної дії фізичних, хімічних і біологічних



факторів, причому найбільш вразливими є генеративні структури сім'яників, які у певних стадіях сперматогенезу здатні реагувати на незначні зміни в навколишньому середовищі [1–6; 9; 10].

Етіологічні фактори безплідності різноманітні, проте у багатьох випадках вони залишаються не обґрунтованими. За останні 20–30 років переконливо доведено тісний зв'язок порушення репродуктивної функції людини з дією факторів навколишнього і виробничого середовищ і побуту, особливо із впливом на організм хімічних сполук [11].

У науковій літературі наводяться приклади про тісний зв'язок дисфункції генеративної системи із забрудненням хімічними речовинами середовища проживання людини. У більшості випадків ці дослідження стосуються дуже високих токсичних доз. У зв'язку з цим порушення функції статевих залоз може бути наслідком суттєвої дисфункції інших органів і систем організму. Також відомо, що у більшості випадків на здоров'я населення негативно впливають незначні тривалі субтоксичні дози хімічних сполук, які не спричиняють ефектів прямої дії. Проте тривале надходження їх до організму може призводити до формування віддалених наслідків, у тому числі порушення генеративної функції [7–9].

Це повною мірою стосується і нової групи фосфоровмісних складних органічних сумішей, які за обсягами виробництва й асортиментом продукції на їх основі посідають провідне місце у світі. Вони широко застосовуються в різних галузях народного господарства — нафтовидобувній і нафтопереробній промисловості, текстильному виробництві, металургії, хімії органічного синтезу, фармації, будівництві, гірничодобувній галузі, сільському господарстві,

машинобудуванні як флотореагенти, емульгатори, синтетичні миючі засоби, антистатисти, антикорозійні препарати, дезінфектанти, лубриканти, а в деяких випадках для отримання на їх основі лаків, емалі, епоксидних смол, пластмас тощо [11–14].

Відсутність прогностичної характеристики потенціальної безпечності нової групи фосфоровмісних детергентів, тісний контакт з ними населення на виробництві, у навколишньому середовищі та побуті зумовлюють необхідність обґрунтування патохімічних і патофізіологічних механізмів формування генеративної дисфункції за умови тривалої субтоксичної дії на організм і розробки засобів корекції репродуктивної функції.

Враховуючи вищенаведене, **метою** нашої роботи стало вивчення тривалого субтоксичного впливу фосфоровмісних детергентів на функціональну активність сперматозоїдів і сперматогенез в умовах підгострого експерименту на щурах популяції Вістар [7; 8].

#### Матеріали та методи дослідження

Вибір нової групи фосфоровмісних складних органічних сумішей обґрунтовано необхідністю вивчення патофізіологічних механізмів розвитку генеративної дисфункції при їх тривалій дії на організм у субтоксичних дозах. Для дослідження було застосовано хімічні сполуки з регламентованими фізико-хімічними властивостями, із товарною назвою Ефасол, Поліфос-72, Синтаф 10–18. Ефасол — суміш на основі алкілфосфатів і вторинних спиртів фракції  $C_{10}$ – $C_{20}$ ; Поліфос-72 — суміш первинних синтетичних спиртів фракції  $C_7$ – $C_{12}$  і фосфорного ангідриду; Синтаф 10–18 — суміш моно- і діефірів алкілфосфорних жирних кислот фракції  $C_{10}$ – $C_{18}$ . Ксенобіотики за агрегатним станом є в'язкими рідинами,

добре розчинними у воді й органічних розчинниках — спиртах, ефірах, бензолі, толуолі тощо.

Результати токсичності показали, що дані хімічні суміші належать до малотоксичних сполук, яким властива сильно і помірно виражена кумулятивна дія, без видової та статевої чутливості. Середньолетальні дози ( $LD_{50}$ ) для білих щурів були встановлені на рівнях  $(6,9 \pm 1,2)$ ;  $(8,2 \pm 0,4)$ ;  $(11,7 \pm 0,9)$  г/кг маси тварин відповідно для Ефасолу, Поліфосу-72, Синтафу 10–18. Програма тривалого субтоксичного впливу ксенобіотиків передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту тривалістю 2,5 міс. на статевозрілих щурах лінії Вістар. До експерименту були залучені самці масою 200–210 г, які протягом усього терміну токсифікації щодня вранці натщесерце отримували пероральним шляхом водні розчини ксенобіотиків із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000  $LD_{50}$ . Контрольна група щурів отримувала відповідні об'єми питної води. У кожній групі нараховувалося по 10 тварин. Усього було використано 100 щурів. Сполуки у вигляді розчинів вводили у шлунок за допомогою металевого зонда. Після закінчення терміну токсифікації, у відповідності з методичними вказівками, вивчали функціональну активність сперматозоїдів: термін рухливості (хв), кількість гамет (млн/мл), кількість мертвих форм, осмотична резистентність (% розчину хлориду натрію), кислотна стійкість (рН) і сперматогенез (індекс сперматогенезу, кількість сперматогоній, відносна кількість канальців з 12-ю стадією мейозу (%), кількість канальців зі злуценом епітелієм (%)). Усі етапи експериментальної частини роботи виконувалися у відповідності з правилами гуманного ставлення до тварин і вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що викорис-





товуються у науковому експерименті» (Страсбург, 1986). Отримані результати опрацьовувалися методами варіаційної статистики з оцінкою вірогідності за Стьюдентом — Фішером.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення підгострої токсифікації білих щурів фосфоровмісними детергентами виявили значні порушення функціональної активності сперматозоїдів у групі тварин під впливом 1/10 LD<sub>50</sub>. Вони знижували рухливість сперматозоїдів на 56,83, 53,92 і 49,14 % відповідно при токсифікації Ефасолом, Поліфосом-72, Синтафом 10–18 у порівнянні з інтактними тваринами. Під впливом 1/100 LD<sub>50</sub> спостерігалось також зменшення терміну рухливості статевих клітин, проте менш виразне, ніж при токсифікації 1/10 LD<sub>50</sub>. Ксенобіотики в 1/1000 LD<sub>50</sub> не порушували терміну рухливості гамет. Зменшення часу рухливості сперматозоїдів може бути пов'язане з порушенням синтезу АТФ і пригніченням енергетики статевих клітин, яка необхідна для відновлювальних синтезів. Поряд із цим виявлено зменшення кількості сперматозоїдів у групі тварин, токсифікованих 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub>: Ефасол зменшував їх кількість у суспензії додатків на 67,41 і 63,71 %, Поліфос-72 — на 57,78 і 45,19 %, Синтаф 10–18 — на 54,82 і 31,12 %. На цьому фоні спостерігалось підвищення кількості мертвих форм сперматозоїдів. Ефасол підвищував цей показник у 9,16 і 6,5 рази, Поліфос-72 — у 8,73 і 6,04 рази, Синтаф 10–18 — у 7,04 і 4,45 рази відповідно до токсифікації 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub> порівняно з групою інтактних тварин. Аналіз результатів показав, що зменшення кількості сперматозоїдів і підвищення мертвих форм гамет може бути вагомим внеском у порушення ге-

неративної функції щурів під впливом 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub>. Пригнічення функціональної активності сперматозоїдів підтверджувалось також зниженням їх осмотичної і кислотної резистентності. Осмотична резистентність зменшувалась на 34,22 і 23,69 %; 28,95 і 21,06 %; 23,69 і 15,79 % відповідно до токсифікації 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub> Ефасолом, Поліфосом-72 і Синтафом 10–18. Кислотна резистентність пригнічувалась на 42,42 і 30,30 %; 36,36 і 24,24; %, 30,30 та 18,18 % у групах тварин, токсифікованих 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub>, відповідно до токсифікації 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub> Ефасолом, Поліфосом-72 і Синтафом 10–18 (табл. 1).

Усі ці дані свідчать, що фосфоровмісні детергенти дозами 1/10 LD<sub>50</sub> і 1/100 LD<sub>50</sub> здатні пригнічувати функціональну активність сперматозоїдів, що може бути поєднане з інгібіцією репродуктивної функції самців. Дозою 1/1000 LD<sub>50</sub> фосфоровмісні детергенти не

впливали на функціональну активність гонад білих щурів за умов тривалої субтоксичної дії.

Аналіз субтоксичної дії на морфологічні показники гонад виявив пригнічення індексу сперматогенезу, загальної кількості сперматогоній, відносної кількості канальців з 12-ю стадією мейозу. На цьому фоні спостерігалось підвищення кількості канальців зі злущеним епітелієм (табл. 2).

Так, Ефасол знижував індекс сперматогенезу на 34,88 і 30,05 %, Поліфос-72 — на 32,99 і 28,16 %, Синтаф 10–18 — на 31,73 і 22,27 % відповідно при дії ксенобіотиків дозами 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>. Важливо відмітити, що у даних дозах фосфоровмісні детергенти знижували кількість сперматогоній, які є важливим прогностичним показником розвитку можливих віддалених наслідків: Ефасол на 42,65 і 35,48 %, Поліфос-72 — на 39,11 і 31,20 %, Синтаф 10–18 — на 34,22 і 26,80 % відповід-

Таблиця 1

### Вплив фосфоровмісних органічних сумішей на функціональний стан сперматозоїдів білих щурів за умов тривалої субтоксичної дії у підгострому експерименті, М±m

Доза LD <sub>50</sub> , n=10	Час рухливості сперматозоїдів, хв	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Кількість мертвих форм сперматозоїдів, %	Осмотична резистентність, % NaCl	Кислотна стійкість, pH · HCl
Контроль	144,3±9,5	13,50±1,25	4,2±0,5	3,80±0,07	3,30±0,23
Ефасол					
1/10	62,3±5,4*	4,40±0,52*	38,50±2,43*	2,50±0,18*	4,70±0,15*
1/100	91,4±6,2*	4,90±0,63*	27,30±1,56*	2,90±0,24*	4,30±0,22*
1/1000	139,8±11,6	11,7±0,9	4,80±0,62	3,70±0,08	3,40±0,16
Поліфос-72					
1/10	66,5±4,8*	5,70±0,65*	36,70±1,84*	2,70±0,22*	4,50±0,17*
1/100	97,6±7,3*	7,40±0,62*	25,40±1,35*	3,00±0,25*	4,10±0,17*
1/1000	146,8±10,2	12,20±1,18	4,50±0,53	3,60±0,09	3,50±0,23
Синтаф 10–18					
1/10	73,4±5,8*	6,10±0,73*	29,60±1,53*	2,90±0,31*	4,30±0,21*
1/100	105,7±6,6*	9,30±0,84*	18,70±1,68*	3,20±0,27*	3,90±0,18*
1/1000	142,8±10,4	12,8±1,3	4,90±0,57	3,70±0,06	3,40±0,19

Примітка. У табл. 1, 2: \* — різниця вірогідна з контролем, p≤0,05.



Таблиця 2

**Вплив фосфоровмісних органічних сумішей  
на сперматогенез і коефіцієнти маси сім'яників  
при тривалій токсифікації у підгострому експерименті, M±m**

Доза LD <sub>50</sub> , n=10	Індекс сперматогенезу	Кількість сперматогоній	Відносна кількість канальців з 12-ю стадією мейозу, %	Кількість канальців зі злущеним епітелієм, %	Коефіцієнт маси сім'яників
Контроль	4,76±0,24	79,50±1,84	4,16±0,27	2,70±0,23	1,03±0,06
<b>Ефасол</b>					
1/10	3,10±0,18*	45,6±2,1*	2,20±0,15*	8,30±0,46*	0,43±0,03*
1/100	3,31±0,24*	51,30±1,68*	2,53±0,28*	7,50±0,42*	0,78±0,06*
1/1000	4,65±0,29	78,6±2,35	3,97±0,26	2,80±0,33	0,98±0,08
<b>Поліфос-72</b>					
1/10	3,19±0,21*	48,40±1,75*	2,30±0,21*	7,90±0,38*	0,48±0,04*
1/100	3,42±0,20*	54,70±1,93*	2,65±0,24*	7,20±0,51*	0,81±0,07*
1/1000	4,73±0,27	77,40±2,17	4,17±0,31	3,00±0,26	1,05±0,09
<b>Синтаф 10–18</b>					
1/10	3,25±0,26*	52,30±1,46*	2,43±0,26*	7,40±0,43*	0,52±0,04*
1/100	3,51±0,28*	58,20±2,17*	2,74±0,22*	5,80±0,36*	0,83±0,06*
1/1000	4,68±0,30	76,80±2,38	4,08±0,19	2,90±0,27	0,99±0,08

но при токсифікації тварин дозами 1/10 та 1/100 LD<sub>50</sub>.

Тривала субтоксична дія ксенобіотиків підвищувала при 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> кількість канальців зі злущеним епітелієм: Ефасол у відповідних дозах підвищував цей показник у 3,07 і 2,77 разу, Поліфос-72 — у 2,92 і 2,66 разу, Синтаф 10–18 — у 2,74 і 2,14 разу. Розрахунок коефіцієнтів маси сім'яників показав, що дані дози (1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>) суттєво зменшують їх значення.

Дозою 1/1000 LD<sub>50</sub> фосфоровмісні складні органічні суміші не впливають на репродуктивну функцію самців.

### Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать, що фосфоровмісні складні органічні суміші при тривалій субтоксичній дії здатні пригнічувати функціональні та морфометричні показники гонад, які можуть бути поєднані з розвитком репродуктивної дисфункції в умовах тривалого навантаження ксенобіотиками.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Багмут І. Ю. Підгостра дія олигоєфірів на показники нуклеїнового та білкового обміну у печінці експериментальних тварин / І. Ю. Багмут // Актуальні проблеми функціональної морфології : матеріали наук.-практ. інтернет-конф., присв. 110-й річниці з дня народження Е. Д. Бромберг в рамках наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 21 листопада, 2014 р. – Полтава, 2014. – С. 4.
2. Багмут І. Ю. Влияние разных доз олигоэфиров новой группы на продукцию эйкозаноидов в эксперименте / И. Ю. Багмут, Н. А. Клименко, В. И. Жуков // Образование и наука 21 века — 2013 : IX междунар. науч.-практ. конф. Болгария, София, 17–25 октября 2013 г. : материалы. – София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 11. – С. 34–39.
3. Багмут И. Ю. Влияние малых доз олигоэфиров на углеводный и энергетический обмен / И. Ю. Багмут, В. И. Жуков, Н. А. Клименко // Научная индустрия Европейского континента 2013 : IX междунар. науч.-практ. конф. Чехия, Прага, 27 ноября – 5 декабря 2013 г. : материалы. – Прага : Publishing House "Education and Science" s. r. o., 2013. – Т. 27. – С. 9–14.
4. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / И. Ю. Багмут, Н. А.

Клименко, В. И. Жуков // Достижения высшей школы 2013 : IX Междунар. науч.-практ. конф. Болгария, София, 17–25 ноября 2013 г. : материалы. – София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. – С. 7–10.

5. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / И. Ю. Багмут, Н. А. Клименко, В. И. Жуков // Перспективы образования в науке и технике – 2013 : материалы IX междунар. науч.-практ. конф. Польша, Пшемьсь, 7–15 ноября 2013 г. – Пшемьсь : Nauka i studia, 2013. – Т. 28. – С. 3–6.

6. *Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition* / I. Yu. Bagmut, V. I. Zhukov, O. V. Zaitseva [et al.] // Nauka i studia. – Vol. 8 (118). – Polska, Przemysl : "Nauka i studia", 2014. – P. 15–21.

7. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 435 с.

8. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень. – Белгород, 2006. – 224 с.

9. Состояние функции детоксикации и основных видов обмена веществ у животных, подвергавшихся пероральному субтоксическому влиянию лапроксидами / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2 (111), вип. 3. – С. 138–144.

10. Влияние субтоксических доз лапроксидами на основные виды обмена веществ у животных в эксперименте / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Напряжки реалізації європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Полтава, 29–30 травня 2014 р. : матеріали. – Полтава, 2014. – С. 43–45.

11. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, В. А. Капустник. – Харьков : Раритеты Украины, 2012. – 120 с.

12. Щербань Н. Г. Оценка рисков здоровья населения опасных отходов (биологические аспекты) / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов. – Харьков : Віровець А. П. «Апостроф», 2010. – 156 с.

13. Mathien-Nolf M. Poisons in the air: A cause of chronic disease in children / M. Mathien-Nolf // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – Vol. 40, N 4. – P. 483–491.

14. Moncada S. Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // New



#### REFERENCES

1. Bagmut I.Yu. *Pidgostra diya oligoefirov na pokazniki nukleyinovogo ta bilkovogo obminu u pechintsi eksperimentalnih tvarin*. Actual problems of functional morphology. Abstr. of the internet-conf. dedicated to 100th Ye. D. Bromberg anniversary. Poltava, 2014. p. 4.
2. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie raznykh doz oligoefirov novoy gruppy na produktsiyu eykozanoidov v eksperimente*. Education and science of the 21st century 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Sofia. "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 11: 34-39.
3. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Klimenko N.A. *Vliyanie malyykh doz oligoefirov na uglevodnyy i energeticheskiy obmen*. Scientific Industry of the European continent in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Czech Republic, Prague: Publishing House "Education and Science" s. r. o. 2013; 27: 9-14.
4. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Achievements of high school in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Bulgaria, Sofia: "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 37: 7-10.
5. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Educational Perspectives in Science and Technology - 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Polska, Przemysl. "Nauka i studia" 2013; 28: 3-6.
6. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Zaitseva O.V. et al. *Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition*. *Nauka i studia* 8 (118). Polska, Przemysl "Nauka i studia" 2014. C. 15-21.
7. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V. et al. *Prostyie i makrotsiklicheskie efiry: nauchnyie osnovy okhrany vodnykh obyektov*. Kharkov, Torrado 2000, 435 p.
8. Zhukov V.I., Zaitseva O.V., Piven V.I. *Ftoridy: biologicheskaya rol i mekhanizm deystviya*. Belgorod 2006. 224 p.
9. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Condition of function of detoxication and basic types of metabolism in animals subjected to peroral subtoxic action by laproxides*. *Bull. biol. i med. problem* 2014; 2 (111); 3: 138-144.
10. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Vliyanie subtoksicheskikh doz laproksidov na osnovnyie vidy obmena veschestv u zhivotnykh v eksperimente*. Directions implementation of the European health strategy in 2020 in Ukraine. Abstr. Int. Conf. Poltava 2014: 43-45.
11. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Kapustnik V.A. *Bio-khimicheskie mekhanizmy radiomimeticheskikh effektov poverkhnostno-aktivnykh veschestv*. Kharkov. Ukrainian Raritets 2012. 120 p.
12. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V. *Health Risk Assessment of Hazardous Wastes population (biological aspects)*. Kharkov. Virovets A. P. "Apostrof" 2010. 156 p.
13. Mathien-Nolf M. *Poisons in the air: A cause of chronic disease in children*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40 (4): 483-491.
14. Moncada S., Higgs A. *Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway*. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002-2012.

Надійшла 08.11.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. С. Вастьянов

УДК 615.(015/07).276

М. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер,  
І. П. Валиводзь, К. В. Олійник

## МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕКСКРЕЦІЯ ПОХІДНОГО 3-ПРОПІЛОКСИ-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ТА КУРСОВОМУ ВВЕДЕННЯХ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.(015/07).276

Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер, І. П. Валиводзь, Е. В. Олейник  
МЕТАБОЛИЗМ И ЭКСКРЕЦИЯ ПРОИЗВОДНОГО 3-ПРОПИЛОКСИ-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА  
ПРИ ОДНОКРАТНОМ И КУРСОВОМ ВВЕДЕНИЯХ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель работы состояла в изучении путей экскреции и их эффективности после однократного интрагастрального введения пропексазепам и на фоне курсового применения его нерадиоактивного аналога. Параметры экскреции  $^{214}\text{C}$ -7-бром-5-(о-хлорфенил)-3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (пропексазепам) оценивали после его однократного введения и на фоне предварительного курсового (7 сут., 35,2 мг/кг) применения его нерадиоактивного аналога методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии. Идентификацию метаболитов осуществляли на ВЭЖХ-масс-хроматографе 1260 Infinity с детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США).

Установлено, что пропексазепам после однократного введения медленно выводится из организма ( $k_{el} = (0,019 \pm 0,050) \text{ ч}^{-1}$ ), преимущественно с мочой —  $(67,5 \pm 18,5) \%$  от введенной дозы. Длительное (7 сут.) введение пропексазепам не изменяло параметров его экскреции (величи-



на константи елімінації після курсового введення ( $k_{el}=(0,016\pm 0,007) \text{ ч}^{-1}$ ) і мало впливає на перерозподілення кількості виводимого радіоактивного матеріалу. В процесі метаболізму пропоксазепаму в організмі мишей утворюються гідроксилировані по ароматическим кольцям і їх метилировані производні, а також 3-гідроксипроизводне, що свідчить про частиничну елімінацію алкоксильного радикала з вихідної молекули.

**Ключеві слова:** пропоксазепам, екскреція, метаболіти.

**UDC 615.(015/07).276**

**M. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, I. P. Valivodz, K. V. Oleynik  
METABOLISM AND EXCRETION OF A 3-PROPYLOXY-1,4-BENZODIAZEPINE DERIVATIVE  
AFTER SINGLE AND COURSE ADMINISTRATIONS**

*O. V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,  
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The aim of the work was studying of excretion ways and their effectiveness after oral propoxazepam administration single and after its non-radioactive analog administration course. Excretion parameters of  $^{214}\text{C}$ -7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (propoxazepam) were determined after single administration and after previous course (7 days, 35.2 mg/kg) administration of non-radioactive analog by liquid scintillation photometry. Metabolites identification was performed on a HPLC-mass chromatograph with 1260 Infinity 6530 Accurate Mass Q-TOF detector (Agilent Technologies, USA). It was found that after a single administration propoxazepam is slowly excreted from the body ( $k_{el}=(0.019\pm 0.050) \text{ h}^{-1}$ ), mainly with the urine ((67.5±18.5)% of the administered dose). Long term (7 days) propoxazepam administration did not change its excretion parameters ( $k_{el}$  after previous course administration was  $(0.016\pm 0.007) \text{ h}^{-1}$ ), and has little effect on the redistribution of radioactive material quantity excreted. During propoxazepam metabolism in mice hydroxylation at aromatic ring with further methylation as well as 3-hydroxyderivative formation occurs, which proves the partial alcoxypart elimination from the parent molecule.

**Key words:** propoxazepam, excretion, metabolites.

## Вступ

У Фізико-хімічному інституті НАН України під керівництвом акад. НАН України С. А. Андронаті було синтезовано низку 3-заміщених похідних 1,4-бензодіазепіну та проведено біоскринінг. Їх фармакологічна дія виявилася дещо незвичною, тому що, на відміну від більшості препаратів цього класу, зазначені речовини проявили значну аналгетичну активність [6; 7]. Одна з них, яка дістала назву пропоксазепам — 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он більшою мірою гальмувала нейропатичний біль, ніж ноцицептивний і розглядається як один з перспективних можливих лікарських засобів [1; 2].

Обґрунтування вибору шляхів і методів введення інноваційного засобу, виявлення тканин, у які найбільш інтенсивно проникає і/або найтриваліше він або його метаболіт утримується, а також діагностування шляхів елімінації є необхідною частиною фармакокінетичних досліджень.

У попередніх роботах нами було встановлено, що пропоксазепам у широкому інтерва-

лі доз (10–45 мг/кг) легко (до 60 % за 2 год) та швидко (константа всмоктування близько 0,3 год<sup>-1</sup>) всмоктується з шлунково-кишкового тракту мишей після перорального введення [3]. Також було показано, що сполука, незважаючи на високий показник ліпофільності, рівномірно розподіляється між внутрішніми органами та тканинами, а її розподіл описується однокамерною моделлю. Втім, дослідженнями близько за структурою етоксипохідного було встановлено, що метаболізм сполук цієї групи перебігає через окиснення алкоксильного радикала з подальшим звуженням семичленного гетероциклічного кільця до шестичленного внаслідок елімінації атома вуглецю з положення «3» гетерокільця, та запропоновано механізм цього процесу, який включає як інтермедіат 3-гідроксипохідне [4]. Це, по-перше, зумовило вибір введення радіоактивної мітки у положення «2» гетерокільця (що запобігає її елімінації), а по-друге — визначило необхідність вивчення можливої зміни ступеня метаболізму та вибір основних метаболітів як референтних сполук при аналізі екскретів мишей.

**Мета** даної роботи — вивчення процесів метаболізму й ефективності екскреції пропоксазепаму після його одноразового і курсового інтрагастрального введення.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на білих безпородних мишах (18–25 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі.

$^{214}\text{C}$ -пропоксазепам (2,68 мКю/моль, або  $1,61 \cdot 10^5$  Бк/моль) вводили дозою 35,2 мг/кг мишам інтрагастрально у фізіологічному розчині (суспензія у Tween 80). Тварин розміщували у метаболічних комірках і проводили взяття сечі та калу кожні 24 год протягом чотирьох діб. Вміст радіоактивного матеріалу в екскретах (сеча та кал) визначали після попереднього гідролізу мурашиною кислотою, упарюванням до об'єму 1,5–2 см<sup>3</sup>, з додаванням 8 см<sup>3</sup> ксиліольно-спиртового сцинтилятора, на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700.



Для визначення параметрів кінетики екскреції  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму на тлі його курсового застосування тваринам попередньо вводили нерадіоактивну сполуку дозою 35,2 мг/кг протягом 7 діб. Величини константи елімінації ( $k_{el}$ ) та максимальну кількість речовини, що виводиться з організму при нескінченному часу експозиції ( $Q_{max}$ , у відсотках від дози, що було введено) розраховано за методом А. А. Фірсова [5]. Результати представлено як «середнє — стандартне відхилення від середнього» ( $M \pm m$ ) та оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Наявність метаболітів визначали у сечі та калі мишей, яким протягом чотирьох діб вводили інтрагастрально пропоксазепам (10 мг/кг) із щодобовим взяттям зразків екскретів. Для концентрування метаболітів поєднували зразки сечі, упарювали на роторному випарювачі до об'єму 1/10–1/20 від загального. Вихідну сполуку та її метаболіти екстрагували хлороформом (4 послідовні екстракції по 3 см<sup>3</sup>) із подальшим видаленням розчинника при зниженому тиску [6]. Вміст сполук у сечі (цільна проба) та у хлороформному екстракті калу (після розчинення

у диметилформаміді) визначали хромато-мас-спектрометрією на комбінованій системі ВЕРХ-МС — рідинному хроматографі 1260 Infinity з детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США) за таких умов: колонка з нержавіючої сталі (10 см x 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії з розміром частинок 3,5 мкм; рухома фаза ацетонітрил-мурашина кислота (0,5 % водний розчин)-метанол (35 : 15 : 50); швидкість елювання 0,5 см<sup>3</sup>/хв; температура колонки 40 °С; об'єм проби 1 мкл; час проведення аналізу 10–20 хв. Детекцію проведено за іонним струмом; спосіб іонізації — подвійний електроспрей під атмосферним тиском; температура газу-носія 300 °С; енергія фрагментації 270 Вт. Як контроль матриці (для виключення можливих молекулярних фрагментів у нативних зразках) використовували проби сечі та калу, оброблені аналогічно зазначеному вище.

### Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки при тривалому застосуванні лікарського засобу можлива модуляція ним механізмів екскреції (індукція або пригнічення активності ензимів

метаболізму, зміна екскреторної функції нирок та ін.), одним з етапів дослідження потенційних лікарських засобів є вивчення процесів елімінації з організму в умовах курсового введення.

Відповідно до принципу суцільності доз кожна окрема порція речовини розподіляється та виводиться з організму незалежно від попередньо введених доз. В умовах відсутності впливу сполуки на процеси її розподілу та елімінації кінетичні параметри  $^{14}\text{C}$ -препарату є інваріантними незалежно від того, вводиться ця доза першою або у черзі доз інтермітуючого введення. Це визначає схему дослідження, яка полягає у попередньому визначенні параметрів кінетики екскреції  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму інтактним тваринам і зіставленні аналогічних показників після введення  $^{14}\text{C}$ -сполуки на тлі попереднього застосування нерадіоактивного аналога (7 діб).

Процеси екскреції загальної кількості радіоактивного матеріалу після одноразового введення  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму мають експоненційний характер (рис. 1, а), при цьому співвідношення кількості метаболітів, що виводяться окремими шляхами (сечею та/або калом), залишається майже незмінним

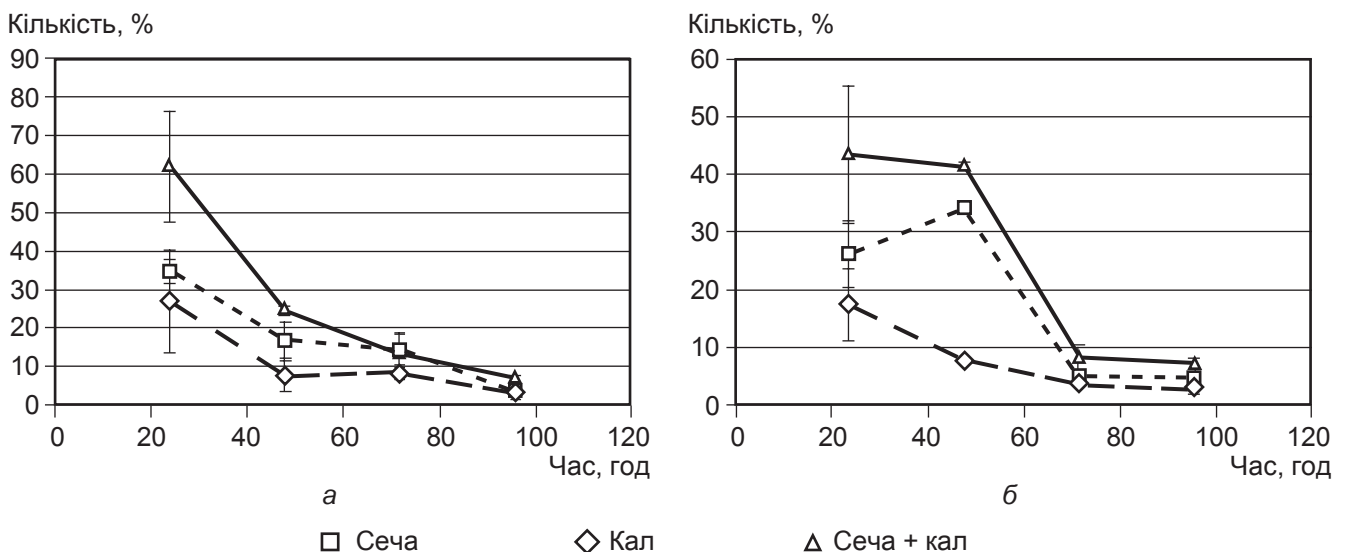


Рис. 1. Зміна загальної кількості радіоактивного матеріалу, що виводиться з сечею та калом при одноразовому введенні  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму в дозі 35,2 мг/кг (а) та на тлі попереднього введення нерадіоактивного аналога (б) в залежності від часу



протягом часу відбору проб. Так, із сечею виводиться до 2/3 загальної кількості радіоактивного матеріалу. Після курсового введення нерадіоактивного пропоксазепаму рівень радіоактивних сполук, які виводяться з сечею протягом перших 48 год, залишається на досить високому рівні, що, ймовірно, пов'язано з насиченням процесів його фільтрації з плазми крові у нирках. Оскільки сполука є ліпофільною, слід очікувати на її присутність у плазмі крові у зв'язаному з транспортними протеїнами стані [7; 8] та підтримку внаслідок цього на сталому рівні тієї фракції, що піддається канальцевій фільтрації. Починаючи з 48-ї години після введення дози радіоактивної сполуки, процес екскреції з сечею також набуває експоненційного характеру (рис. 1, б). На відміну від цього, екскреція радіоактивного матеріалу з калом не зазнає значних змін при курсовому введенні пропоксазепаму.

Кількісна характеристика процесів екскреції  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму була визначена на підставі розрахованих величин констант елімінації та загальної кількості радіоактивного матеріалу (у відсотках введеної дози), що виводиться при нескінченному часі експозиції.

Концентрація загальних радіоактивних метаболітів, що виводяться при нескінченному часі експозиції після одноразового введення  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму, становить  $(110,08 \pm 60,20)$  % від введеної дози (табл. 1). На тлі попереднього введення нерадіоактивної сполуки спостерігається статистично невірогідне зменшення кількості радіоактивного матеріалу до  $(78,50 \pm 9,77)$  % від введеної дози, що може бути зумовлено частковою кумуляцією сполуки та її метаболітів унаслідок насичення процесів біотрансформації або екскреції. Зменшення швидкості екскреції кількісно може бути оцінене величиною константи елі-

мінації з організму ( $k_{el}$ ), однак для загального процесу (виведення із сечею та калом) зміни цього показника не спостерігається — для інтактних тварин і після попереднього введення пропоксазепаму  $k_{el}$  становить  $(0,019 \pm 0,050)$  та  $(0,0160 \pm 0,0076)$  год $^{-1}$  відповідно (табл. 2).

Спостерігається також певний перерозподіл ефективності елімінації радіоактивних продуктів окремими екскреторними шляхами. Так, якщо для інтактних тварин внесок екскреції із сечею та калом у загальний процес елімінації дорівнює близько 61 та 38 % відповідно, то після попереднього введення пропоксазепаму ефективність обох шляхів становить 57 та 42 %. Разом із тим загальна швидкість елімінації метаболітів із сечею підвищується —  $(0,030 \pm 0,008)$  та  $(0,052 \pm 0,004)$  год $^{-1}$ . Оскільки ренальний шлях екскреції притаманний водорозчинним сполукам або тій фракції ліпофільної речовини, що знаходиться у незв'язаному стані в плазмі крові, ймовірним є одночасне зменшення кількості радіоактивного матеріалу у крові з підвищенням відсоткового вмісту більш гідрофільних метаболітів. Останнє можливе за умов індукції систем цитохрому P450 попереднім введенням нерадіоактивного препарату, який вивчається.

Процес елімінації з калом також зазнає певних змін, що виражаються у зменшенні як кількості  $^{14}\text{C}$ -сполук, що виводяться (з  $(42,5 \pm 20,1)$  до  $(33,60 \pm 3,34)$  % від введеної дози), так і загальної швидкості процесу ( $k_{el}$  дорівнює  $(0,051 \pm 0,014)$  та  $(0,024 \pm 0,011)$  год $^{-1}$  відповідно). Зважаючи на те, що похідним 1,4-бенздіазепіну та їх метаболітам притаманна шлунково-печінкова циркуляція, цей факт також підтверджує підвищення інтенсивності їх біотрансформації (зміна загальної кількості матеріалу, що виводиться) поряд з більш ін-

тенсивним процесом реабсорбції до системного кровообігу тих метаболітів, які секретуються із жовчю. У цілому на підставі отриманих даних можна зробити висновок про низький вплив пропоксазепаму на ферментні системи, які беруть участь у його метаболізмі, що виражається у статистично невірогідному зменшенні кількості радіоактивного матеріалу та перерозподілі відносної ефективності шляхів екскреції з сечею та калом.

Враховуючи загальну кількість радіоактивного матеріалу, який виводиться з організму мишей як при одноразовому введенні  $^{14}\text{C}$ -сполуки, так і

Таблиця 1  
Параметри екскреції загальної кількості метаболітів, що виводяться з організму мишей після інтрагастрального введення пропоксазепаму (35,2 мг/кг),  $M \pm m$ ,  $n=4$

Параметр	Сеча	Кал	Сеча + кал
$Q_{\max}$ , % від введеної дози	$67,5 \pm 18,5$	$42,5 \pm 20,1$	$110,08 \pm 60,20$
$k_{el}$ , год $^{-1}$	$0,030 \pm 0,008$	$0,051 \pm 0,014$	$0,019 \pm 0,050$

Примітка. У табл. 1, 2:  $Q_{\max}$  — максимальна кількість речовини, що виводиться при нескінченній експозиції;  $k_{el}$  — константа елімінації.

Таблиця 2  
Параметри екскреції загальної кількості метаболітів, що виводяться з організму мишей після інтрагастрального введення пропоксазепаму (35,2 мг/кг) на тлі попереднього (7 днів) введення нерадіоактивної сполуки,  $M \pm m$ ,  $n=4$

Параметр	Сеча	Кал	Сеча + кал
$Q_{\max}$ , % від введеної дози	$44,90 \pm 3,37$	$33,60 \pm 3,34$	$78,50 \pm 9,77$
$k_{el}$ , год $^{-1}$	$0,052 \pm 0,004$	$0,024 \pm 0,011$	$0,016 \pm 0,007$



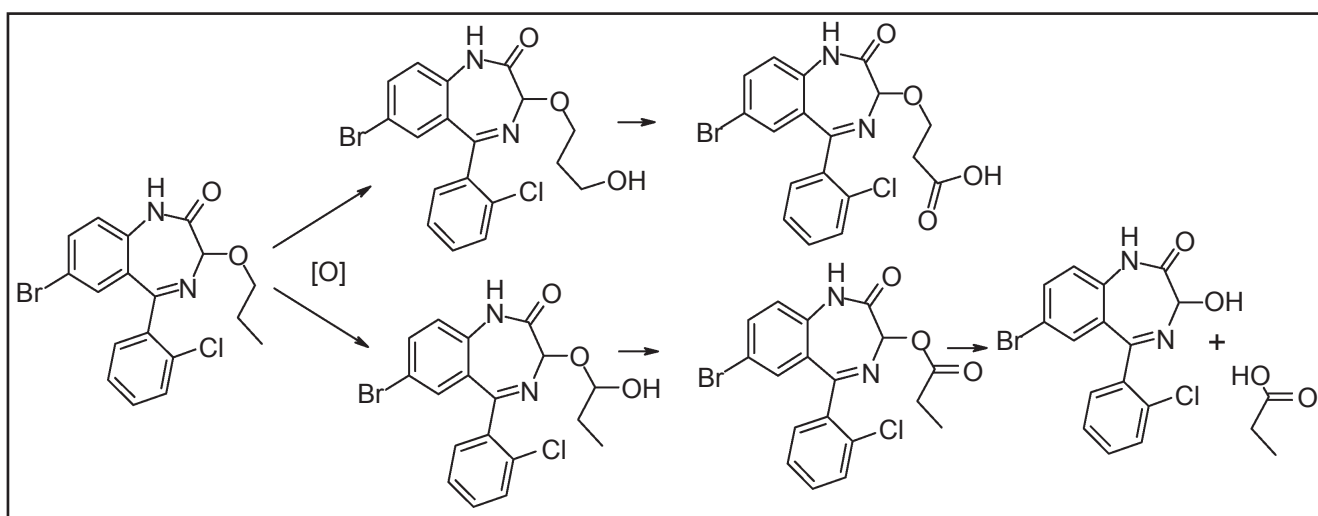
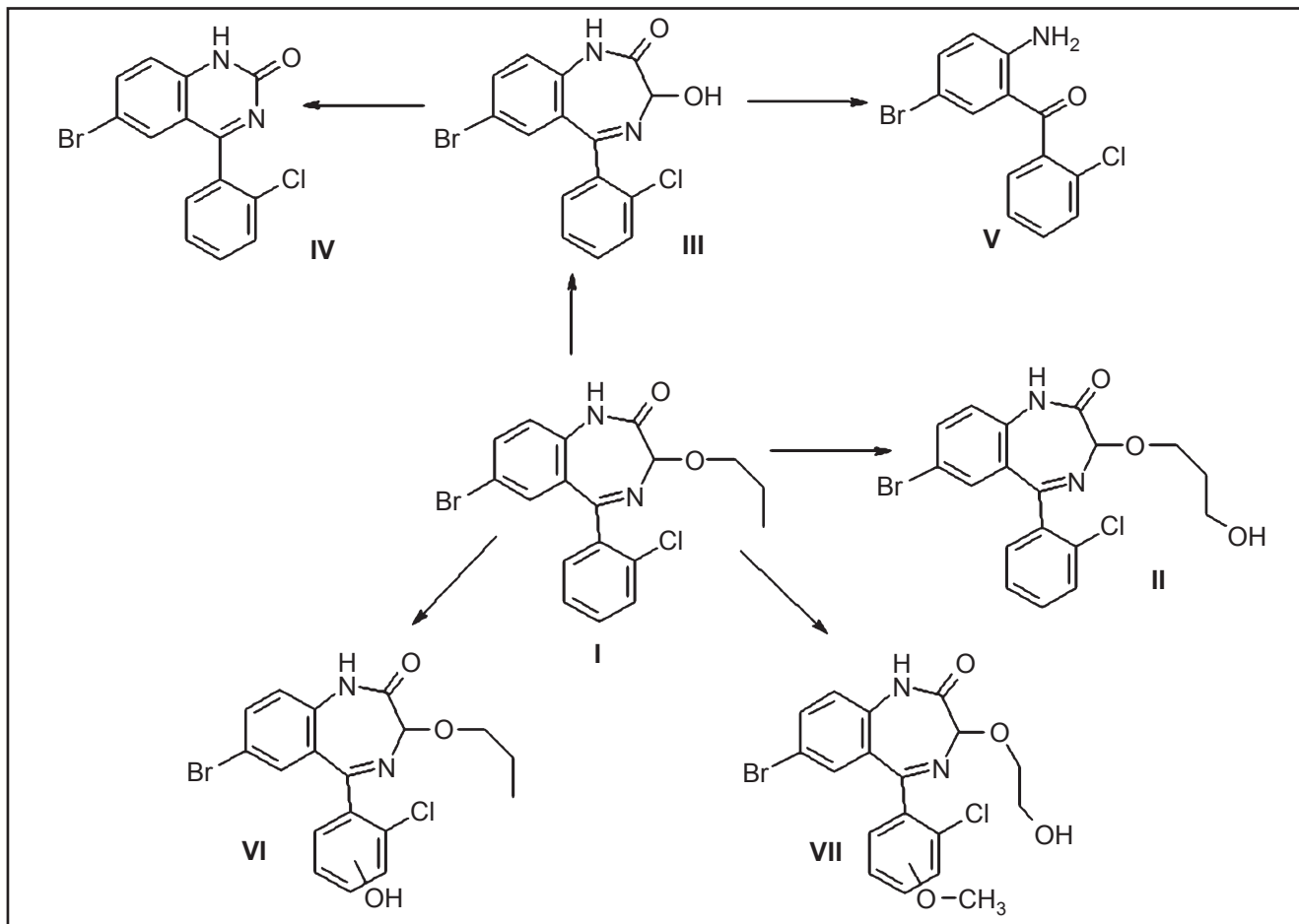


Рис. 2. Схема метаболізму пропоксазепаму (а) та елімінації алкоксильного радикала з молекули пропоксазепаму в процесі утворення 3-гідроксипохідного в організмі мишей (б)

на тлі попереднього введення нерадіоактивного аналога, можна зробити висновок, що сполука практично не кумулює в організмі та виводиться повністю, але дана речовина може бути віднесена до тих, що

повільно екскретуються з організму.  
З метою визначення окремих метаболітів, що утворюються в організмі мишей, проведено оцінку їх наявності в екскретах тварин. Виходячи із

запропонованої теоретичної схеми (рис. 2, а), окрім класичних метаболітів похідних 1,4-бенздіазепіну, гідроксильованих за ароматичними системами (VI та VII), можна було очікувати також на специфіч-



ний гідроксильований за термінальним атомом вуглецю алкоксильного радикала метаболіт (II). Також присутність близьких груп з високою електро-негативністю (азот у положенні «4» та карбонільна група у положенні «2») зумовлює схильність проміжного атома вуглецю до окиснення й утворення 3-гідроксипохідного (III), з подальшим формуванням відповідного хіназолінону (IV) або бензофенону (V). Можливість реалізації цього шляху підтверджується тим, що близька за структурою сполука, яка містить радіоактивну мітку в етоксильному радикалі положення «3», утворює нерадіоактивні метаболіти внаслідок елімінації відповідної частини молекули [9]. Виходячи з вищезначеного, окремі сполуки було використано як референтні сполуки можливих метаболітів після попереднього визначення термінів їх утримання на ВЕРХ-колониці з мас-детектором.

У зразку цільної сечі та хлороформного екстракту калу експериментальних тварин присутній іонний пік ( $M/z=407$ ), що відповідає вихідній сполу-

ці I, проте його інтенсивність значно відрізняється у зразках сечі та калу. У калі вміст сполуки, за даними величини іонного струму при  $M/z=407$ , є більш характерним і майже на порядок вищий за показники у сечі. Також на хроматограмах зареєстровано пік іонного струму при  $M/z=366$  (рис. 3, а) із відповідним мас-спектром (рис. 3, б). Наявність інтенсивного іонного струму з  $M/z=366$  свідчить про перетворення пропоксазепаму у метаболіт III (3-гідроксипохідне).

Оскільки у молекулі пропоксазепаму положення «3» займає хімічно стабільна алкоксильна група, постає питання, чи може реалізовуватися відповідно до цієї структури зазначений шлях біотрансформації та через які можливі інтермедіати він перебігає. Факт елімінації радіоактивної мітки з молекули I передбачає напрямки метаболізму, що функціоналізують алкоксильний радикал і призводять до його деструкції та видалення з молекули. Оскільки у ньому відсутні групи, здатні до реакцій обміну (гідролітичне розщеплення естерного зв'язку, амідної

групи чи інші), таким процесом можуть бути лише окислювально-відновлювальні реакції, що здійснюються в організмі за допомогою монооксигеназ і призводять до гідроксильованих продуктів. У пропоксильному радикалі локалізація реакційних центрів може бути у термінальному атомі вуглецю, який є більш доступним для активного центру ферментів, або найближчому до атома кисню атомі вуглецю (знижена електронна густина за рахунок негативного індукційного ефекту атома кисню) (рис. 2, б).

У зразку сечі та калу ідентифіковано пік, який має іонний струм маси  $M/z=423$ . Зазначений метаболіт із відповідними характеристиками може бути зарахованим до сполук II та/або VI. Утворення останньої відбувається через проміжну нестійку стадію аренового окису. Ми не виключаємо можливість метаболітів II, III та VI до подальшого ферментативного перетворення. Наявність у молекулах гідроксилу робить їх субстратами УДФ-глюкуронозилтрансферази та сульфотрансферази, що призводить до утворення відповідних глюку-

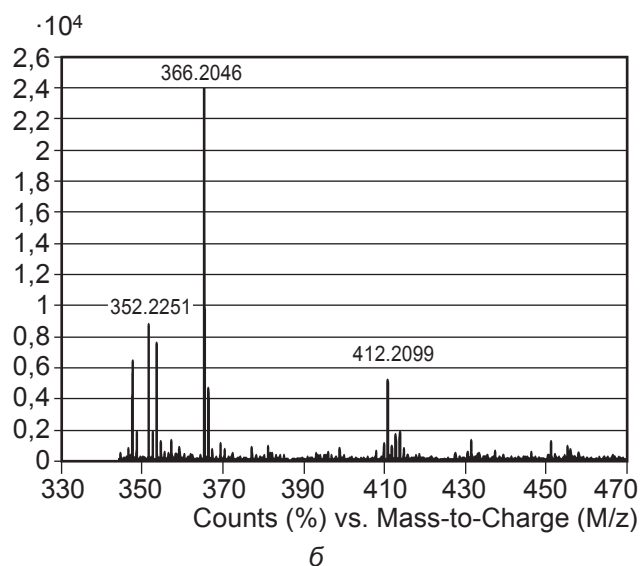
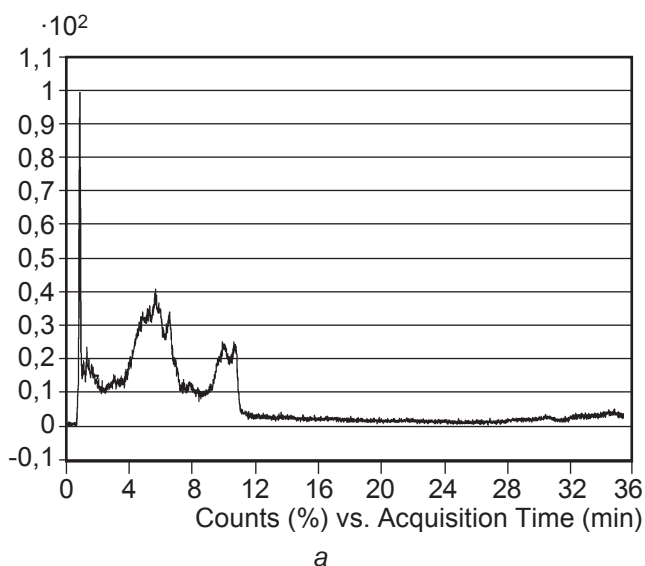


Рис. 3. Іонний струм при  $M/z=366$  зразка калу мишей, що отримували пропоксазепам (10 мг/кг, 4 доби) (а), та мас-спектр цього піка (б)



ронідів і сульфатів. Окрім того, нами ідентифіковано іонний струм маси  $M/z=439$ , що може відповідати за характеристичними даними метаболіту VII (метоксильне похідне). Отже, у процесі метаболізму пропоксазепаму утворюються, принаймні, чотири метаболіти: 3-гідроксипохідне (III), окиснені за ароматичним кільцем (VI) і алкоксильним радикалом (II) та метоксильований продукт біохімічної реакції (VII). Щодо теоретично можливих метаболітів IV та V, попередником яких міг бути метаболіт III (див. рис. 2, а) то в наших досліджах їх не ідентифіковано.

### Висновки

1. Процес екскреції пропоксазепаму після його одноразового введення є досить тривалим (загальна константа екскреції  $(0,019 \pm 0,050)$  год<sup>-1</sup>). В умовах інтрагастрального шляху введення сполуки радіоактивні метаболіти виводяться переважно із сечею —  $(67,5 \pm 18,5)$  % від введеної дози, тимчасом як виводяться з калом (до 1/3 від введеної дози), що є наслідками процесів неповного всмоктування та кишково-печінкової циркуляції.

2. Тривале введення (7 діб) пропоксазепаму не змінює параметрів його екскреції. Низький вплив на ферментні системи, що каталізують біотрансформацію пропоксазепаму, підтверджується відсутністю статистично значущих змін константи елімінації до та після курсового введення —  $(0,019 \pm 0,050)$  та  $(0,016 \pm 0,007)$  год<sup>-1</sup> відповідно.

3. У процесі метаболізму пропоксазепаму в організмі мишей утворюються 3-гідроксипохідне, що свідчить про часткову елімінацію алкоксильного радикала у вихідній молекулі, а також окиснені за

ароматичним кільцем, алкоксильним радикалом і метоксильований продукт біохімічної реакції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynyuk [et al.] // *Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 45, N 5/6. – P. 427–432.

2. Аналгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів / В. І. Павловський, Т. А. Кабанова, О. І. Халімова [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. – 2015. – № 1 (25). – С. 38–41.

3. Оцінка дозозалежності процесів фармакокінетики <sup>14</sup>C-пропоксазепаму / М. Я. Головенко, В. І. Павловський, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь // *Одеський медичний журнал*. – 2016. – № 3 (155). – С. 22–27.

4. Головенко М. Я. Участь фенобарбітал-індукованих ізоформ CYP450 у о-дезалкоксилуванні <sup>14</sup>C-етоксазепаму / М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь, В. Б. Ларіонов // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. – № 1 (47). – С. 53–59.

5. Соловьев В. Н. Фармакокинетика : руководство / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов. – М. : Медицина, 1980. – 423 с.

6. Головенко Н. Я. Определение транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах / Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1978. – Т. 12, № 1. – С. 3–14.

7. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles / F. Kratz // *Journal of controlled release*. – 2008. – Vol. 132. – P. 171–183.

8. Механізми реакцій метаболізму етоксазепаму в гомогенатах печінки щурів / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь, Н. О. Жукова // *Запорізький медичний журнал*. – 2015. – № 4 (91). – С. 100–104.

nisms. *Neurophysiology* 2013; 5/6(45): 427-432.

2. Pavlovsky V.I., Kabanova T.A., Khalimova E.I., Voronenko O.V., Andronati S.A. Analgesic properties of 1-alkyl-3-acetoxy-1.2-dihydro-3H-1.4-benzodiazepine-2-ones. *Dos. biol med*. 2015; 1(25): 38-41.

3. Golovenko M.Ya., Pavlovsky V.I., Larionov V.B., Valivodz' I.P. Estimating of <sup>14</sup>C-propoxazepam dose-dependence pharmacokinetic processes. *Od. med. j.* 2016; 3(155): 22-27.

4. Golovenko M.Ya., Valivodz' I.P., Larionov V.B. Participating of phenobarbital-induced CYP450 izoforms in desalcoxylation of <sup>14</sup>C-etoxazepam. *Pharmacol lik. toxicol.* 2016; 1(47): 53-59.

5. Solovyev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. *Pharmacokinetica (rukovodstvo)* [Pharmacokinetics (guidance)]. Moscow, Medicina., 1980. 423 p.

6. Golovenko M.Ya., Zin'kovskiy V.G. Determination of 1.4-benzdiazepine derivatives and their metabolites in biological media. *Khim. pharm. j.* 1978; 12 (1): 3-14.

7. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J. Control. Release*. 2008; 132: 171-183.

8. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Valivodz I.P., Zhukova N.A. The metabolism reactions mechanisms of 3-ethoxozepam in rat liver homogenates. *Zaporizh. med. j.* 2015; 4(91):100-104.

Надійшла 9.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

### REFERENCES

1. Pavlovsky V.I., Tsybalyuk O.V., Martynyuk V.S., Kabanova T.A., Semishyna E.A., Khalimova E.I., Andronati S.A. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mecha-



І. В. Єлисеєва, Є. М. Бабич, Л. А. Ждамарова,  
В. І. Білозерський, С. А. Колпак, О. Ю. Ісаєнко

## ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗРАЗКІВ КОМПЛЕКСНИХ ПРОТИДИФТЕРІЙНИХ КАНДИДАТ-ВАКЦИН

ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків, Україна

УДК 615.371:615.076.9

І. В. Єлисеєва, Е. М. Бабич, Л. А. Ждамарова, В. И. Белозерский, С. А. Колпак, Е. Ю. Исаенко  
ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ КОМПЛЕКСНЫХ ДИФТЕРИЙНЫХ КАНДИДАТ-ВАКЦИН

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины», Харьков, Украина

Статья посвящена усовершенствованию иммунопрофилактики дифтерии в направлении разработки комплексных кандидат-вакцин, изготовленных на основе адьюванта — нативного дифтерийного бактериального антигена, полученного под действием физических факторов в условиях дифтерийного производства. Две серии экспериментального дифтерийного бактериального препарата, полученные при помощи различных источников ультразвукового излучения, в соединении с нативным очищенным дифтерийным анатоксином эффективно стимулировали антитоксический гуморальный иммунитет у подопытных животных. Достигнутые уровни противодифтерийных антител после введения им исследуемых образцов кандидат-вакцин с бактериальным компонентом оказались сопоставимы, по данным РПГА, с действием официальной вакцины АД-М, где в качестве адьюванта применяется гидроксид алюминия.

**Ключевые слова:** дифтерийные вакцины, дифтерийный бактериальный антиген, адьюванты, ультразвуковое излучение, антитоксический иммунитет.

UDC 615.371:615.076.9

I. V. Yelyseyeva, Ye. M. Babych, L. A. Zhdamarova, V. I. Bilozersky, S. A. Kolpak, O. Yu. Isayenko  
STUDYING OF SPECIFIC ACTIVITY OF EXPERIMENTAL SAMPLES OF COMPLEX DIPHThERIAL CANDIDATE VACCINES

SI "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology NAMS Ukraine", Kharkiv, Ukraine

**Introduction:** Article is devoted to the improvement of immunoprevention of diphtheria as for development of the complex candidate vaccines made on the basis of the native diphtherial bacterial antigens obtained by the physical factors in the conditions of diphtherial production.

**The aim and purposes** of the study was to reproduce the process of obtaining diphtheria bacterial antigen under production conditions of PJSC "Pharmstandard-Biolek" and determine the specific activity of the experimental samples of complex diphtheria candidate vaccines produced on its basis.

**Methods:** The diphtheria bacterial antigen preparation was obtained by exclusive method and used for immunization of laboratory rabbits with the native cleared diphtherial toxoid. As a control there was taken AD-M vaccine. Subsequently, serums were examined in RPHA.

**Results.** Both series of experimental diphtherial bacterial preparations which differed in concentration of protein and have been received by means of various sources of ultrasonic radiation, combined with the native cleared diphtherial toxoid, have shown ability to effectively stimulate anti-toxic humoral immunity of experimental animals.

**Conclusions.** The reached levels of antidiphtherial antibodies in RPHA after inoculation of the studied samples of candidate-vaccines with a bacterial component to experimental animals were comparable to action of an AD-M vaccine where as adjuvan aluminum hydroxide is used.

**Key words:** diphtherial vaccines, diphtherial bacterial antigen, adjuvants, ultrasonic radiation, anti-toxic immunity.

Всупереч досягненням більш як піввікової історії імунопрофілактики дифтерії все ще неможливо порушувати питання про ерадикацію цієї тяжкої інфекції через проблему дифтерійного бактеріоносійства. У людській популяції постійно

існує джерело інфекції, яка, за певних умов, може вибухнути епідемічними ускладненнями, як це трапилось у 90-х роках минулого сторіччя на території країн СНД [1–3]. Розв'язання проблеми бактеріоносійства не може бути досягнуте за до-

помогою існуючих засобів профілактичної імунізації [4]. Адсорбований на гідроксиді/фосфаті алюмінію дифтерійний анатоксин викликає потужну Th2-іммунну відповідь: Т-хелпери 2 (Th2) активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гумо-



ральної імунної відповіді; продукують інтерлейкіни 4, 5, 13 шляхом підвищення обох популяцій специфічних і неспецифічних антитіло-секретуючих клітин селезінки і рівня CD19+ — CD27+ клітин [5]. Алюмінійвмісні дифтерійні вакцини є поганими індукторами клітинного імунітету і не забезпечують стимуляцію ефективного клітинно-опосередкованого імунітету і Th1-відповіді через активацію Т-кілерів [6].

Розробкою бактеріальної дифтерійної вакцини займалися у Московському науководослідному інституті епідеміології та мікробіології ім. Г. Н. Габричевського [7]. У сучасній науковій літературі відновлюється обговорення необхідності створення вакцин, що формують імунний захист проти адгезивної активності *Corynebacterium diphtheriae*. Поверхневі структури патогену, адгезини, включаючи пілі (фімбрії), 67-72p поверхневий протеїн, DIP 1281 поверхневий протеїн, ліпоарабіноманан CdiLAM здатні стимулювати дію факторів природженого і набутого імунітету [4].

Проте світова практика імунoproфілактики дифтерії все ще здійснюється за допомогою традиційних вакцин.

Проведені нами дослідження присвячені науковому обґрунтуванню розробки нового класу протидифтерійних вакцин-кандидатів, які мали б не лише забезпечувати гуморальний імунітет, але й обмежувати процеси колонізації слизових оболонок патогенними коринебактеріями [8–10]. Вказаного результату можна досягнути завдяки введенню у склад дифтерійного анатоксину нативних поверхневих бактеріальних антигенів *C. diphtheriae*, одержаних авторським способом [10].

**Мета** дослідження — відтворення процесу виготовлення дифтерійного бактеріального антигену в умовах виробництва ПАТ «Фармстандарт-

Біолік» та визначення специфічної активності експериментальних зразків комплексних протидифтерійних кандидат-вакцин, виготовлених на його основі.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі лабораторії біологічного контролю, відділу контролю якості, лабораторії фармацевтичних розробок ПАТ «Фармстандарт-Біолік» і лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН України». Для виготовлення антигенних препаратів коринебактерій дифтерії був використаний виробничий штам *C. diphtheriae* var. *gravis* токсигенний, massachusetts.

Принципова схема одержання нативних поверхневих антигенних бактерійних комплексів *C. diphtheriae* — компонентів комплексної протидифтерійної кандидат-вакцини — складався з таких етапів: відбір мікробної біомаси *C. diphtheriae* з ферментеру на етапі звільнення від токсину шляхом фільтрації культуральної рідини через фільтрувальні елементи; суспендування біомаси у стерильному фізіологічному розчині та інактивація на водяній бані; відмивання від залишків живильного середовища; перевірка стерильності дифтерійної суспензії та визначення її оптичної щільності; ультразвукова дезінтеграція біомаси; відокремлення супернатанту; біохімічні дослідження; доведення бактерійного антигенного препарату до необхідної концентрації білка в антигенному препараті.

Дезінтеграція мікробної маси здійснювалася з використанням джерел ультразвуку: прилад виробництва Cole-Darmer, потужність 135 В, частота 142 кГц ± 6,0 % (з охолодженням); прилад «Євро-біосонік», потужність 15 Вт, частота 50 Гц.

Вплив експериментального бактерійного дифтерійного ан-

тигенного препарату, одержаного за допомогою фізичних факторів, на формування гуморального імунітету вивчали на 16 кролях середньою масою до 3,0 кг з віварію ПАТ «Фармстандарт-Біолік». В ідеальному експерименті необхідно було б контрольну групу тварин за кількістю зрівняти з дослідною. Проте кількість кролів, надана нам для проведення експерименту, була обмеженою. Враховуючи, що вакцина АД-М — це офіційний препарат, її імуногенність є доведеною, то для того, щоб показати в принципі активність даної серії АД-М вакцини, було імуізовано лише одну тварину. Нам важливіше було визначитися зі специфічною активністю та дозуванням експериментальних кандидат-вакцин. Експерименти на лабораторних тваринах проводились відповідно до вимог і загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених І Національним конгресом із біоетики (20.09.01 р., Київ, Україна), та норм біомедицини згідно із законом «Про захист тварин від жорстокого поводження» (28.12.06 р., Київ, Україна) і погоджених із положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Для виготовлення комбінованих дифтерійних кандидат-вакцин використовували нативний очищений дифтерійний анатоксин (НОДА) та дві експериментальні серії бактеріального антигенного препарату *C. diphtheriae* (СН1 та СН2), виготовлені на харківському підприємстві ПАТ «Фармстандарт-Біолік». Комбіновану кандидат-вакцину вводили піддослідним тваринам підшкірно.

Гуморальний протидифтерійний імунітет досліджували за допомогою РПГА щотижня протягом місяця після щеплення. Статистичну обробку ре-



зультатів експерименту проводили, використовуючи програмні пакети Microsoft Excel 2003 та "Biostat-4".

### Результати дослідження та їх обговорення

#### Випробовування ад'ювантної дії експериментального бактерійного антигенного препарату *S. diphtheriae* CH1

Двох кролів імунізували такими експериментальними вакцинами: НОДА 20 Лf/мл (1 мл) + CH1 (1 мл); дві тварини (контрольні) одержали НОДА по 20 Лf/мл (1 мл) з фізіологічним розчином (1 мл). Досліджуваний антигенний препарат CH1 містив 0,051 мг/мл білка.

Протягом місяця після імунізації рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові щеплених кандидат-вакцинами кролів не досяг мінімального захисного рівня і до 4-го тижня був нульовим.

Через 35 днів кролів було імунізовано вдруге тими ж експериментальними вакцинами, що і при першій вакцинації. Щотижня у них визначали рівень антитоксичних антитіл протягом місячного терміну спостереження. Результат був майже аналогічним, лише в одного кроля, щепленого дослідним зразком кандидат-вакцини, на 3-му тижні рівень специфічних антитіл сягав 4,0 МО/мл, в одного з контрольних кролів — 0,06 МО/мл.

І хоча рівень антитіл у дослідної тварини набагато перевищував рівень антитіл у контрольної тварини, дві тварини залишалися серонегативними, тому для одержання більш переконливого результату через 35 днів після другого щеплення тварин імунізували втретє за тією ж схемою та вивчали рівень гуморального антитоксичного імунітету (табл. 1).

Середній геометричний титр для кролів O1 і O2 дорівнював 0,497 МО/мл, а для пари контрольних тварин K1 і K2 — 0,123 МО/мл, що у 4 рази

менше за середній геометричний рівень антитіл у дослідних кролів.

Таким чином, можна стверджувати, що у кролів, щеплених комбінованою кандидат-вакциною серії 1, одержаною у виробничих умовах ПАТ «Фарм-стандарт-Біолік» за допомогою джерела ультразвуку Cole-Darmer, напружений антитоксичний імунітет сформувався в термін, порівнювальний із загально визнаним календарем щеплень (первинний щеплювальний комплекс АКДП-3), і виявився більш напруженим, ніж у контрольних тварин, щеплених моновакциною (НОДА).

#### Випробовування ад'ювантної дії експериментального бактерійного антигенного препарату *S. diphtheriae* CH2

Кролів з віварію ПАТ «Фарм-стандарт-Біолік» (n=14) імунізували підшкірно із дотриманням правил асептики експериментальними кандидат-вакцинами, створеними на основі бактеріального антигенного препарату CH2, виготовленого за допомогою ультразвукового приладу «Євро-біосонік». Досліджуваний антигенний препарат CH2 містив 1,53 мг/мл білка. Чотирьох кролів (O5–O8) імунізували НОДА 20 Лf/мл (1 мл) + CH2 (1 мл); кролі O9–O12 одержали аналогічний препарат, але дозування бактеріального компонента було у 5 разів меншим (0,3 мг/мл); контрольним тваринам K3, K4 і K5

увели НОДА 20 Лf/мл з фізіологічним розчином (1 мл); тварина K6 одержала офіційну вакцину — адсорбований на гідроксиді алюмінію дифтерійний анатоксин (АД-М) 20 Лf/доза (1,0 мл). Результати щотижневого вивчення рівня гуморального імунітету представлені у табл. 2.

Експериментальний бактеріальний антигенний препарат *S. diphtheriae* CH2 продемонстрував виражену ад'ювантну дію щодо очищеного концентрованого дифтерійного анатоксину як у нерозведеній формі (тварини O5–O8), так і в розведенні 1 : 5 (тварини O9–O12). У більшості тварин максимальних титрів було досягнуто через 14 діб після щеплення кандидат-вакцинами, і зберігалися вони на високому рівні протягом терміну спостереження, але виявилися надмірно високими (64,0 МО/мл та вище), що можна пояснити надмірною концентрацією дифтерійного бактеріального антигену в препараті.

У контрольних тварин (O13, O14, O15), щеплених моновакциною НОДА, зареєстровані, відповідно, мінімальні рівні антитіл: 0,125, 0,06 та 0,03 МО/мл. При оцінці одержаних результатів РПГА ми орієнтувалися на такий критерій: зазвичай вважається, що наростання титрів антитіл має достовірний характер, якщо інтервал між рівнями становить чотири розведення. Порівнюючи одержані результати в дослідній та

Таблиця 1  
Рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові кролів, щеплених кандидат-вакциною (CH1), після третього щеплення

Тварини	Рівень антитоксичних антитіл, МО/мл				
	7 днів	14 днів	21 день	28 днів	Середній геометричний титр
O1	2,0	4,0	0,5	0,125	0,841
O2	4,0	0,5	0,125	0,03	0,294
K1	0,125	0,5	0,125	0,06	0,147
K2	—	0,25	0,03	—	0,087

Примітка. O1, O2 — тварини основної групи; K1, K2 — тварини контрольної групи.



Таблиця 2

## Рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові кролів щеплених кандидат-вакциною (СН2)

Тварини	Рівень антитоксичних антитіл, МО/мл			
	7 днів	14 днів	21 день	28 днів
O5	4,0	—	64,0	64,0
O6	4,0	64,0	64,0	32,0
O7	2,0	64,0	64,0	64,0
O8	4,0	—	—	—
O9	4,0+	64,0	64,0+	32,0
O10	4,0+	64,0	64,0+	16,0
O11	4,0+	64,0	64,0+	—
O12	0,125	4,0	0,5	0
13 (K3)	0	0,125	0,125	0
14 (K4)	0	0,03	0	0
15 (K5)	0	0	0	0,06
16 (K6)	1,0	64,0	64,0	64,0

Примітка. O5–O12 — кролі основної групи; K3–K6 — тварини контрольної групи.

контрольній групі кролів, очевидно, що цей критерій перевищено у кілька разів, тобто різниця поміж рівнями антитіл у дослідних і контрольних кролів, безсумнівно, є достовірною.

Досліджуваний бактеріальний антиген *C. diphtheriae* за своєю антигенною активністю, у даних умовах експерименту, не поступався загальноновизнаному мінеральному ад'юванту гідроксиду алюмінію, що традиційно використовується при виготовленні дифтерійних вакцин: у контрольній тварини (K6), щепленої адсорбованим на гідроксиді алюмінію дифтерійним анатоксином (вакцина АД-М) в аналогічному дозуванні, рівень антитіл 64,0 МО/мл також був зареєстрований, починаючи з 2-го тижня після щеплення.

Вказаний факт має особливе значення, адже в науковій літературі останнього десятиріччя з'явилася низка досліджень, присвячених вивченню безпечності ад'ювантів та їх імунітет-підсилювального ефекту у вакцинах [11]. Вважається, що сьогодні, незважаючи на появу нових ад'ювантів, таких як MF59 — мікроемульсія «масло у воді», монофос-

форилліпід А, бактеріальні АДФ-рибозильовані екзотоксини, холерний токсин, імуностимуляторний комплекс (ISCOM), поліелектроліти, поліоксидоній тощо, ад'ювантами вибору залишаються ад'юванти алюмінію — алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, алюміній-преципітовані ад'юванти — завдяки їх трекі безпеки, низькій ціні й ад'ювантності з різними антигенами. Вони застосовуються у багатьох вакцинах, призначених як для дітей, так і дорослих, а саме: у вакцинах типу DTP (комбінації дифтерія-правець-коклюш), Pediarix (комбінована DTP-HBV-Polio), Pentacel (комбінована DTP-Haemophilus influenzae B (HIB)-Polio), у вакцинах HAV, HBV, HPV, HIB, пневмококових, сибірковій вакцині. Однак слід зауважити, що забезпечуючи потужну Th2-імунну відповідь (стимуляція В-лімфоцитів), алюміній-вмісні ад'юванти є поганими індукторами клітинного імунітету та не оптимальними для вакцин проти інфекцій, де для захисту потрібен потужний клітинно-опосередкований імунітет і Th1 (Т-хелпери 1) відповіді через активацію Т-кілерів [12].

До того ж зазнає перегляду загальноновизнаний протягом

десятиріч застосування ад'ювантів алюмінію погляд на ці нанокристалічні агломерат-формуєчі речовини як на інертні, а тому нешкідливі. Сьогодні накопичилося чимало результатів епідеміологічних, експериментальних, гістологічних досліджень, що свідчать про прямі токсичні ефекти ад'ювантів алюмінію на нервову систему. Було навіть продемонстровано, що алюміній діє на ЦНС на кожному рівні, включаючи зміни у генній експресії [13]. Вчені вважають, що, за певних умов, деякі ад'юванти призводять в дію негативні ефекти або діють як тригери у розвитку автоімунних захворювань [14; 15]. З попередньою дією ад'ювантів пов'язують кілька патологічних станів: синдром війни у морській затоці (GWS), синдром макрофагального міофасциту (MMF), синдром хронічної втомлюваності, післявакцинальні феномени тощо [16]. Shoenfeld і Agmon-Levin (2011) запропоновано об'єднати вказані стани під загальною назвою синдрому ASIA (Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants), автоімунний (автозапальний) синдром, викликаний ад'ювантами, який характеризується як неспецифічними, так і специфічними проявами автоімунного захворювання [17].

І хоча в науковій літературі існує й інша позиція, що характеризує дані про негативні ефекти вакцин як широко відомі антивакцинні вигадки, чи можна ігнорувати результати численних сучасних досліджень про токсичність (включаючи нейротоксичність), канцерогенність, алергенність і аутопатогенність фенолу, формальдегіду, гідроксиду алюмінію, Твіну-80, сквалену (MF59), етилртуті, що містяться у вакцинах національного календаря щеплень? Щоб зробити серйозний виклик верховенству ад'ювантів алюмінію, новий ад'ювант має подолати багато



великих перешкод, забезпечувати потужне підсилення дії вакцини з максимумом толерантності та безпечності, бути не менш простим, добре переноситися, мати мінімальну ціну, що є серйозним завданням для багатьох претендентів у ад'юванти [11]. Введення бактеріального дифтерійного ад'юванту, створеного на основі патоген-асоційованих молекулярних структур, які входять до складу клітинної мембрани бактерій, до складу комплексних дифтерійних вакцин, може стати впливовим знаряддям щодо стимуляції системи природженого імунітету та забезпечити антиколонізаційну дію дифтерійних імунопрофілактичних препаратів.

### Висновки

Обидві серії експериментального дифтерійного бактеріального препарату СН1 і СН2, що відрізнялися концентрацією білка і були виготовлені за допомогою різних джерел ультразвуку, показали здатність ефективно стимулювати антитоксичний гуморальний імунітет у піддослідних тварин у складі комбінованої дифтерійної кандидат-вакцини.

Експериментальний антигенний препарат СН1, який мав меншу концентрацію білка, для досягнення захисного рівня титрів антитіл потребував триразової імунізації тварин, тимчасом як препарат СН2 забезпечив значний ріст протидифтерійних антитіл вже після першого введення.

Одержані рівні протидифтерійних антитіл у РПГА після введення комбінованих дифтерійних кандидат-вакцин з бактеріальним компонентом піддослідним тваринам є порівнювальними із дією офіційної вакцини АД-М, де як ад'ювант використовується гідроксид алюмінію.

Для забезпечення максимальної ефективності та безпечності експериментального антигенного препарату опти-

мальне дозування доцільно визначати за допомогою тестів нешкідливості у певному інтервалі концентрації білка — від 0,05 мг/мл (СН1) до 0,3 мг/мл (СН2, розведення 1 : 5).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в Украине* / Л. М. Чудная, И. Г. Оксикюк, Л. С. Красюк [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 1999. — № 1. — С. 10–12.
2. Galazka A. M. Diphtheria (chapter 3) / A. M. Galazka, S. E. Robertson // *The Global Epidemiology of Infectious Diseases* / ed. by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez, Colin D. Mathers). — WHO, Geneva, 2004. — Vol. IV. — P. 55–75.
3. Костюкова Н. Н. Уроки дифтерии / Н. Н. Костюкова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. — 1999. — № 2. — С. 92–96.
4. Харсеева Г. Г. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизмы формирования / Г. Г. Харсеева, А. А. Алиева // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. — 2014. — № 4. — С. 109–117.
5. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // *Rev Neurol (Paris)*. — 2003. Vol. 159 (2). — P. 162–164.
6. *Adjuvants and autoimmunity* / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18 (13). — P. 1217–1225.
7. *Characteristics of diphtheria bacterial vaccine and results of its study in experiment and in human research* / Ye. A. Shmelyeva, D. P. Nikitin, A. N. Kuzikov [et. al.] // *Theses of V All-Russian microbiologists and epidemiologists congress reports, Krasnodar, 22–24 October 1985*. — М. — 1985. — P. 69–71. — 356 [2] p.
8. *Анти-адгезивная стратегия в разработке комплексных противодифтерийных вакцин как перспективная мера снижения циркуляции C. diphtheriae среди населения* / И. В. Елисеева, Е. М. Бабич, Л. А. Ждамарова [и др.] // *Детские инфекции*. — 2015. — № 3. — С. 30–33.
9. *Дослідження дії дифтерійного бактерійного антигенного препарату, одержаного за допомогою електромагнітного випромінювання надзвичайно високої частоти, на формування гуморального антитоксичного імунітету та колонізаційну резистентність в піддослідних тварин* / І. В. Єлисеева, Є. М. Бабич, В. І. Білозерський [та ін.] // *Вісник проблем біології і*

медицини. — 2015. — Вип. 3, Т. 2 (93). — С. 277–282.

10. Пат. № 86891 (UA) Спосіб отримання бактерійного дифтерійного антигену / Є. М. Бабич, І. В. Єлисеева, В. І. Білозерський [та ін.]; заявник та патентовласник Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України (UA). — № u 2013 097794; заявл. : 06.08.2013; опубл. 10.01.2014; Бюл. № 1.

11. *Негативні ефекти, індуковані ад'ювантами вакцин* [Текст] / І. В. Єлисеева, Є. М. Бабич, В. І. Білозерський [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. — 2016. — Т. 16, вип. 2 (54). — С. 279–286.

12. *Adjuvants and autoimmunity* / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18 (13). — P. 1217–1225.

13. Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // *Immunotherapy*. — 2014. — Vol. 6 (10). — P. 1055–1071.

14. Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // *J. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 61. — P. 927–934.

15. *Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)* / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 51. — P. 10–16.

16. *Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum* / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 361–373.

17. *Shoenfeld Y. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *J. Autoimmun.* — 2011. — Vol. 36 (1). — P. 4–8.

### REFERENCES

1. Chudnaya L.M., Oksiyuk V.G., Krasnyuk L.S., Moroz L.V., Bryzhata S.I., Dernihovskaya E.V., Skuratovskaya I.M. The epidemiological situation of diphtheria in Ukraine. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 1999; 1: 10–12.
2. Galazka A.M., Robertson S.E. Diphtheria (chapter 3). *The Global Epidemiology of Infectious Diseases* (edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez, Colin D. Mathers). Geneva, WHO, 2004; 4: 55–75.
3. Kostyukova N. N. The lessons of diphtheria. *Zhurn. mikrobiol., ehpidemiol., immunobiol.* 1999; 2: 92–96.



4. Kharseyeva G.G., Aliyeva A.A. Adhesion of *Corynebacterium diphtheriae*: role of surface structures and mechanisms of formation. *Zhurn. mikrobiol., ehpidemiol., immunobiol.* 2014; 4: 109-117.
5. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofascitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (2): 162-164.
6. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18 (13): 1217-1225.
7. Shmelyeva, Ye.A., Nikitin D.P., Kuzikov A.N., Yarovaya L.M., Bochkova V.P., Markina S.S., Kondrashina N.N. Characteristics of diphtheria bacterial vaccine and results of its study in experiment and in human research. Theses of V All-Russian microbiologists and epidemiologists congress reports, (22–24 October 1985, Krasnodar). Moscow, 1985, p. 69-71.
8. Eliseeva I.V., Babich E.M., Zhdamarova L.A., Belozerskiy V.I., Isaenko E.Yu., Kolpak S.A. Anti-adhesive strategy for development of complex diphtheria vaccine as a perspective measure of decrease of *C. diphtheriae* circulation among the population. *Defskie infektsii* 2015; 3: 30-33.
9. Eliseeva I.V., Babich E.M., Belozerskiy V.I., Zhdamarova L.A., Kolpak S.A., Balak O.K. Study of action of diphtheria bacterial antigenic preparation obtained by using electromagnetic radiation of extremely high frequency on the formation of humoral antitoxic immunity and colonization resistance in experimental animals. *Visnyk problem biologii i meditsini* 2015; 2 (93): 277-282.
10. Babich E.M., Eliseeva I.V., Belozerskiy V.I., Zhdamarova L. A., Isaenko O.Yu., Bobireva I.V., Gorbach T.V. Pat. № 86891 (UA). Method of obtaining of the bacterial diphtheria antigen Inventor (s): Applicant Institut mikrobiologii i imunologii im. I. I. Mechnikova NAMN Ukraini (UA). Application number: u 2013 097794; priority date: 06.08.2013; publication data: 10.01.2014; bull. № 1.
11. Eliseeva I.V., Babich E.M., Bilozers'kyi V.I. et al. Negative effect induced by vaccines adjuvants. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny* 2016; 16, Iss. 2 (54): 279-286.
12. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18 (13): 1217-1225.
13. Shaw C.A., Li D., Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 2014; 6 (10): 1055-1071.
14. Kool M., Fierens K., Lambrecht B. N. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. *J. Med. Microbiol* 2012; 61: 927-934.
15. Colafrancesco S., Perricone C., Priori R., Valesini G., Shoenfeld Y. Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J. Autoimmun* 2014; 51: 10-16.
16. Vera-Lastra O., Medina G., Cruz-Dominguez P. Mdel et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev. Clin. Immunol* 2013; 9 (4): 361-373.
17. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun* 2011; 36 (1): 4-8.

Надійшла 10.10.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. В. Чабан

УДК 615.015.11:615.262.1:615.276:577.1

Б. В. Приступа, М. В. Гайзель, І. А. Кравченко

## БІОХІМІЧНА ВІДПОВІДЬ ОРГАНІЗМУ НА ПРОЦЕС ЗАПАЛЕННЯ ЗА УМОВИ ЛІКУВАННЯ ЕСТЕРАМИ ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЇХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

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

УДК 615.015.11:615.262.1:615.276:577.1

Б. В. Приступа, М. В. Гайзель, І. А. Кравченко

### БИОХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА НА ПРОЦЕСС ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ УСЛОВИИ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ ИБУПРОФЕНА ПРИ ИХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

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

Изучен биохимический ответ организма экспериментальных животных на процесс каррагинанового воспаления при условии их лечения сложными эфирами ибупрофена. Воспалительный процесс вызывали субплантарным введением 0,2 мл 0,2 % раствора каррагинана в правую (заднюю) конечность крыс. Кровь отбирали каждый второй день, начиная с первого дня эксперимента, на протяжении 10 дней. Лечение проводили путем трансдермального введения референт-препарата ибупрофена и его сложных эфиров.

При трансдермальном введении сложные эфиры ибупрофена обладают высокой противовоспалительной активностью.

**Ключевые слова:** сложные эфиры ибупрофена, противовоспалительная активность, каррагинановое воспаление, холинэстераза, сиаловые кислоты, серомукоиды, общий белок.



## THE BIOCHEMICAL RESPONSE OF THE ORGANISM TO THE INFLAMMATION AFTER THE TREATMENT BY ESTERS OF IBUPROFEN AFTER THEIR TRANSDERMAL DELIVERY

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

The inflammation is a protective reaction of the organism to the damaging agent. The ibuprofen has anti-inflammatory, antipyretic and anti-edema effect. But ibuprofen has side effects also.

**Purpose:** The biochemical response of the organism has been studied in the process of experimental inflammation by carrageenan. Esters of ibuprofen were delivered through the skin by ointment.

The inflammation was induced by subplantar injection of 0.2 ml of 0.2% carrageenan solution into the right (rear) limbs of rats. Esters were synthesized from the aliphatic alcohols and ibuprofen. For these reactions were used methyl, ethyl, octyl and hexadecyl alcohols.

The blood was collected every second day, starting from the first day of the experiment, during the 10 days of the experiment. The treatment was performed by transdermal administered of the referent drug — ibuprofen, and its esters.

Biochemical parameters were determined, based on the dynamics of the cholinesterase activity, total protein, seromucoids and sialic acids in the blood plasma of experimental rats.

In the group where we used ibuprofen, cholinesterase activity decreased slowly, but was increased on the fourth day. In the experimental groups where used esters, the cholinesterase activity in rat plasma was restored on the second day of the experiment.

Esters of ibuprofen have a high anti-inflammatory activity, after transdermal delivery. They have a positive effect on the biochemical reaction in rats during inflammation. They reduce the level of imbalance and accelerate the return to the concentration of biochemical indicators seromucoids, sialic acids and total protein.

**Key words:** esters of ibuprofen, anti-inflammatory activity, carrageenan inflammation, cholinesterase, sialic acid.

Одним з головних завдань фармацевтичної хімії є пошук нових ліків, більш ефективних і з мінімальним проявом побічної дії. Для його розв'язання є кілька шляхів: цілеспрямований синтез нових лікарських препаратів, модифікація вже існуючих ліків, впровадження нанотехнологій та драгдизайн [1].

У даній роботі акцент зроблено на протизапальних засобах нестероїдного походження, оскільки процеси запалення є основним патогенетичним компонентом багатьох захворювань різної етіології та однією з найважливіших проблем загальної патології та клініки. Ця реакція організму на ушкодження бере участь у формуванні багатьох захворювань, які трапляються в практичній діяльності лікаря [2; 3].

Одним із найпоширеніших нестероїдних протизапальних

препаратів є ібупрофен, який має протизапальну, жарознижувальну та протинабрякову дію. Місцеве його застосування у вигляді м'якої лікарської форми потребує частого нанесення на шкіру (3–4 рази на день) [4; 5], тому актуальним є створення похідних на основі ібупрофену, яким було б притаманно збільшення часу утримання активної молекули в організмі як за рахунок збільшення ліпофільності, так і внаслідок повільного гідролізу, який призводить до пролонгованості дії [6].

Отримання естерів ібупрофену, що містять спиртову частину залишків метилового й етилового спиртів, проводили безпосередньо у середовищі спирту. Для одержання естерів із залишками радикалів гептилового й октилового спиртів реакцію здійснювали в бензолі, у колбі з насадкою Діна — Старка [7].

Чистоту одержаних естерів перевіряли методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) у системі — гептан-хлороформ-етилацетат 1 : 1 : 0,5. Чистоту та індивідуальність отриманих сполук оцінювали методом ТШХ, а також за ЯМР-, мас- та ІЧ-спектрами.

**Метою** даної роботи було вивчення біохімічної відповіді організму дослідних тварин в умовах лікування запального процесу їх кінцівок естерами ібупрофену.

#### Матеріали та методи дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії ОНУ імені І. І. Мечникова були синтезовані нові естери ібупрофену з різною довжиною вуглецевого ланцюга (рис. 1). Раніше проведеними дослідженнями вивчено динаміку зміни ширини та об'єму уражених кінцівок щурів методом во-

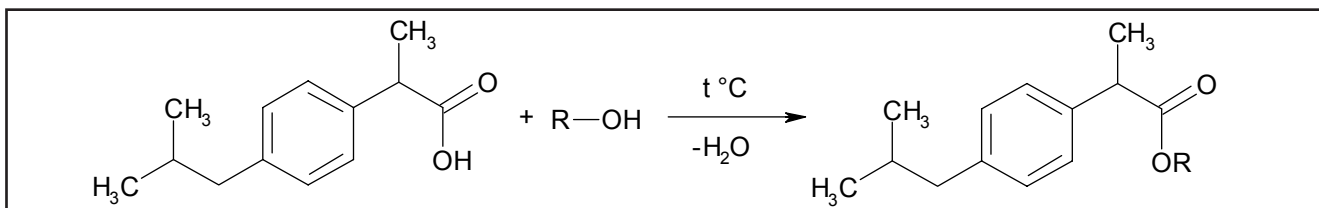


Рис. 1. Отримання естерів ібупрофену



## Досліджувані сполуки

№	Назва	-R	Молярна маса, M, г/моль	Вміст естеру, г на 100 г мазі	Структурна формула
I	Ібупрофен	-H	206	4,996	
II	Метилловий естер ібупрофену	-CH <sub>3</sub>	220	5,336	
III	Етиловий естер ібупрофену	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	234	5,676	
IV	Гептиловий естер ібупрофену	-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	304	7,376	
V	Октиловий естер ібупрофену	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	318	7,716	

люметрії [8]. Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар, масою 180–200 г, отриманих з віварію Одеського національного медичного університету. Під час досліду тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі. Експериментальні дослідження проводилися відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та комісії з біоетики ОНУ імені І. І. Мечникова МОН України (протокол № 2 від 14 квітня 2009 р).

Гостру запальну реакцію викликали методом субплантарного введення 0,2 мл 0,2 % розчину карагану в задню кінцівку дослідних щурів [9]. Після розвитку запалення проводили лікування щурів шляхом трансдермального введення референт-препарату ібупрофе-

ну та синтезованих естерів на місце ураження.

Були виготовлені м'які лікарські форми, які містили в собі новосинтезовані естери ібупрофену з довжиною вуглецевого ланцюга 1, 2, 7, та 8 атомів карбону. Гідрофільна основа, до складу якої входять ПЕГ-1500, ПЕО-400, 1,2-пропіленгліколь у співвідношенні 4 : 2 : 3 відповідно, часто використовується в медичній практиці, не викликає алергічних проявів і не має протипоказань до застосування [10].

Для лікування використовували мазь з естерами ібупрофену в молярному перерахунку на активну речовину (ібупрофен).

Структура досліджуваних сполук наведена в табл. 1.

Визначення біохімічних показників проводили на підставі динаміки зміни активності

холінестерази, вмісту загального білка, сіркомуконів і сіалових кислот у плазмі крові дослідних щурів [11], використовуючи турбідиметричний, спектрофотометричний та фотоелектроколориметричний методи.

Статистичні показники обчислювали за допомогою програмного пакета Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Холінестераза є унікальним та єдиним ферментом, активність якого в плазмі крові зменшується за наявності будь-якого патологічного процесу, у тому числі запального [12]. За результатами дослідження встановлено, що на тлі процесу запалення спостерігається різке зниження активності холінестерази в плазмі крові щурів (рис. 2). У контрольній гру-

Активність холінестерази, ммоль/л

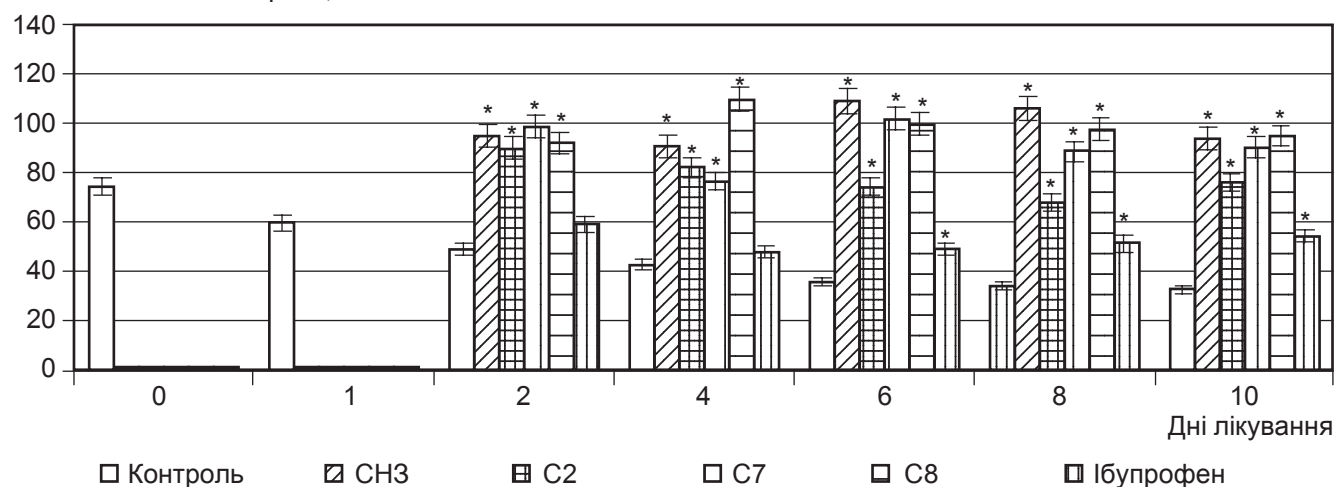


Рис. 2. Вплив експериментального лікування на активність холінестерази в плазмі крові дослідних щурів: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою



пі тварин, які не піддавалися лікуванню, було відмічено, що рівень активності холінестерази зменшився майже вдвічі протягом 8 днів експериментального запалення порівняно з початковими показниками.

У дослідних групах тварин, яких протягом експериментального запалення лікували естерами ібупрофену, активність холінестерази була зниженою лише через 24 год після індукування карагінанового запалення, після чого спостерігалася тенденція до її значного підвищення.

Для групи, яку лікували ібупрофеном, було характерним помірне зниження активності холінестерази порівняно з контрольною групою до 4-ї доби, після чого її активність почала відновлюватися. Встановлено, що протягом караган-індукованого запалення рівень активності холінестерази в плазмі крові щурів, яких лікували естерами ібупрофену, був вищим порівняно з інтактною групою, що, імовірно, пов'язано з ініціацією адаптивних і компенсаторних механізмів під впливом естерів ібупрофену, але дане припущення потребує більш детальних досліджень.

Для підтвердження будь-якого патологічного процесу не можна керуватися лише кількома показниками, тому нами було також визначено динаміку зміни концентрації сіркомуюкоідів у плазмі крові дослідних тварин протягом експериментального запалення. Одержані результати наведено в табл. 2.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що максимальне збільшення рівня сіркомуюкоідів у плазмі крові щурів спостерігається на 2-гу добу для груп, яких лікували ібупрофеном та його етиловим, гептиловим та октиловим естерами, та на 4-ту добу — для контрольної групи та для групи, яку лікували метиловим естером, після чого спостерігалася тенденція до зни-

ження концентрації сіркомуюкоідів. Однак при порівнянні результатів дослідних груп за абсолютними показниками чітко простежується, що найкраща динаміка повернення рівня сіркомуюкоідів до інтактних показників (після значного їх підвищення у гостру фазу запалення) характерна для груп, яких лікували ібупрофеном і коротколанцюговими його естерами. Використання довголанцюгових естерів не приводило до нормалізації рівня сіркомуюкоідів, оскільки показники від-

повідних дослідних груп достовірно не відрізнялися від контрольної групи тварин.

З літературних джерел відомо, що вміст сіалових кислот у плазмі крові помітно підвищується при захворюваннях, які супроводжуються запальними процесами або посиленою проліферацією тканин. Дослідження зміни концентрації сіалових кислот у плазмі крові наведено в табл. 3.

Показано, що вміст сіалових кислот значно збільшується в плазмі крові дослідних

Таблиця 2

**Вміст сіркомуюкоідів у плазмі крові дослідних щурів під час процесу запалення при трансдермальному введенні ібупрофену та його естерів (одиниці помутніння),  $M \pm m$ ,  $n=5$**

Група тварин	День лікування						
	0	1	2	4	6	8	10
Контрольна група	0,93± ±0,05	1,93± ±0,10	2,54± ±0,13	2,63± ±0,03	1,85± ±0,04	1,61± ±0,03	1,55± ±0,05
Ібупрофен			2,56± ±0,12	1,37± ±0,06*	1,51± ±0,06*	1,23± ±0,04*	0,91± ±0,04*
Метиловий естер			2,05± ±0,10*	2,17± ±0,16*	1,46± ±0,12*	1,29± ±0,06*	1,12± ±0,06*
Етиловий естер			2,50± ±0,13	2,23± ±0,12*	1,34± ±0,09*	1,39± ±0,08*	1,24± ±0,07*
Гептиловий естер			2,88± ±0,14*	2,27± ±0,11*	2,28± ±0,11*	2,02± ±0,10*	1,44± ±0,03*
Октиловий естер			2,57± ±0,12	2,34± ±0,10*	2,01± ±0,09*	1,85± ±0,11*	1,57± ±0,12

Примітка. У табл. 2 і 3: \* —  $p < 0,05$  (порівняно з контрольною групою).

Таблиця 3

**Вплив експериментального лікування на рівень сіалових кислот у плазмі крові дослідних щурів, ммоль/л,  $M \pm m$ ,  $n=5$**

Група тварин	День лікування						
	0	1	2	4	6	8	10
Контрольна група	2,16± ±0,11	2,52± ±0,13	3,52± ±0,18	2,92± ±0,15	2,74± ±0,11	2,53± ±0,11	2,38± ±0,06
Ібупрофен			3,37± ±0,17	3,32± ±0,17*	2,17± ±0,11*	2,26± ±0,11*	2,14± ±0,01*
Метиловий естер			3,36± ±0,07	2,65± ±0,04*	2,58± ±0,03*	2,29± ±0,03*	2,16± ±0,11*
Етиловий естер			3,27± ±0,02*	2,56± ±0,04*	2,39± ±0,03*	2,24± ±0,01*	2,02± ±0,01*
Гептиловий естер			3,40± ±0,07	3,11± ±0,06	2,72± ±0,04	2,43± ±0,03	2,28± ±0,02*
Октиловий естер			3,38± ±0,09	3,31± ±0,05*	2,92± ±0,07	2,51± ±0,06	2,29± ±0,04



Рівень білкових фракцій, г/л

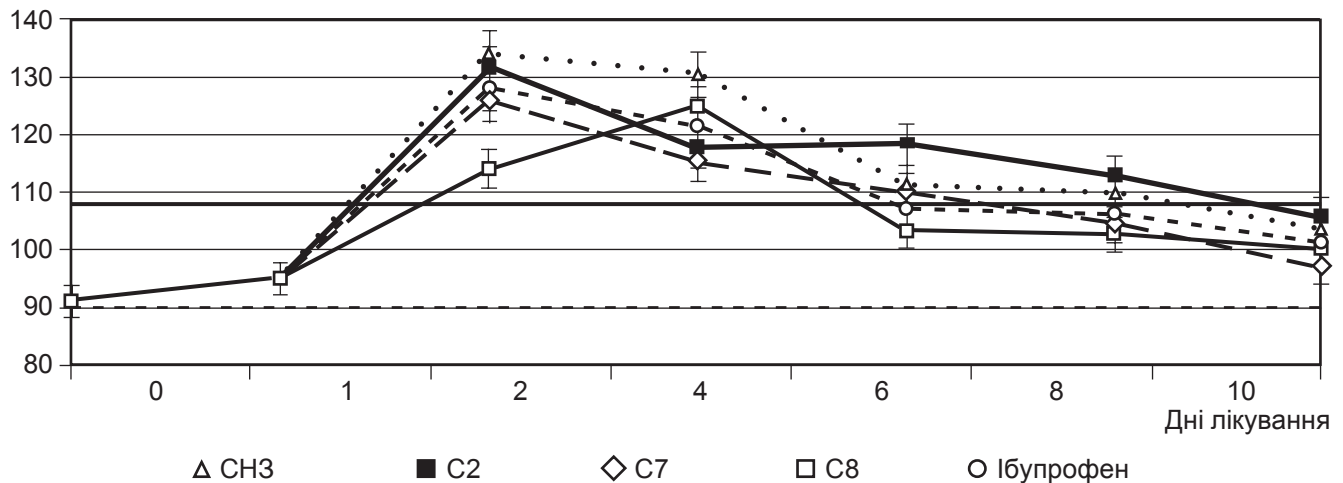


Рис. 3. Вміст загального білка в плазмі крові лабораторних щурів під час карагінан-індукованого запалення: пунктиром позначено діапазон біохімічної норми

щурів у 1-шу добу, тобто під час гострої фази запального процесу. З 2-ї доби показники майже всіх дослідних груп помітно знизилися. Винятком стали групи, яких лікували метиловим та етиловим естером. Вміст сіалових кислот у цих групах почав зменшуватися на 6-й день експерименту.

На 10-ту добу всі показники знизилися до рівня фізіологічної норми. Тим не менш, кращі результати протягом дослідження були характерні для ібупрофену та його коротколанцюгових естерів.

За результатами вивчення динаміки зміни рівня сіркомуюкоїдів і сіалових кислот у крові дослідних тварин було встановлено, що різниця між впливом на їх вміст синтезованих естерів та ібупрофену є не достовірною. Це свідчить про те, що новосинтезовані естери ібупрофену зберігають проти-запальну активність на рівні батьківської молекули — ібупрофену.

Крім того, було досліджено вміст у крові загального білка. З літературних джерел відомо [13], що під час запалення збільшується вміст у крові загального білка (в основному за рахунок підвищення рівня  $\alpha$ - та  $\gamma$ -глобулінів). Отримані результати вмісту в крові загального

білка для дослідних груп зображено на рис. 3.

Як свідчать отримані результати (див. рис. 3), протягом гострої фази запалення спостерігалось достовірне збільшення рівня загального білка в крові щурів усіх дослідних груп, що в середньому на 20–35 % перевищує показники біохімічної норми. Рівень загального білка в плазмі крові щурів усіх дослідних і контрольної груп досяг показників фізіологічної норми на 6-ту та 8-му добу відповідно.

### Висновки

1. Відмічено, що застосування досліджуваних сполук сприяє нормалізації та підвищенню активності холінестерази в плазмі крові щурів після значного зниження в 1-шу добу після введення флогогенів, тимчасом як у контрольній групі та групі, яку лікували ібупрофеном, спостерігається достовірне зниження активності вказаного ферменту ( $p < 0,05$ ).

2. Показано, що використання нових естерів похідних ібупрофену сприятливо впливає на біохімічну відповідь організму щурів протягом процесу запалення, знижуючи рівень дисбалансу і прискорюючи повернення до діапазону біохімічної норми концентрації

сіркомуюкоїдів, сіалових кислот та загального білка.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Muggia F. PEGylated liposomes with downorubicine / F. Muggia // Research to Practise. – 2001. – Vol. 3, N 1. – P. 1–3.
2. Белоцкий С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М. : Бином, 2008. – 240 с.
3. Чеснокова Н. П. Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии / Н. П. Чеснокова. – Саратов : СМУ, 2008. – 120 с.
4. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen / K. D. Rainsford // Inflammo-pharmacology. – 2011. – Vol. 19, N 6. – P. 293–297.
5. Evaluation of Ibuprofenvs Paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model / F. Boureau, F. Pellen, F. Verriere [et al.] // Clin Drug Invest. – 1999. – Vol. 17, N 1. – P. 1–8.
6. Насонов Е. Л. Применение НПВП: терапевтические аспекты / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 206–212.
7. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programme / J. M. Schwab, N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan // Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 869–874.
8. Протизапальна активність нових естерів ібупрофену при трансдермальному введенні / И. А. Кравченко, Б. В. Приступа, М. В. Кірева, А. О. Коберник // Вісник ОНУ. – Серія : Біологія. – 2015. – Т. 20, вип. 1 (36). – С. 171–176.



9. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // *Methods in molecular biology*. – 2003. – Vol. 225. – P. 115–121.

10. Кравченко И. А. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов / И. А. Кравченко, А. С. Андронати, В. Б. Ларионов. – Одесса : Астропринт, 2002. – 27 с.

11. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : Экологія, 2007. – 358 с.

12. Противовоспалительное действие терапевтического и низкочастотного ультразвука на модели воспалительного процесса у крыс / А. А. Коберник, И. А. Кравченко, А. И. Александрова [и др.] // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58, вып. 3. – С. 540–546.

13. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушения обмена белков : пособие для врачей / В. В. Долгов, О. П. Шевченко. – М. : Наука, 2002. – 67 с.

2. Belotskii S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow, Beanom 2008.

3. Chesnokova N.P. Inflammation: etiology, pathogenesis, pathogenetic substantiation of principles of treatment Sarata. Univ. Saratov State Medical University 2008. 120 p.

4. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology* 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888

5. Boureau F., Pelen F., Verriere F. et al. Evaluation of Ibuprofenvs Paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model. *Clin Drug Invest.* 1999; 17 (1): 1-8.

6. Nasonov E.L. The use of NSAIDs: therapeutic aspects. *RMZh* 2003; 10 (4): 212.

7. Schwab Jan M., Chiang Nan, Arita Makoto, Serhan Charles N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programme. *Nature* 2007; 447: 869-874.

8. Kravchenko I.A., Pristupa B.V., Kiryeva M.V., Kobernik A.O. Anti-inflammatory activity of new esters of ibuprofen when administered transder-

mal. *Visnyk ONU. Seriya Biologiya* 2015; 20; 1 (36): 171-176

9. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods Mol. Biol* 2003; 225: 121.

10. Kravchenko I.A., Andronati A., Larionov V.B, Physico-chemical basis of strengthening the transdermal delivery of drugs, Odessa, "Astroprint", 2002, 27 p.

11. Golovenko N.Ya., Kravchenko I.A. Biochemical Pharmacology prodrugs. Odessa, Ekologiya 2007. 358 p.

12. Kobernik A.A., Kravchenko I.A., Aleksandrov I.A., Pristupa B.V., Lepyh Y.I., Snehur P.A. Anti-inflammatory therapeutic action and low-frequency ultrasound on a model of inflammation in rats. *Biofizika* 2013; 58 (3): 540-546

13. Dolgov V.V., Shevchenko O.P. Laboratory diagnostics of proteins metabolism failure. Moscow, Nauka, 2002. 67 p.

#### REFERENCES

1. Muggia F. PEGylated liposomes with downorubicine. *From Research to Practise* 2001; 3, 1: 1-3.

Надійшла 10.10.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко

УДК 615.22:616.127-002:615.015

Г. І. Степанюк<sup>1</sup>, М. В. Сокирко<sup>1</sup>, Н. Г. Степанюк<sup>1</sup>, Ф. В. Гладких<sup>2</sup>, Ю. В. Короткий<sup>3</sup>

## ОЦІНКА КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЕТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ МОРФОЛІНІЙ)- 2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДУ (ЮК-76) В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна,

<sup>2</sup> КП «Козятинська центральна районна лікарня Вінницької обласної Ради»,  
Козятин, Україна,

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії Національної академії наук України,  
Київ, Україна

УДК 615.22:616.127-002:615.015

Г. І. Степанюк<sup>1</sup>, М. В. Сокирко<sup>1</sup>, Н. Г. Степанюк<sup>1</sup>, Ф. В. Гладких<sup>2</sup>, Ю. В. Короткий<sup>3</sup>  
ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЭТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ  
МОРФОЛИНИЙ)-2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДА (ЮК-76) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АД-  
РЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

<sup>1</sup> Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина,  
<sup>2</sup> КП «Казатинская центральная районная больница Винницкого областного Совета»,  
Казатин, Украина,

<sup>3</sup> Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, Украина  
Экспериментально нами было установлено, что применение 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодида (соединение ЮК-76) достоверно (p<0,05) сдерживало развитие гипознергетического состояния в условиях адреналиновой миокардиодистрофии (АМД)



у крыс и по эффективности не уступало применению кордарона. Так, у крыс с АД, леченных соединением ЮК-76, на 2-е и 8-е сутки содержание АТФ было выше соответственно на 76,3 и 72,5 %; содержание АДФ — ниже на 30,2 и 52,8 %, а АМФ — на 29,9 и 43,3 % соответственно относительно животных контрольной группы. Соединение ЮК-76 также, как и кордарон, способно достоверно ослаблять увеличение активности маркеров ишемического повреждения миокарда КФК и АСТ, что особенно заметно на 2-е сутки исследования. Кроме того, введение ЮК-76 вызвало достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение энергетического заряда сердца в оба срока наблюдения относительно показателей контрольных животных.

**Ключевые слова:** адреналиновая миокардиодистрофия, кордарон, 1-(1-адамантил-1-этоксид)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодид, кардиопротекция.

**UDC 615.22:616.127-002:615.015**

**H. I. Stepaniuk<sup>1</sup>, M. V. Sokyрко<sup>1</sup>, N. H. Stepaniuk<sup>1</sup>, F. V. Gladkykh<sup>2</sup>, Yu. V. Korotkyi**  
**ASSESSMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF 1-(1-ADAMANTYL-1-ETHOXY)-3-(N-METHYL-MORPHOLINO)-2-PROPANOL IODIDE (UK-76) UNDER EXPERIMENTAL ADRENALIN MYOCARDIAL DAMAGE**

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine,

<sup>2</sup> Public Utility "Koziatyn Central District Hospital of Vinnytsia Regional Council", Koziatyn, Ukraine,

<sup>3</sup> Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Morbidity of population of Ukraine from cardiovascular diseases and its first place ranking in the structure of total mortality indicates a growing prevalence of this pathology and unfavorable indicator of population health. A large arsenal of drugs used in the treatment of diseases of the cardiovascular system is not always satisfies both clinicians because of their lack of effectiveness and the presence of side effects. So today there is an intensive search for new molecules with cardioprotective effect, on the basis of which it would be possible to create more effective and safe drugs. In this regard, our attention was attracted to adamantane derivatives: 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl morpholino)-2-propanol iodide (UK-76).

**The aim:** to characterize the efficacy of UK-76 in the treatment of experimental adrenalin heart damage in rats; to evaluate the impact of UK-76 on the level of adenyl nucleotides in the myocardium and activity of marker enzymes cytolysis cardiomyocytes in serum of rats adrenal myocardiodystrophy model.

Administration of compound UK-76 also significantly hampered the development gypoenergetic state under AMD and performance is not inferior cordarone application. Thus, the rats in the "AMD+UK-76" group at the 2nd and 8th day ATP content was higher in 76.3 and 72.5%, and the content of ADP was lower by 30.2 and 52.8 % and AMP — 29.9 and 43.3%, correspondingly, than in the control group of rats.

The study showed that the compound UK-76 as well as cordaron is able to significantly inhibit the growth of activity markers of ischemic myocardial injury CK and AST, which is especially noticeable on 2nd day of the study. It was agreed with the decline in mortality.

**Key words:** adrenaline myocardial dystrophy, cordarone, 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl morpholino)-2-propanol iodide, cardioprotection.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вирішальне значення у формуванні суспільного здоров'я населення більшості країн європейського регіону мають хронічні неінфекційні захворювання: хвороби серцево-судинної системи, злоякісні новоутворення, обструктивні захворювання легень, цукровий діабет та ін. Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце у структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. У формуванні показника захворюваності провідну роль відіграють гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця (ІХС) і цереброваскулярні захворювання, частка яких відповідно становить 36,8;

24,5 та 19,2 %. Варто зазначити, що у структурі всіх серцево-судинних захворювань 67,6 % випадків смерті серед дорослого населення припадає на ІХС, із яких 54,8 % — працездатне населення [1; 2; 4].

За даними літератури [1; 3; 4; 6], в економічно розвинених країнах смертність від серцево-судинних захворювань постійно знижується. Проте в Україні з кінця 60-х років ХХ ст. вона неухильно зростає, з досягненням значень, набагато вищих, ніж в інших країнах. Так, у Польщі вона нижча у 2,3 рази, у Швеції — майже в 4, у Великобританії — в 4,6, у Франції — у 6 разів нижча, ніж в Україні.

За результатами широко-масштабних досліджень, проф. Lionel Opie (Кейптаун, ПАР) сформулював висновок, що серце є більше, ніж насос: це

орган, який потребує енергії для метаболізму, а ідеальним у лікуванні ішемії є використання метаболічної терапії. Незаперечні докази ефективності фармакологічного захисту міокарда при синдромі ішемії-реперфузії знайшли своє відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2006, 2013) у вигляді призначення метаболічної терапії хворим на стабільну стенокардію [3; 4].

Сьогодні виділяють дві великі групи лікарських засобів (ЛЗ) із кардіопротекторним ефектом: прямої та непрямой дії. Пряма міокардіальна цитопротекція пов'язана зі зменшенням інтенсивності впливу екзо- й ендогенних чинників безпосередньо на кардіоміоцити в нормі та при патології серцевого м'яза, непрямая — зі зниженням навантаження на



серцевий м'яз шляхом впливу на інші органи і системи [3; 5].

Широкий погляд на сучасну міокардіоцитопротекцію дозволив виділити групи ЛЗ, що впливають переважно на міокард і виявляють прямий кардіопротекторний ефект [1–5]:

1. Селективні блокатори повільних кальцієвих каналів (антагоністи  $\text{Ca}^{2+}$ ): верапаміл, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, дилтіазем та ін.

2. Лікарські засоби з переважним впливом на енергетичні процеси: триметазидин, мельдоній (Метамакс), АТФ-лонг (АТФ-форте), креатин фосфат, аспарагінат  $\text{K}^+$  і  $\text{Mg}^{2+}$  (Аспаркам), комбінований препарат глюконату  $\text{K}^+$  і  $\text{Mg}^{2+}$  (Ритмокор), комбінація таурину, густого екстракту плодів глоду, екстракту кропиви собачої (Кратал), аргініну глутамат (Глутаргін) та ін.

3. Анаболічні стероїдні та нестероїдні ЛЗ: нандролон, метандієнон, калію оротат, інозит (Рибоксин), магнію оротат (Магнерот), L-аргінін, інозин (Корангін) та ін.

4. Антиаритмічні ЛЗ, які стабілізують мембрану клітин міокарда: аміодарон, аймалін, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон, флекаїнід та ін.

5. Лікарські засоби, які зменшують потребу міокарда в кисні та покращують його кровопостачання: органічні нітрати — нітрогліцерин, нітросорбіддинітрат, ізосорбідну мононітрат; коронародилататори зі схожим механізмом дії — молсидомін.

6. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (біспролол, метопролол, небіволол та ін.) і блокатори  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів — карведилол та ін.

7. Антиоксидантні засоби: токоферол, аскорбінова кислота, кверцетин, розчинний кверцетин (Корвітин), ліпосомна форма кверцетину, тіотриазолін, церулоплазмін, мексидол, цитруліну мелеат (Стимол), метилетил-піридинол (Емоксипін), комплекси вітамінів та ін.

8. Електроноакцептори: цитохром С, рибофлавін, коензим Q та ін.

9. Інгібітори  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -каналів: амілорид та ін.

10. Засоби, які відкривають АТФ-залежні  $\text{K}^+$ -канали: нікорандил та ін.

Проте вищезазначені ЛЗ не завжди здатні задовольнити запити клініцистів як через їх недостатню ефективність, так і наявність побічних ефектів [4; 5]. Тому сьогодні триває інтенсивний пошук нових молекул з кардіопротекторною дією, придатних для створення на їх основі більш ефективних і безпечних препаратів. У цьому плані нашу увагу привернуло похідне адамантану — 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодид (рис. 1).

За даними літератури, 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) притаманна захисна дія на ішемізований мозок, що сприятиме комплексному підходу до лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, адже головний мозок є «органом-мішенню» за будь-якої кардіоваскулярної патології [4; 6]. Тому є всі підстави сподіватися на наявність у вказаної сполуки кардіопротекторної дії.

**Мета** дослідження — охарактеризувати ефективність застосування сполуки ЮК-76 у порівнянні з кордароном у лікуванні експериментальної адреналінової міокардіодистрофії у щурів за динамікою показників ішемічного ушкодження серця і аденілових нуклеотидів.

**Мета** дослідження — охарактеризувати ефективність застосування сполуки ЮК-76 у порівнянні з кордароном у лікуванні експериментальної адреналінової міокардіодистрофії у щурів за динамікою показників ішемічного ушкодження серця і аденілових нуклеотидів.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведене на 60 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, розділених на 4 групи: I група (n=15) — інтактні щури; II група (n=15) — щури з експериментальною адреналіновою міокардіодистрофією (АМД) без лікування (контроль); III група (n=15) — щури з АМД, ліковані сполукою ЮК-76 (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно); IV група (n=15) — щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ ім. М. І. Пирогова; *свідоцтво про атестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.*) з урахуванням вимог належної лабораторної практики GLP (*Good Laboratory Practice*) і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклініч-

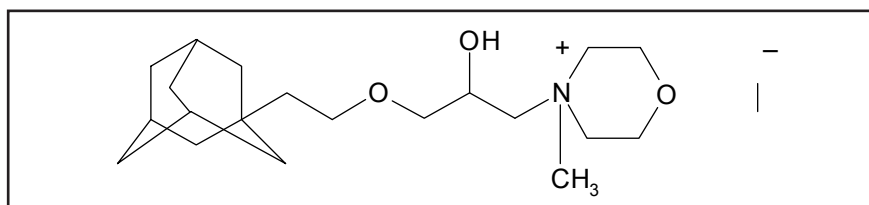


Рис. 1. 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодид (сполука ЮК-76)

ного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Моделювали АМД за методикою О. О. Маркової (1998) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ) дозою 1 мг/кг маси тіла [7]. Як референс-препарат обрано кордарон, який широко використовується для лікування ішемічної хвороби серця [7].

Дози кордарону (10 мг/кг, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ) та сполуки ЮК-76 (10 мг/кг) були запозичені з літератури [6; 8]. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (NaCl, ПАТ «Галичфарм», Львів).

Досліджувані речовини вводили тваринам щодня протягом 7 днів; перше введення — через 30 хв після моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2-гу та 8-му добу експерименту за динамікою показників летальності в групах тварин, активності маркерів ішемічного ушкодження серця — креатинфосфокінази (КФК) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, а також вмісту в міокарді аденілових нуклеотидів.

Активність АСТ (КФ 2.6.1.1) у сироватці крові визначали методом Райтмана — Френкеля за утворенням гідразонів піровиноградної кислоти в лужному середовищі за набором «АСТ» (Філісіт-Діагностика, Україна). Активність КФК (КФ 2.7.3.2) у сироватці крові визначали спектрофотометрич-

ним методом за швидкістю утворення НАДФН за набором «Креатинкіназа-кін.» (Спайн-Лаб, Україна).

Евтаназію щурів здійснювали шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом. Видалене з грудної порожнини тварин серце відмивали від крові охолодженим 1,15 % ізотонічним розчином калію хлориду (KCl) та висушували фільтрувальним папером.

Тканини серця гомогенізували при 3000 об./хв (тефлон-скло) у середовищі 1,15 % розчину KCl у співвідношенні 1 : 10 (маса/об'єм) при температурі 4–6 °С. Гомогенат центрифугували 30 хв при 600 г, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірки «Eppendorf» і до проведення досліджень зберігали при температурі -20 °С.

Для визначення рівня аденілових нуклеотидів проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином гідроксиду калію (KOH) із додаванням етилового спирту (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH); проби центрифугували 25 хв при 1000 г. Вміст аденілових нуклеотидів визначали в депротейнізованому трихлороцтовому супернатанті тканин серця 1 : 10 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом на пластині «Silufol» [9]. Енергетичний заряд розраховували за формулою David E. Atkinson (1968) [10]:

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Цифрові дані наведені у вигляді «M±m» для первинної вибірки (n), де M — середнє арифметичне значення, m — стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей визначали методом варіаційної статистики з використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента. Розрахунки здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel програмного забезпечення Microsoft Office-2010. Ста-

тистично достовірними вважали зміни при рівні вірогідності вище 95 % (p<0,05) [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження показало (табл. 1), що у групі щурів з АМД без лікування летальність становила 6 тварин із 15. Під дією сполуки ЮК-76, як і кордарону, показник летальності щурів з АМД знизився відповідно у 6 та 3 рази щодо тварин контрольної групи (p>0,05).

Біохімічні дослідження сироватки крові (табл. 2) щурів з АМД без лікування (контроль) показали значне зростання активності КФК. Це особливо помітно на 2-гу добу експерименту, коли показники активності КФК вірогідно збільшилися у 3,9 разу порівняно зі здоровими тваринами і становили в середньому 263,5 ОД/л проти 67,8 ОД/л в інтактних щурів.

Курсове введення щурам з АМД сполуки ЮК-76, подібно до кордарону, супроводжувалося на 2-гу добу експерименту зниженням показника КФК приблизно однаковою мірою, відповідно на 50,3 та 50,8 % щодо контрольних тварин. При цьому активність КФК на тлі обох досліджуваних речовин на 2-гу добу дослідження залишалась удвічі вищою від показників здорових тварин. На 8-му добу спостереження зміни активності КФК зберігали зазначену спрямованість і під впливом ЮК-76, як і кордарону, сягали рівня здорових щурів.

Таблиця 1

#### Показники летальності в групах тварин, n=15, абс. (%)

Група	Значення
Інтактні тварини	0 (0)
АМД без лікування (контроль)	6 (40,0)
АМД + ЮК-76	1 (6,6)*
АМД + кордарон	2 (13,2)*

Примітка. \* — p>0,05 щодо групи контрольних щурів.



Таблиця 2

**Вплив сполуки ЮК-76 і кордарону на активність креатинфосфокінази та аспартатамінотрансферази у сироватці крові щурів на тлі експериментальної адреналінової міокардіодистрофії,  $M \pm m$ ,  $n=7$**

№ групи	Умови досліджу	Термін спостереження, доба	КФК, ОД/л	АСТ, мкмоль/(хв·л)
I	Інтактні тварини	2-га 8-ма	67,80±2,68 64,90±3,68	36,80±0,87 37,30±1,08
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2-га 8-ма	263,50±16,86* 82,00±5,80*	79,40±2,65* 48,20±0,85*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ЮК-76 (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	130,90±12,27** 61,90±2,55#	56,20±1,96**° 38,50±1,78#
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	129,70±7,14** 63,70±3,59#	48,60±1,70** 37,10±1,84#

Примітка. У табл. 2 і 3: \* —  $p < 0,05$  щодо групи інтактних щурів (I); # —  $p < 0,05$  щодо групи контрольних щурів (II); ° —  $p < 0,05$  щодо групи щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, лікованих кордароном (IV).

Те ж саме стосується й активності АСТ. Із даних табл. 2 видно, що у нелікованих щурів з АМД на 2-гу добу експерименту активність АСТ вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшилась удвічі щодо інтактних тварин. Під дією ЮК-76, так само як і кордарону, у даному періоді досліджу показник активності АСТ вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшувався щодо контролю, але не досягав рівня здорових тварин.

На 8-му добу експерименту активність указанного маркера ішемії серця у контрольних щу-

рів ще залишалася підвищеною, тимчасом як під впливом обох досліджуваних речовин активність АСТ нормалізувалась і досягла рівня здорових щурів.

Характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що на тлі одноразового внутрішньом'язового введення щурам адреналіну тартрату дозою 1 мг/кг відмічається значне (особливо на 2-гу добу спостереження) зростання активності КФК і АСТ у плазмі крові, що, згідно з да-

ними літератури, свідчить про ішемічне ушкодження міокарда [12]. Це супроводжувалося загибеллю 6 із 15 (тобто 40,0 %) нелікованих тварин у першу годину експерименту. На 8-му добу активність обох маркерів ішемічного ушкодження серця наближалася до норми.

Сполука ЮК-76 так само, як і кордарон, здатна вірогідно ( $p < 0,05$ ) гальмувати зростання активності маркерів ішемічного ушкодження міокарда КФК та АСТ, що особливо помітно на 2-гу добу досліджу. Це узгоджувалося зі зниженням показника летальності.

Разом із цим результати дослідження засвідчили, що в умовах АМД реєструються значні порушення енергетичного обміну в міокарді щурів у різні терміни експерименту (табл. 3).

Так, на 2-гу добу (гострий період) у нелікованих щурів (контроль) реєструвався значний дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів у міокарді: вміст АТФ був нижчим на 62,9 %, тимчасом як вміст АДФ та АМФ — вищим на 65,4 та 117,5 % порівняно з інтактними тваринами ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни свідчать про розвиток мітохондріальної дисфункції з пригніченням окисного фосфорилування та його поєднання з тканинним диханням у міокарді щурів за умов

Таблиця 3

**Вплив кордарону та сполуки ЮК-76 на вміст аденілових нуклеотидів у тканинах серця щурів з адреналіновою міокардіодистрофією,  $M \pm m$ ,  $n=7$**

№ групи	Умови досліджу	Термін спостереження	Вміст аденілових нуклеотидів, мкмоль/г сухої тканини			Енергетичний заряд
			АТФ	АДФ	АМФ	
I	Інтактні тварини	2-га 8-ма	3,64±0,08	1,040±0,027	0,515±0,016	0,801±0,005
			3,69±0,06	1,050±0,048	0,486±0,018	0,807±0,005
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2-га 8-ма	1,35±0,05*	1,72±0,14*	1,120±0,036*	0,528±0,008*
			1,71±0,08*	1,97±0,15*	0,987±0,039*	0,577±0,008*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ЮК-76 (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	2,38±0,15**	1,20±0,07#	0,785±0,030**°	0,681±0,010**°
			2,95±0,09**°	0,93±0,05#°	0,560±0,031#°	0,769±0,005**°
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	2,03±0,04**	1,27±0,08**	0,869±0,028**	0,639±0,008**
			2,21±0,23*	1,26±0,06**	0,760±0,028**	0,665±0,019**





АМД. Станом на 8-му добу АМД у щурів групи контролю ознаки енергодефіциту залишалися досить виразними: вміст АТФ був на 53,7 % меншим, а вміст АДФ та АМФ, відповідно, вищим на 87,6 та 103,1 %, ніж у інтактних тварин. Перебіг АМД асоціювався зі значним падінням енергетичного заряду серцевого м'язу у різні терміни експерименту: у групі контролю цей показник був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим на 34,1 та 28,5 %, відповідно станом на 2-гу та 8-му добу, ніж у інтактних щурів.

Застосування кордарону стримувало формування дисбалансу аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі щурів за умов АМД. Так, станом на 2-гу добу вміст міокардіального АТФ під впливом референс-препарату виявився вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим на 50,4 % при певному зниженні рівнів АДФ та АМФ порівняно з тваринами групи контролю. Покращання процесів окисного фосфорилування в ішемізованому міокарді на тлі кордарону збереглося і на 8-му добу експерименту, про що свідчила позитивна динаміка рівнів аденілових нуклеотидів у серці.

Введення сполуки ЮК-76 також вірогідно ( $p < 0,05$ ) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося застосуванню кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ЮК-76» станом на 2-гу та 8-му добу міокардіальний вміст АТФ був вищим відповідно на 76,3 та 72,5 %, при певному зниженні ( $p < 0,05$ ) рівнів АДФ та АМФ щодо тварин контрольної групи. Введення ЮК-76, як і кордарону, викликало вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення енергетичного заряду серця в обидва терміни спостереження щодо показників контрольних тварин. При цьому за ефективністю похідне адамантану певною мірою переважало референс-препарат (див. табл. 3).

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що АМД, викликана

у щурів одноразовим введенням адреналіну тартрату (1 мг/кг, внутрішньом'язово), є досить тяжким ушкодженням серцевого м'язу. Про це свідчить, перш за все, 40 % показник летальності нелікованих тварин, що корелює із вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням активності маркерів ішемії міокарда (АЛТ і КФК) у сироватці крові та розвитком у серці дисбалансу аденілових нуклеотидів.

Курсове введення щурам з експериментальною АМД сполуки ЮК-76 (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно), як і кордарону (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно), сприяє послабленню ознак даного патологічного стану. Про це свідчить тенденція до зниження величини показників летальності в обох групах тварин і вірогідне ( $p < 0,05$ ) відновлення в сироватці крові активності АСТ і КФК, а також вмісту аденілових нуклеотидів у ішемізованому міокарді та величини енергетичного заряду серця тварин, що вижили. При цьому ЮК-76 за ступенем терапевтичного ефекту при АМД не поступається кордарону.

### Висновки

Моделювання МДА у щурів супроводжується зростанням у крові на 2-гу добу експерименту активності КФК у 3,9 рази й АСТ удвічі та значним дисбалансом у системі аденілових нуклеотидів у міокарді: вміст АТФ був нижчим на 62,9 %, тимчасом як вміст АДФ та АМФ був вищим на 65,4 та 117,5 %. Зазначені зміни супроводжувалися летальністю 40,0 % піддослідних тварин.

Сполука ЮК-76, так само як і кордарон, здатна вірогідно ( $p < 0,05$ ) гальмувати зростання активності маркерів ішемічного ушкодження міокарда КФК й АСТ, що особливо помітно на 2-гу добу дослідів. Це узгоджувалося зі зниженням величини показника летальності.

Введення сполуки ЮК-76 також вірогідно ( $p < 0,05$ ) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за

ефективністю не поступалося застосуванню кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ЮК-76» станом на 2-гу та 8-му добу міокардіальний вміст АТФ був вищим на 76,3 та 72,5 %, вміст АДФ був нижчим на 30,2 та 52,8 %, а АМФ — на 29,9 та 43,3 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані вказують на перспективність подальшого вивчення фармакологічних властивостей 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) як потенційного кардіопротекторного засобу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – 452 с.

2. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання : аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / за ред. В. М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.

3. Нетяженко В. З. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця / В. З. Нетяженко, Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 3 (41). – С. 40–50.

4. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.

5. Усачева Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е. В. Усачева // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2016. – № 9. – С. 546–550.

6. Пат. України на корисну модель Застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил діалкіламоній)-2-пропанол йодидів формули як засобів, які мають церебропротекторну дію / Ю. В. Короткий, Г. І. Степанюк, Б. О. Коваль [та ін.]. – № UA 97765, Бюл. № 7, 2015.

7. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.

8. Петрик І. О. Моніторинг кардіопротекторних ефектів похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 при модельній кардіальній ішемії за різних режимів введення



/ І. О. Петрик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 441–444.

9. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

10. Atkinson D. E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism / D. E. Atkinson // The metabolic roles of citrate. – London ; New York, 1968. – P. 23–40.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

12. Крижанівський В. О. Діагностика та лікування інфаркту міокарда / В. О. Крижанівський. – К. : Фенікс, 2000. – 451 с.

#### REFERENCES

1. Shafranskii V.V. (ed.) *Shchornichna dopovid pro stan zdorovia nase-lennia Ukrainy, sanitarno-epidemiolo-hichnu situatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy — 2015* [The annual report on the state of health of Ukraine's population, sanitary-epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2015]. Kyiv; 2016. 452 p.

2. Kovalenko V.M. (ed.) *Stan zdoro-via narodu Ukrainy u зв'язku iz khvoro-bamy systemy krovoobihu ta mozhylyvi*

*shliakhy ioho pokrashchannia: anali-tychno-statystychnyi posibnyk dlia lika-riv-kardiologiv, revmatologiv, terapev-tiv zahalnoi praktyky* [The health of the people of Ukraine due to diseases of the circulatory system and possible ways of its improvement: analytical and statistical manual for cardiologists, rheumatologists, internists general practice]. Kyiv; 2004. 124 p.

3. Netiazhenko V.Z., Netiazhenko N.V., Malchevska T.Y. Cell patronage infarction in patients with coronary heart disease. *Arteryalnaia hyperten-zyia* 2015; 3 (41): 40-50.

4. Chekman Y.S., Horchakova N.A., Frantsuzova S.B., Nahornaia E.A. *Me-tabolitnye y metabolitotropnye prepara-ty v systeme karyo- i orhanoprotektsii* [Metabolic Preparations in the system and cardyo- and protection organs]. Kyiv, 2009. 155 p.

5. Usachiova E.V. Myths and Real-ity cardioprotective therapy. *Rosyyskyi medytsynskyi zhurnal. Kardiologiya* 2016; 9: 546-550.

6. Korotky Yu.V., Stepaniuk H.I., Koval B.O., Stepaniuk N.H., Smertenko O.A. Patent of Ukraine № UA 97765. *Zastosuvannia 1-(1-adamantyl-1-etok-sy)-3-(N-metyl dialkilamonii)-2-propa-nol yodydiv formuly, yak zasobiv, yaki maiut tserebroprotektornu diiu* [Ukraine patent number UA 97765: Application 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl dialkilamoniy)-2-propanol iodide of for-

mula as tools that have cerebroprotec-tive action]; 2015.

7. Markova O.O. *Miokardiodystrofi-ia i reaktivnist orhanizmu* [Myocardio-dystrophy and reactivity]. — Ternopil : Ukrmedknyha; 1998. 150 p.

8. Petryk I.O. Monitor cardioprotec-tive effects 3,2'-spiro-2-pirrolo oksindolu compound R-86 on model with car-diac ischemia by different input modes. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho me-dychnoho universytetu* 2014. 18 (2): 441-444.

9. Prokhorova M.Y. *Sovremennye metody biokhimicheskikh issledovanyii (lipydnyi i enerhetycheskyi obmen)* [Modern methods of research biochemical-ly (lipid exchange and power machin-ery)]. Leningrad; 1982. 272 p.

10. Atkinson D.E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabo-lism. The metabolic roles of citrate. London and New York; 1968. 23-40 p.

11. Hlants S., Buzykashvyly N.E., Samoilova D.V. *Medyko-byolohyche-skaia statystyka* [Medical byolohyche-skaya statistics]. Moscow; 1999; 459 p.

12. Kryzhanivskiy V.O. *Diahnosty-ka ta likuvannia infarktu miokarda* [Diag-nosis and treatment of myocardial in-farction]. Kyiv. Feniks; 2000. 451 p.

Надійшла 31.10.2016

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

УДК 345.466-74.867:617.713-007

В. А. Ульянов<sup>1</sup>, М. Б. Макарова<sup>1, 2</sup>, Л. Н. Величко<sup>2</sup>,  
А. В. Богданова<sup>2</sup>, Т. Б. Гайдамака<sup>2</sup>, В. М. Скобеева<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ГЛАЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова», Одесса, Украина,

<sup>3</sup> Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

УДК 345.466-74.867:617.713-007

В. А. Ульянов<sup>1</sup>, М. Б. Макарова<sup>1, 2</sup>, Л. Н. Величко<sup>2</sup>, А. В. Богданова<sup>2</sup>, Т. Б. Гайдамака<sup>2</sup>,  
В. М. Скобеева<sup>3</sup>

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ГЛАЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова», Одесса, Украина,

<sup>3</sup> Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

В работе исследовано влияние инстилляций коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм на местный иммунитет здорового глаза и при условиях моделирования бактериального кератита средней степени тяжести у кроликов.



Установлено, что 30-дневные инстилляционные коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм значительно не изменяют местный иммунитет здорового глаза в эксперименте, тогда как при бактериальном кератите значительно снижают количество лимфоцитов и нейтрофилов в мазках-отпечатках роговицы на 5–7-е сутки эксперимента, увеличивают фагоцитарную активность нейтрофилов на 7–14-е сутки эксперимента, способствуют уменьшению выразительности воспалительного процесса и регенерации роговицы на 7-е сутки моделирования кератита. Таким образом, инстилляционные коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм изменяют ход экспериментального бактериального кератита, ускоряя эпителизацию инфицированной раны роговицы.

**Ключевые слова:** наночастицы серебра, роговица, бактериальный кератит.

UDC 345.466-74.867:617.713-007

V. A. Ulianov<sup>1</sup>, M. B. Makarova<sup>1, 2</sup>, L. N. Velichko<sup>2</sup>, A. V. Bogdanova<sup>2</sup>, T. B. Gaydamaka<sup>2</sup>, V. M. Skobeyeva<sup>3</sup>

#### THE INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES ON THE LOCAL IMMUNITY OF THE EYE BY MODELING BACTERIAL KERATITIS

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, Ukraine,

<sup>3</sup> I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** The existing methods of treating bacterial keratitis do not always provide a positive therapeutic effect and do not prevent the occurrence of relapses. The main cause of this is the development of resistance of microorganisms to antibiotics. The use of silver nanoparticles which have antimicrobial properties can be perspective for the treatment of bacterial keratitis.

**Objective.** Studying the effect of instillation of 30-nm silver nanoparticles on local immunity of a healthy eye and by moderate bacterial keratitis in rabbits.

**Materials and methods.** The research was conducted with 28 Chinchilla rabbits (2 groups of 14 animals). They were instilled in the conjunctival cavity with a colloidal solution of silver nanoparticles of 30 nm. The first group included the intact animals. In the second group, the animals were simulated with bacterial keratitis. The number of epithelial cells was determined in the prints of corneal smears, as well as the total number of white blood cells, the number of neutrophils and lymphocytes, and phagocytic activity of the neutrophils.

**Results.** The 30-day instillation of a colloidal solution of 30-nm silver nanoparticles does not irritate the cornea and does not significantly alter the local immunity of a healthy eye in the experiment, while, by bacterial keratitis, it significantly reduces the number of lymphocytes and neutrophils in the prints of cornea smears on the 5th-7th days into the experiment, increases phagocytic activity of the neutrophils on the 7th-14th days into the experiment, contributes to relief of the inflammation process and to the regeneration of the cornea by the 7th day into the modeling simulation of keratitis.

**Conclusion.** The instillation of a colloidal solution of 30-nm silver nanoparticles alters the course of experimental bacterial keratitis, accelerating the epithelization of the infected wounds of the cornea.

**Key words:** silver nanoparticles, cornea, bacterial keratitis.

Лечение бактериальных кератитов остается актуальной проблемой современной офтальмологии. Заболевание характеризуется тяжестью клинического течения, которое приводит к значительному снижению зрения, а также развитию осложнений [1]. Использование традиционных медикаментозных средств не всегда обеспечивает положительный лечебный эффект и предупреждает возникновения рецидивов [2]. Основной причиной этого является развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, что приводит к формированию суперштаммов, возникновению дисбактериоза. Патогенез бактериального кератита представляет собой сложный процесс, включающий взаимодействие множества местных и общих факторов: гормональных, пара-

кринных, нервных, сосудистых и клеточных [3]. В связи с этим необходим дальнейший поиск терапевтических средств, которые могли бы быть использованы для лечения кератитов.

В настоящее время значительный научно-практический интерес представляют исследования о влиянии наночастиц серебра на местный иммунитет глаза, играющий важную роль в течении воспалительного процесса [4]. Применение наночастиц серебра перспективно при бактериальных инфекциях, осложненных образованием биопленок. Отмечено, что наночастицы серебра обладают иммуномодулирующим действием. Установлено, что в зависимости от дозы и размера частиц серебро может как стимулировать, так и подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов [5]. Вмес-

те с тем, учитывая столь малые размеры и высокую проникающую способность наночастиц, не все авторы разделяют мнение о полной безопасности их применения в медицине [6–8], что требует дальнейших исследований эффективности и безопасности применения наноматериалов при лечении заболеваний глаза, в том числе бактериального кератита.

**Цель работы** — изучить влияние инстилляций наночастиц серебра размером 30 нм на местный иммунитет здорового глаза и при воспроизведении бактериального кератита средней степени тяжести у кроликов.

#### Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 28 кроликах породы шиншил-



ла, массой 2,5–3 кг, которые содержались в стандартных условиях вивария ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Эксперимент выполняли с соблюдением норм Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» № 27, ст. 230 (2006) с изменениями, внесенными согласно Закону № 1759-VI (1759-17) от 15.12.2009 г., а также общими этическими принципами экспериментов на животных (Национальный конгресс по биоэтике, 20.09.2001, Киев) и этическим кодексом ученого Украины (Национальная академия наук Украины, 2009).

На первом этапе исследований изучалось влияние курсовых 30-дневных инстилляций наночастиц серебра на местный иммунитет здорового глаза кроликов, а также раздражающее действие наночастиц серебра размером 30 нм на конъюнктиву и роговицу. Эксперимент поставлен на 14 кроликах, которых разделили на две группы. Опытной группе (7 кроликов) выполняли ежедневные трехразовые инстиллянии наночастиц серебра в течение 30 дней. Контрольная группа (7 кроликов) получала ежедневные трехразовые инстиллянии 0,9 % физиологического раствора также в течение 30 дней.

На втором этапе исследований изучалось влияние курсовых трехразовых инстилляций наночастиц серебра при воспроизведении бактериального кератита средней степени тяжести в течение 14 дней. В опытной группе (7 кроликов) животные с моделированным кератитом получали трехразовые инстиллянии наночастиц серебра ежедневно в течение 14 дней; в контрольной группе (7 кроликов) животным с бактериальным кератитом ежедневно инстиллировали физиологический раствор в течение 14 дней.

Моделирование бактериального кератита у кроликов проводили под внутривенным тиопенталовым наркозом (в разведении с 10 мл физраствора из расчета 1 мл/кг массы тела животного) и местной анестезией (инстилляцией в конъюнктивальную полость 0,5 % проксиметакаина («Алкаин», Alcon, Бельгия) путем выполнения послойной трепанации роговицы в оптической зоне до 2/3 толщины стромы, с дальнейшими стромэктомией и инстилляцией культуры *Staphylococcus aureus*, выделенного от пациента, в концентрации ( $10^9$  клеток/мл), в конъюнктивальную полость, с последующим введением субконъюнктивальных инъекций бетаметазона «Дипроспан», Шеринг-Плау, Бельгия (0,2 мл), а также ежедневными трехразовыми инстилляциями 0,1 % раствора дексаметазона «Фармадекс», Фармак, Украина в течение 5 дней [9]. Клинические наблюдения проводили ежедневно. Фоторегистрацию объективного осмотра выполняли с помощью цифровой камеры Canon, Япония. Размеры изъязвления определяли при помощи флюоресцеинового теста.

Наночастицы серебра сферической формы размерами 30 нм синтезировали на базе НИИ физики ОНУ им. И. И. Мечникова цитратным методом [10]. Использовались коллоидные растворы наночастиц серебра концентрацией 0,2 мг/мл.

Забор материала на исследование местного иммунитета проводили на 1, 3, 5, 7, 14-й дни эксперимента согласно методике цитологического исследования мазков-отпечатков [11]. При микроскопии подсчитывалось количество эпителиальных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов в 10 полях зрения мазка. Цитологическая характеристика включала в себя также оценку фагоцитарной активности нейтрофилов — процентное соотношение ак-

тивных фагоцитирующих нейтрофилов к общему числу подсчитанных нейтрофилов [12].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы «Statistica 9.0». Определялись средние значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сравнение полученных данных проведено с использованием параметрического дисперсионного анализа для повторных измерений с последующим применением критерия множественного сравнения Тьюки. Достоверность различия между двумя группами контролировалась также непараметрическим критерием Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  [13].

#### Результаты исследования и их обсуждение

После курсовых 30-дневных инстилляций наночастиц серебра размером 30 нм в здоровый глаз было отмечено, что раздражающего действия на конъюнктиву и роговицу животных не наблюдалось. При исследовании местного иммунитета глаза не отмечено значимого изменения соотношения количества лейкоцитов и эпителиальных клеток по сравнению с контрольной группой.

При исследовании влияния наночастиц серебра размером 30 нм на течение бактериального кератита средней степени тяжести изучались местный иммунитет с анализом количества эпителиальных клеток, нейтрофилов, лимфоцитов и уровень фагоцитарной активности нейтрофилов в опытной и контрольной группах в мазках-отпечатках на каждый срок наблюдения. Данные сравнительного анализа количества эпителиальных клеток в динамике воздействия наночастиц серебра при бактериальном кератите в мазках-отпечатках представлены на рис. 1.

После воспроизведения бактериального кератита (до



Количество клеток  
в мазке

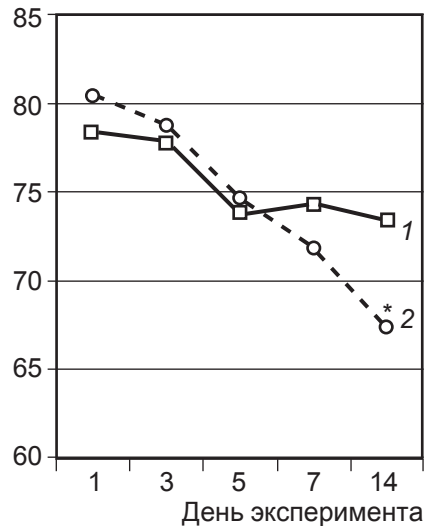


Рис. 1. Динамика изменения количества клеток эпителия в мазках-отпечатках роговицы при экспериментальном бактериальном кератите. На рис. 1–5: 1 — контроль (физиологический раствор); 2 — опытная группа (коллоидный раствор наночастиц серебра размером 30 нм); \* —  $p < 0,05$

начала воздействия наночастиц серебра) в цитологической картине мазков-отпечатков количество эпителиальных клеток составляло  $78,40 \pm 1,09$  в

поле зрения в контрольной группе, а в опытной —  $81,00 \pm 1,09$  в поле зрения. В процессе воздействия наночастиц серебра к 5-му дню наблюдения отмечалось значимое снижение количества эпителиальных клеток в опытной группе до  $74,60 \pm 0,94$  в поле зрения ( $p = 0,0002$ ) и в контрольной группе — до  $73,90 \pm 0,94$  в поле зрения ( $p = 0,005$ ) по отношению к исходному уровню. В контрольной группе на 5–14-й день количество эпителиальных клеток достоверно не изменялось, тогда как в опытной группе на 14-й день воздействия произошло достоверное снижение количества эпителиальных клеток до  $67,40 \pm 0,97$  в поле зрения по сравнению с контрольной группой —  $73,40 \pm 0,97$  в поле зрения ( $U = 2,5$ ;  $p = 0,005$ ).

В ходе эксперимента в ранее запланированных точках исследования значимых изменений количества лейкоцитов в опытной и контрольной группах не выявлено (рис. 2).

При анализе изменений клеточного состава в мазках-отпечатках отмечается значи-

мое снижение количества лимфоцитов на 7-й день воздействия в опытной группе —  $27,00 \pm 1,54$  в поле зрения ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с контрольной —  $38,60 \pm 1,54$  в поле зрения (рис. 3).

При исследовании воздействия наночастиц серебра на местный иммунитет глаза было отмечено значимое снижение количества нейтрофилов на 5-й день воздействия в опытной группе —  $42,30 \pm 1,44$  в поле зрения ( $p = 0,0115$ ) по сравнению с контролем —  $51,60 \pm 1,44$  в поле зрения и 7-й день воздействия —  $36,00 \pm 2,39$  в поле зрения ( $p = 0,0013$ ) в опытной группе и в контрольной —  $47,00 \pm 2,39$  в поле зрения (рис. 4).

При наблюдении изменений динамики клеточного состава в мазках-отпечатках было отмечено достоверное увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов к 14-му дню воздействия в опытной группе —  $0,86 \pm 0,04$  ( $U = 1,5$ ;  $p = 0,003$ ) по сравнению с контрольной —  $0,67 \pm 0,04$  (рис. 5). Клинически после 14-дневных курсовых инстилляций было отмечено купирование воспали-

Количество клеток  
в мазке

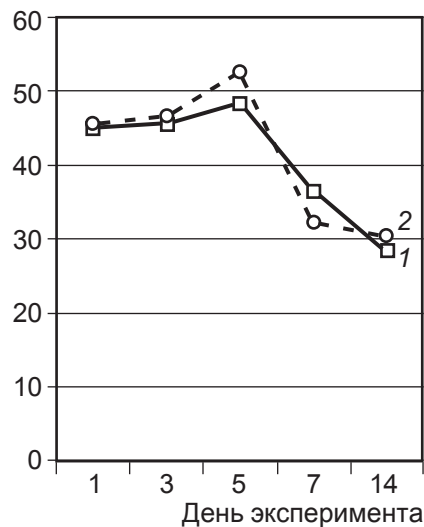


Рис. 2. Динамика изменения количества лейкоцитов в мазках-отпечатках роговицы при экспериментальном бактериальном кератите

Количество клеток  
в мазке

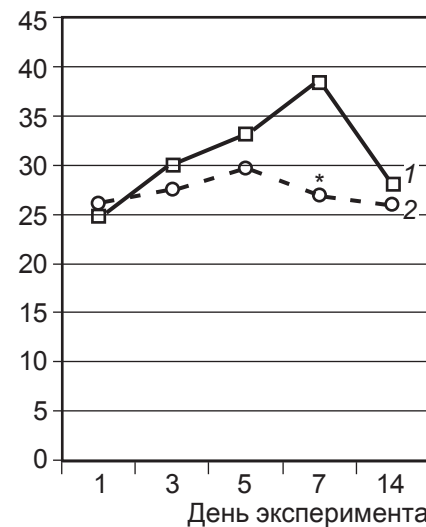


Рис. 3. Динамика изменения количества лимфоцитов в мазках-отпечатках роговицы при экспериментальном бактериальном кератите

Количество клеток  
в мазке

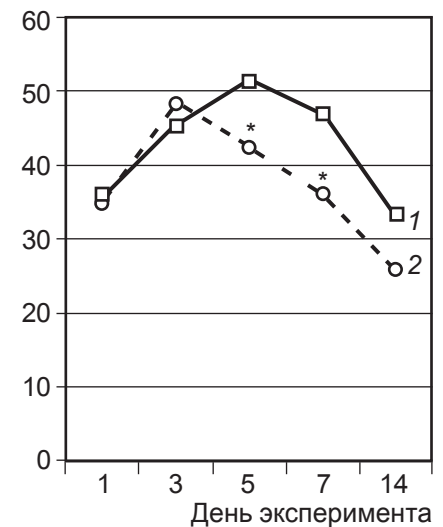


Рис. 4. Динамика изменения количества нейтрофилов в мазках-отпечатках роговицы при экспериментальном бактериальном кератите



Количество клеток  
в мазке

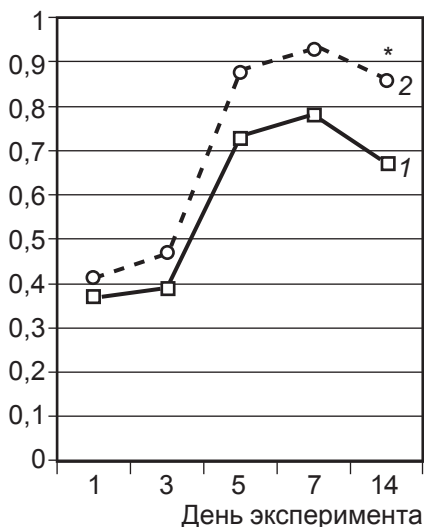


Рис. 5. Динамика изменения фагоцитарной активности нейтрофилов при экспериментальном бактериальном кератите

тельного процесса на 7-е сутки с полной эпителизацией поверхности роговицы у всех животных опытной группы, тогда как в контрольной группе полная эпителизация наступала к 10-м суткам.

Известно, что размер наночастиц предопределяет их выраженную биологическую активность и способность проникать через биологические мембраны, принимать участие в регуляции деятельности клеток, органов и систем организма, что обеспечивает повышение функциональной активности клеток и может отражаться на клиническом течении патологического процесса [14]. Имеется ряд работ, в которых отмечается, что наночастицы серебра обладают иммуномодулирующим действием. Установлено, что в зависимости от дозы и размера частиц серебра может как стимулировать, так и подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов [6–8]. В данном исследовании наблюдали более выраженное, по сравнению с контрольной группой, уменьшение количества лимфоцитов и нейтрофилов в мазках-отпечатках роговицы на 5–7-е сутки модели-

рования бактериального кератита на фоне инстилляций наночастиц серебра. Следует отметить, что в это же время происходила и эпителизация раны роговицы.

В ранее проведенных нами исследованиях по изучению влияния наночастиц серебра *in vitro* на уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов и маркера аутоиммунного процесса в периферической крови больных вирусной патологией роговицы показали достоверное повышение уровня экспрессии CD7, CD25, CD45 и фагоцитарной активности нейтрофилов после применения наночастиц серебра, данные результаты позволяют предположить, что наночастицы обладают иммуномодулирующим действием [15]. В данном исследовании наблюдали повышение фагоцитарной активности нейтрофилов при моделировании бактериального кератита более выраженное, чем в контрольной группе.

Нанодисперсные системы могут на клеточном уровне избирательно влиять на течение воспалительного процесса, при этом основной мишенью регулирующего воздействия наночастиц являются макрофаги [14]. Предыдущими исследованиями показано, что интрадермальное введение наночастиц серебра вызывает изменения функциональной активности фибробластов, митотической активности эпителиоцитов базального слоя эпидермиса, индекса дегрануляции тучных клеток, количества макрофагов в дерме. Причем способность наночастиц повышать функциональную активность фибробластов увеличивается в ряду 20 → 70 → 30 нм [16; 17]. Возможно, способностью оказывать влияние на течение воспалительного процесса, на функциональную активность эпителиальных и соединительнотканых клеток объясняется сокращение сро-

ков эпителизации роговицы при экспериментальном бактериальном кератите.

Таким образом, к сокращению сроков заживления раны роговицы при бактериальном кератите в условиях инстилляций наночастиц серебра могут приводить изменения количества и функциональных свойств лейкоцитов, влияние на функциональную активность эпителиальных и соединительнотканых клеток роговицы, известные бактерицидные свойства наночастиц серебра.

## Выводы

1. Инстилляцией коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм в течение 30 дней не оказывают раздражающего воздействия на роговицу и значительно не изменяют местный иммунитет здорового глаза в эксперименте.

2. Инстилляцией наночастиц серебра размером 30 нм при экспериментальном бактериальном кератите значительно снижают количество лимфоцитов в мазках-отпечатках роговицы к 7-м суткам наблюдения, нейтрофилов к 5–7-м суткам; к 14-м суткам увеличивают фагоцитарную активность нейтрофилов по сравнению с контрольной группой животных, не получавших инстилляций наночастиц серебра при моделировании бактериального кератита.

3. В группе кроликов, получавших инстилляцию коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм при моделировании бактериального кератита, отмечено купирование воспалительного процесса на 7-е сутки с полной эпителизацией поверхности роговицы, тогда как в контрольной группе полная эпителизация роговицы наступала к 10-м суткам, у животных сохранялся конъюнктивит.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Recent trends: Medical management of infectious keratitis / S. Solan-



ki, M. Rathi, S. Khanduja [et al.] // *Oman J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 83–85.

2. Дрожжина Г. И. Определение тяжести поражения роговицы у больных с персистирующими эпителиальными дефектами, торpidными язвами и при нарушении регенерации роговицы после кератопластики / Г. И. Дрожжина, Л. Ф. Тройченко, Е. И. Драгомирецкая // *Офтальмологический журнал.* – 2013. – № 2. – С. 5–10.

3. Дрожжина Г. И. Эффективность инстилляций аутоыворотки в комплексном лечении нарушений регенерации роговицы после кератопластики / Г. И. Дрожжина, Л. Ф. Тройченко // *Офтальмологический журнал.* – 2012. – № 6. – С. 6–10.

4. Мовчан Б. А. Нанотехнологии на службе офтальмологии / Б. А. Мовчан // *Глаз.* – 2007. – № 5. – С. 7–13.

5. Влияние курсовых инстилляций наночастиц серебра размером 30 нм на местный иммунитет здорового глаза и на модели бактериального кератита у кроликов / В. А. Ульянов, М. Б. Макарова, Л. Н. Величко [и др.] // *Філатовські читання* — 2016 : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України ; XIV конгрес офтальмологічного товариства країн Причорномор'я. Одеса, 19–20 травня 2016 р. : матеріали. – Одеса : ТЕС, 2016. – С. 33–34.

6. Ahamed M. Silver nanoparticle applications and human health / M. Ahamed, M. Alsalmi, M. Siddiqui // *Clinica chimica acta.* – 2011. – № 411. – P. 1841–1848.

7. Tang J. Status of biological evaluation on silver nanoparticles / J. Tang, T. Xi // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 958–961.

8. *Histopathological effects of nanosilver (Ag-NPs) in liver after dermal exposure during wound healing* / Mohammad Saeed Heydarnejad, Parisa Yarmohammadi-Samani, Mohsen Mobini Dehkordi [et al.] // *Nanomedicine Journal.* – 2014. – Vol. 1. – Issue 3. – P. 191–197.

9. Пат. 87119 Україна, МПК (2014.01) А61К 35/00 Спосіб моделювання бактеріального кератиту середнього ступеня тяжкості / Дрожжина Г. І., Вансович К. В., Гайдамака Т. Б.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – № u201308801; заявл. 15.07.2013; опубл. 27.01.2014, Бюл. № 2.

10. Влияние внешних факторов на стабильность оптических свойств

наночастиц серебра / В. А. Смынтына, В. М. Скобеева, Н. К. Воробьев [и др.] // *Сенсорна електроніка і мікросистемні технології.* – 2012. – № 3 (9). – С. 134–140.

11. *Экспериментальное изучение безвредности и фармакологической активности глазных лекарственных средств : метод. рекомендации* / Л. А. Чайка, А. Г. Ципкун, Т. Б. Гайдамака. – К., 2003. – 44 с.

12. *Микроскопическая техника : руководство* / под ред. Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

13. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

14. *Нанонаука, нанобиология, нанофармація* / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.

15. Изучение влияния наночастиц серебра IN VITRO на уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов и маркера аутоиммунного процесса периферической крови больных вирусной патологией роговицы / В. А. Ульянов, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, М. Б. Макарова // *Біологічний вісник МДПУ.* – 2015. – № 2. – С. 8–15.

16. Сырма Е. И. Размерозависимые морфофункциональные изменения кожи крыс при введении наночастиц серебра / Е. И. Сырма, В. М. Скобеева, В. А. Ульянов // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – № 3. – С. 284–287.

17. Сравнительная характеристика морфофункциональных изменений кожи крыс при введении наночастиц серебра разных размеров / Е. И. Сырма, В. А. Ульянов, Н. Е. Думброва [и др.] // *Світ медицини та біології.* – 2015. – № 2. – С. 137–141.

## REFERENCES

1. Sneha Solanki, Manisha Rathi, Sumeet Khanduja, C. S. Dhull, Sumit Sachdeva, Jitender Phogat Recent trends: Medical management of infectious keratitis. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8(2): 83-85.

2. Drozhzhina G.I., Troychenko L.F., Dragomiretskaya E.I. Determination of affection severity of the cornea in patients with persisting epithelial defects, torpid ulcers and disturbance of the cornea regeneration after keratoplasty. *Oftalmologicheskij zhurnal* 2013; 2: 5-10.

3. Drozhzhina G.I., Troychenko L.F. Efficiency of autoserum instillation in treatment of corneal regeneration violations after keratoplasty. *Oftalmologicheskij zhurnal* 2012; 6: 6-10.

4. Movchan B.A. Nanotechnology in the service of ophthalmology. *Glaz* 2007; 5: 7-13.

5. Ulianov V.O., Makarova M.B., Velichko L.M., Bogdanova O.V., Haidamaka T.B., Skobeeva V.M. Effect of exchange rate instillation of silver nanoparticles 30 nm in the local immunity of the healthy eye and in a model of bacterial keratitis in rabbits. *Filatovskie chteniya — 2016 : nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem, posvyaschennaya 80-letiyu s dnya osnovaniya Instituta glaznyih bolezney i tkanevoy terapii im. V. P. Filatova NAMN Ukrainyi: materialy* [Filatov memorial lectures — 2016 : Scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 80th anniversary since the founding of the “Filatov institute of eye diseases and tissue therapy of the academy of medical science of Ukraine”], Odessa: TEC, 2016, p. 33-34.

6. Ahamed M., Alsalmi M., Siddiqui M. Silver nanoparticle applications and human health. *Clinica chimica acta* 2011; 411: 1841-1848.

7. Tang J., Xi T. Status of biological evaluation on silver nanoparticles. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2008; 25(4): 958-961.

8. Mohammad Saeed Heydarnejad, Parisa Yarmohammadi-Samani, Mohsen Mobini Dehkordi, Mohammad Shadkhist, Samira Rahnama Histopathological effects of nanosilver (Ag-NPs) in liver after dermal exposure during wound healing. *Nanomedicine Journal* 2014; 1 (3): 191-197.

9. Drozhzhyna H.I., Vansovych K.V., Haidamaka T.B. Pat. 87119 Ukraine, IPK (2014. 01) A61K 35/00 Method for modeling of bacterial keratitis of moderate severity. The applicant and patentee PI “Filatov institute of eye diseases and tissue therapy of the academy of medical science of Ukraine” N u201308801; stated 15.07.2013; published 27.01.2014, Newsletter. № 2.

10. Smyntyna V.A., Skobeeva V.M., Vorobyov N.K. et al. The influence of external factors on the stability of the optical properties of silver nanoparticles. *Sensorna elektronika i mikrosistemni tehnologii* 2012; 3 (9): 134–140.

11. Chayka L.A., Tsipkun A.G., Gaydamaka T.B. *Экспериментальное изучение безвредности и фармакологической активности глазных лекарственных средств: методические рекомендации* [Experimental study of safety and pharmacological activity of ophthalmic drugs: guidelines]. Kiev, 2003. 44 p.

12. Sarkisova D.S., Perov Yu.L. (eds.) *Микроскопическая техника* [Microscopic technique]. Moscow, 1996. 544 p.

13. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow, 1998. 459 p.

14. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Malanchuk V.O., Gorchakova N.O., Zupan



ets I.A. *Nanonauka, nanobiologiya, nanofarmatsiya* [Nanosciences, Nanobiology, Nanopharmaceutics]. Kiev, Poligraf plus, 2012. 328 p.

15. Ulianov V.A., Velichko L.M., Bogdanova O.V., Makarova M.B. Silver nanoparticles and expression of molecular markers in lymphocyte activation and marker of the autoimmune process peripheral blood of patients with viral

corneal pathology. *Biologichnyi visnik MDPU*. 2015; 2: 8-15.

16. Syrma E.I., Ulianov V.A., Skobeeva V.M. Size dependent morphological changes of the rats skin under silver nanoparticles influence. *Visnik problem biologiyi i meditsini* 2014; 3: 284-287.

17. Syrma O.I., Ulianov V.A., Dumbrova N.E., Molchanyuk N.I., Skobeeva

V.M. Comparative characteristics of morphological changes of rats skin when administered silver nanoparticles of different sizes. *Svit meditsini ta biologiyi* 2015; 2 (49): 137-141.

Поступила 12.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

УДК 616.311.2-002.153-085

Е. В. Диев, Т. В. Диева

## ЗАТРАТЫ ВРЕМЕНИ ЗУБНОГО ТЕХНИКА НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЦЕМЕНТИРУЕМЫХ МОСТОВИДНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ НА ПРИКРУЧИВАЕМЫХ СТАНДАРТНЫХ АБАТМЕНТАХ

Государственное учреждение «Институт стоматологии  
Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина,  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.311.2-002.153-085

Е. В. Диев, Т. В. Диева

### ЗАТРАТЫ ВРЕМЕНИ ЗУБНОГО ТЕХНИКА НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЦЕМЕНТИРУЕМЫХ МОСТОВИДНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ НА ПРИКРУЧИВАЕМЫХ СТАНДАРТНЫХ АБАТМЕНТАХ

Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина,

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В практическом здравоохранении Украины достаточно широко используются методики протезирования зубов с использованием дентальных имплантатов, не имеющие до сих пор полноценного правового статуса к применению.

Наиболее распространенным видом мостовидного протезирования с опорой на имплантаты является изготовление цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах, продолжительность зуботехнических протоколов которых составляет от 61,92 до 95,47 мин на постоянные затраты рабочего времени зубного техника, 134,98–277,73 мин на переменные затраты времени специалиста на коронку в структуре протеза и 80,80–205,89 мин переменных затрат времени на искусственный зуб в структуре зубного протеза.

**Ключевые слова:** дентальные имплантаты, зубные протезы, зуботехнический протокол, прикручиваемые абатменты, норматив времени.

UDC 616.311.2-002.153-085

Ye. V. Diiev, T. V. Diieva

### DENTAL TECHNICIAN SPENDING TIME TO MANUFACTURE CEMENTED BRIDGE DENTURES RELYING ON IMPLANTS ON SCREWED STANDARD ABUTMENTS

State Institution "The Institute of Dentistry National Academy of Medical Science of Ukraine", Odessa, Ukraine,

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In the medical practice of Ukraine methods of dental prosthetics with dental implants are widely used, but still do not have a full legal status to the application.

In the article is noted that the removable prosthesis implant with screwed abutments is one of prosthetic rehabilitation way of patients with different dentition defects, and one of the uncertain legal status reasons for this kind of orthopedic surgery — lack of institutional time norms on their performance.

**The purpose of research** — to establish time standards for the dentist-orthopedist for manufacture of fixed structures on implants with screwed standard abutments.





**Materials and methods.** The object of study — clinical process of dental orthopedic care in the manufacture of fixed structures on implants with screwed standard abutments.

**Subject of research** — the structure, sequence, duration and scope of the appropriate orthopedic care.

The standard time for the manufacture of this kind of structures by dentist-orthopedist determine after appropriate chronometry research as the sum of each prosthetic manufacturing units length in the structure of the prosthesis according to the nature of the costs of the working time for its production.

The most common type of bridge prosthesis relying on implants is manufacturing cemented bridge dentures relying on implants on screwed standard abutments, dental protocols duration of which is from 61.92 minutes to 95.47 minutes on the fixed costs of dental technician working time 134.98–277.73 minutes by variably-repeatable cost of expert time on the crown in the structure of the prosthesis and 80.80–205.89 minutes of changeable-repeatable time consuming artificial tooth in the structure of the denture.

**Key words:** dental implants, dentures, dental protocol, screwed abutments, standard time.

Достаточно большое число специалистов отмечают, что 20,0–24,9 % пациентов, особенно пожилого и старческого возраста, страдающих полной и частичной вторичной адентиями, сталкиваются с проблемами при пользовании съемными протезами [1–3].

Эти проблемы, по мнению ряда авторов, с большим успехом можно решить путем изготовления данной группе нуждающихся несъемных мостовидных зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты [4–7]. Однако методики их установки и способы протезирования на них все еще не имеют в Украине полноценного правового статуса, что весьма затрудняет их официальное использование в практическом здравоохранении нашей страны [8]. Одним из препятствий к правовому внедрению методов дентальной имплантации на территории нашего государства является отсутствие ведомственных норм времени на соответствующие клинические и зуботехнические протоколы ортопедической стоматологической помощи [9; 10].

Наиболее распространенным способом фиксации данного рода конструкций к имплантатам является цементировка на прикручиваемые стандартные абатменты, прямые или угловые, параллельность которых в полости рта достигается путем индивидуализации фрезерованием в условиях зуботехнической лабо-

ратории. Мостовидные протезы могут быть изготовлены из пластмассы, КХС, различных видов безметалловой керамики, металлопластмассы, металлокомпозита, металлокерамики [11].

**Цель** исследования — установление продолжительности зуботехнических протоколов изготовления цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

#### **Материалы и методы исследования**

Объект исследования — зуботехнический процесс изготовления цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

Предмет исследования — структура, последовательность, продолжительность и объем соответствующей зуботехнической помощи, трудовые затраты специалистов.

Методы исследования:

— аналитический — для определения структуры и характера трудовых затрат зубного техника при изготовлении цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах;

— хронометраж — для определения общей продолжительности соответствующих зуботехнических этапов изготовления цементуемых мостовидных зубных протезов с

опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах;

— математический — для определения величины ведомственных нормативов времени работы зубного техника при изготовлении цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах;

— статистический — для математической обработки результатов исследования.

Для определения продолжительности соответствующих зуботехнических этапов и установления ведомственных норм времени на них используем официально утвержденную МЗ Украины методику установления трудозатрат в стоматологии в модификации В. А. Лабунца (1999) [12].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Проведенные нами за период 2010–2016 гг. хронометражные исследования зуботехнических процессов изготовления цементуемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах показали, что данные процессы протекают на протяжении четырех лабораторных этапов при изготовлении мостовидных протезов из металлокерамики, металлопластмассы, металлокомпозита, диоксида циркония, безметалловой керамики методом прессования с последующим нанесением



обжигаемой керамической массы. Три лабораторных этапа уходит на изготовление безметалловой керамики методом прессования и раскрашивания, цельнолитых и пластмассовых конструкций.

Работы проводились 34 зубными техниками разной квалификации в лечебных учреждениях государственной и частной формы собственности в различных медико-географических регионах Украины, а именно: в Одессе, Симферополе, Ивано-Франковске, Черкассах. Было изготовлено в общей сложности 88 цементируемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

Каждый изучаемый лабораторный этап был условно разбит по элементам труда, которые, согласно применяемой нами методике, проиндексированы соответственно с характером трудовых затрат на постоянные затраты рабочего времени (Тп), не зависящие от конструкции протезов и их количества, и переменные затраты рабочего времени специалиста (Тпп), всецело зависящие от этих факторов.

Полученные результаты хронометражных наблюдений были внесены в специально разработанную для этих целей «Карту хронометражных наблюдений», на основании которой выполнен расчет нормативов времени на проведение соответствующих зуботехнических протоколов по официально утвержденной МЗ Украины формуле (применительно к мостовидным протезам):

$$НВмп = Тпп + Ккор \cdot Тппкор + Киз \cdot Тппиз,$$

где НВмп — норматив времени на исполнение зуботехнического протокола изготовления мостовидного протеза;

Тпп — общие постоянные затраты времени зубного тех-

ника, не зависящие от конструкции протеза;

Тппкор — переменные затраты времени зубного техника на изготовление коронки в структуре мостовидного протеза;

Ккор — количество коронок в структуре мостовидного протеза;

Тппиз — переменные затраты времени зуб-

ного техника на изготовление искусственного зуба в структуре мостовидного протеза;

Киз — количество искусственных зубов в структуре мостовидного протеза.

Обобщенные данные полученных результатов исследования представлены в табл. 1.

Методика установления продолжительности зуботехнических протоколов изготов-

Таблица 1

**Продолжительность зуботехнических протоколов изготовления цементируемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах согласно характера затраченного труда специалистов**

Способ изготовления	Количество изученных процессов изготовления	Тп, мин	Тпп, мин
Цельнолитой металлический мостовидный протез			
коронка	8	61,92	134,98
искусственный зуб			80,80
Металлокерамический мостовидный протез			
коронка	16	89,24	208,03
искусственный зуб			153,85
Металлопластмассовый мостовидный протез, облицованный методом «варки в кювете»			
коронка	6	89,06	168,49
искусственный зуб			114,31
Металлокомпозитный мостовидный протез, облицованный композитом световой полимеризации			
коронка	9	72,99	180,33
искусственный зуб			126,15
Цельнокерамический мостовидный протез, изготовленный методом прессования и раскрашивания			
коронка	8	85,77	229,72
искусственный зуб			155,64
Цельнокерамический мостовидный протез, изготовленный методом прессования с последующим нанесением обжигаемой керамической массы			
коронка	12	95,47	277,73
искусственный зуб			205,89
Цельнокерамический мостовидный протез из диоксида циркония			
коронка	11	82,52	223,58
искусственный зуб			166,01
Пластмассовый мостовидный протез из РееК-пластмассы или ее аналогов			
коронка	18	61,92	154,41
искусственный зуб			96,84

Примечание. Тп — постоянные затраты рабочего времени; Тпп — переменные затраты рабочего времени.



ления мостовидных протезов отличается от методики установления продолжительности протоколов изготовления односторонних коронок. Она заключается в том, что норматив времени на мостовидный протез определяется как сумма постоянных затрат рабочего времени ( $T_p$ ), которые являются общими для изготовления опорных коронок и искусственных зубов в структуре протеза, и переменных затрат рабочего времени специалиста ( $T_{пп}$ ) отдельно на опорные коронки ( $T_{пкор}$ ) и на искусственные зубы ( $T_{ппиз}$ ).

Рассмотрим пример расчета на основании известной нам формулы продолжительности зуботехнического протокола изготовления цементируемого мостовидного зубного протеза с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

**Пример.** Пациенту необходимо изготовить цементируемый мостовидный зубной протез из РееК-пластмассы, состоящий из двух опорных коронок и одного искусственного зуба с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

**Расчет:**  $NB$  мостовидного (мост.) пластмассового (пласт.) протеза (прот.) =  $T_p$  мост. пласт. прот. + 2 коронки ·  $T_{пкор}$  коронок + 1 искусственный зуб × ×  $T_{пп}$  искусственных зубов = = 61,92 мин + 2 · 154,41 мин + + 1 · 96,84 мин = 467,58 мин — норматив времени на изготовление цементируемого мостовидного зубного протеза из РееК-пластмассы, состоящего из двух опорных коронок и одного искусственного зуба с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах.

Подобным образом можно рассчитать норматив выполнения зуботехнического протокола изготовления мостовидного протеза с любым коли-

чеством структурных элементов.

При статистической обработке результатов хронометражных измерений клинических процессов изготовления подобных конструкций необходимо установить лишь показатель средней арифметической взвешенной. В определении ошибки средней арифметической взвешенной необходимости нет, так как данные процессы не имеют признаков линейной зависимости и не соответствуют постулатам закона нормального распределения Гаусса — Ляпунова [13].

### Вывод

Продолжительность зуботехнических протоколов изготовления цементируемых мостовидных зубных протезов с опорой на имплантаты на прикручиваемых стандартных абатментах определяется в пределах от 61,92 до 95,47 мин на постоянные затраты рабочего времени зубной техника ( $T_p$ ), 134,98–277,73 мин на переменные затраты времени специалиста на коронку ( $T_{пкор}$ ) в структуре протеза и 80,80–205,89 мин на переменные затраты времени на искусственный зуб ( $T_{ппиз}$ ) в структуре зубного протеза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ботабаев Б. К. Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии : дис. ... д-ра мед. наук / Б. К. Ботабаев. — СПб., 2010. — 225 с.
2. Голиков О. С. Звернення з метою протезування на дентальних імплантатах пацієнтів з різних вікових груп / О. С. Голиков // Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція : матеріали V українського міжнародного конгресу, Київ, 27–28 квітня 2012 року. — К., 2012. — С. 169.
3. Єрмолаєва Т. Є. Аналіз оклюзійних співвідношень у пацієнтів з повними знімними протезами / Т. Є. Єрмолаєва, В. П. Неспрядько, С. В. Лисюк // Сучасний стан і актуальні проблеми ортопедичної стоматології : матеріали міжнарод. наук.-практ. конф., Івано-Франківськ, 12–13 трав-

ня 2005 року. — Івано-Франківськ, 2005. — С. 23.

4. Заблоцький Я. В. Імплантація в незнімному протезуванні / Я. В. Заблоцький. — Львів : Гал Дент, 2006. — 156 с.

5. Параскевич В. А. Дентальна імплантологія: основи теорії і практики : монографія / В. А. Параскевич. — М. : Мед. інформ. агентство, 2011. — 399 с.

6. Павленко А. В. Непосередствена дентальна імплантація в нестандартних клінічних ситуаціях / А. В. Павленко, Ю. Г. Коленко, А. А. Першук // Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція : матеріали V україн. міжнар. конгр., Київ, 27–28 квітня 2012 року. — К., 2012. — С. 75–77.

7. Угрин М. М. Особливості протезування на імплантатах у пацієнтів різного віку з повною відсутністю зубів / М. М. Угрин // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. — 2007. — № 3. — С. 15–26.

8. Актуальні проблеми дентальної імплантації в контексті концепції надання комплексної імплантологічної допомоги в Україні / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С. А. Шнайдер, Т. В. Диева // Інновації в стоматології. — 2014. — № 2. — С. 72–77.

9. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонція», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія» : Наказ МОЗ України № 566 від 23.11.2004 р. — К., 2004.

10. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги : Наказ МОЗ України № 507 від 28.12.2002 р. — К., 2002.

11. Неспрядько В. П. Дентальна імплантологія : монографія / В. П. Неспрядько, П. В. Куц. — Харків : Контраст, 2009. — 287 с.

12. Лабунец В. А. Методологічні аспекти уніфікованої системи обліку, контролю праці стоматологів-ортопедів і зубних техніків в Україні : метод. рекомендації / В. А. Лабунец, В. Р. Григорович. — Одеса, 1999. — 12 с.

13. Особливості статистичної обробки даних хронометражних вимірювань тривалості виготовлення зубних протезів при нормуванні праці спеціалістів в стоматології / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С. А. Шнайдер, Е. Е. Диева // Галицький лікарський вісник. — 2014. — Т. 21, № 4. — С. 107–109.



## REFERENCES

1. Botabaev B.K. Complex rehabilitation of old and senile patients with different types of adentia. Thesis of MD degree, St.Pts, 2010. 225 p.
2. Golikov O.S. Visit with purpose of dentition implants in patients of different age. *Stomatologichna implantatsiya. Osteointegratsiya*. Materials of the V Ukrain. Intern. Congress, 27-28 April 2012, Kyiv. p.169.
3. Yermolayeva T.Ye., Nespryad'ko V.P., Lisjuk S.V. Analysis of occlusion of interrelation in patients with complete removable dentition. *Suchasnyy stan i aktual'ni problemi ortopedichnoi stomatologii*. Materials Intern research conference, Ivano-Frankivs'k, 12-13 may 2005. p. 23.
4. Zablots'ky Ya.V. *Implantatsiya v nezhimnomu protezuvanni*. L'viv: Gal Dent, 2006. 156 p.
5. Paraskevich V.A. *Dental'naya implantologiya: osnovy teorii i praktiki: monografiya*. Moscow, Meditsinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. p. 399.
6. Pavlenko A.V., Kolenko Yu.G., Pershukov A.A. Immediate dental implantation in non-standard clinical conditions. *Stomatologichna implantatsiya. Osteointegratsiya*. Materials of the V Ukrain. Intern. Congress, 27-28 April 2012, Kyiv. p. 75-77.
7. Ugrin M.M. Peculiarities of dentition on implants in patients of different age with full adentia. *Implantologiya, Parodontologiya, Osteologiya* 2007; 3: 15-26.
8. Diev E.V., Labunets V.A., Shnayder S.A., Dieva T.V. Actual problems of dental implantation in context of concept of oroviding complex implant service in Ukraine. *Innovatsii v stomatologii* 2014; 2: 72-77.
9. *Nakaz MOZ Ukraïni №566 vid 23.11.2004 r. "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za special'nostyami "ortopedichna stomatologiya", "terapevtichna stomatologiya", "chirurgichna stomatologiya", "ortodontiya", "dityacha terapevtichna stomatologiya", "dityacha chirurgichna stomatologiya*. Kyiv, 2004.
10. *Nakaz MOZ Ukraïni №507 vid 28.12.02 r. "Pro zatverdzhennya normativiv nadannya medichnoi dopomogi ta pokaznikiv yakosti medichnoi dopomogi"*. Kyiv, 2002.
11. Nespryad'ko V.P., Kuts P.V. *Dental'na implantologiya: monografiya*. Kharkiv, Kontrast, 2009. 287 p.
12. Labunets V.A., Grigorovich V.R. *Metodologichni aspekti unifikovanoi sistemi obliku, kontrolyu praci stomatologiv-ortopediv i zubnich technikiv v Ukraïni: metodichni rekomendatsii*, Odesa, 1999. 12 p.
13. Diev E.V., Labunets V.A., Shnayder S.A., Dieva E.E. Peculiarities of statistic processing of chronometry data of measuring of prosthesis making term at norm of work of dentists. *Galits'kiy likars'ky visnyk* 2014; 4 (21): 107-109.

Поступила 16.11.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

УДК 615.2:546.289:541.452:546.56].099

## Г. П. Паниотова<sup>1</sup>, П. Б. Антоненко<sup>1</sup>, В. В. Годован<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup> ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ — ГЕРМАНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ З ЦИНКОМ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.2:546.289:541.452:546.56].099

## Г. П. Паниотова<sup>1</sup>, П. Б. Антоненко<sup>1</sup>, В. В. Годован<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup> ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ — ГЕРМАНИЕВОЙ СОЛИ ДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИНКОМ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Целью данной работы было исследование токсикометрических характеристик нового биологически активного вещества — цинк-оксиэтилидендифосфонатгерманата (гермацина) в остром эксперименте при пероральном, подкожном и внутривентральном введении. Установлено, что гермацин принадлежит к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) при разном пути введения как у крыс, так и у мышей. Исследованное новое соединение германия выявило меньшую токсичность, чем аналогичное соединение германия, где вместо цинка в структуру включено купрум (медгерм). Достаточно небольшая токсичность гермацина свидетельствует о перспективности ее последующего доклинического исследования как потенциального лекарственного средства.

**Ключевые слова:** германий, цинк, оксиэтилидендифосфонат, нетоксичность.

UDC 615.2:546.289:541.452:546.56].099

## G. P. Paniotova<sup>1</sup>, P. B. Antonenko<sup>1</sup>, V. V. Godovan<sup>1</sup>, I. I. Seifullina<sup>2</sup> ACUTE TOXICITY OF NEW COORDINATING COMPOUND — GERMANIUM SALT OF DIPHOSPHONIC ACID WITH ZINC

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

The aim of present work was to study the toxometric characteristics of a new biologically active compound — zinc-oxyethylidene diphosphonate germanium (germazin) in acute experiment after oral (or.), subcutaneous (s. c.) and intra-abdominal (i. a.) administration. It was established that germazin belongs to low-toxicity compounds (IV class toxicity) at any of the ways of administration both in rats and in mice. The calculated toxicity indexes of new germanium compound indicate that it does not possess a significant toxicity for humans. This conclusion can be drawn under the low values of LD<sub>50</sub>, acute toxic effects of the zone and so on. The studied compound has shown lower toxicity comparatively to analogue germanium compound where zinc is replaced by copper (medgerm). For example, the LD<sub>50</sub> at i. a., s. c., and or. routes of administration new biological active compound were 47.24; 78.07 and 618.08 mg/kg versus 10.01; 11.54 and 372.59 mg/kg for medgerm. Relatively insignificant toxicity of germazin witnesses its good prospective for further pre-clinical researches as a promising medical agent.

**Key words:** germanium, zinc, oxyethylidene diphosphonate, non-toxicity.



## Вступ

Серед сучасних методів створення нових лікарських препаратів чільне місце належить прицільному синтезу нових сполук із попередньо прогнозованою біологічною активністю. Одним із можливих шляхів такого синтезу є створення нової сполуки на основі координації метал-іона з біологічно активними лігандами. Речовини такого класу (комплексні, координаційні) — це складні сполуки, які містять прості, здатні до окремого існування сполуки. За умов координації до іона металу здатність до хімічних перетворень може збільшуватися або зменшуватися, але малоімовірно, що вона залишиться незмінною [1]. За таких умов сукупність біоефектів вихідних компонентів у складі координаційних сполук сприяє зменшенню токсичності та збільшенню біологічної активності іона металу щодо його неорганічної солі.

У даній роботі як метал було обрано германій — відомий мікроелемент [2]. Згідно з публікаціями останніх років, сполуки германію мають імуностимулювальну, протипухлинну, церебропротекторну активність тощо [3–5]. Протягом багатьох років співробітники кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету і кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова займаються синтезом і дослідженням біологічної активності низки сполук нового класу — координаційних сполук германію (з ніацином, нікотинамідом, магнієм тощо). Попередньо було встановлено, що новим сполукам властива гепато-, кардіопротекторна, протимікробна, седативна дія [6–9]. У публікаціях останніх років повідомляється про синтез цілої низки похідних германію з біолігандом оксіетилідендифосфоновою кислотою [10]. Введення другого металу до складу координаційної сполуки — це новий етап у

створенні зовсім інших біологічно активних речовин (БАР) у ряді комплексонів. Експериментально встановлено, що сполуці нового класу оксіетилідендифосфонатогерманатів з купрумом властива гепатопротекторна дія [11]. Останніми роками нашу увагу привернув протилежний купруму мікроелемент — цинк. Біологічне значення цинку, як і купруму, різноманітне і визначається тим, що він входить до складу понад 200 ензиматичних систем, що регулюють основні процеси обміну речовин, а цинковмісні ферменти належать до усіх 6 класів ферментів [12]. У взаємодії з ферментами, гормонами та вітамінами цинк значно впливає на фундаментальні життєві процеси: кровотворення, розмноження, ріст і розвиток організму, обмін вуглеводів, білків і жирів, окисно-відновні процеси, енергетичний обмін [13]. Він відіграє певну роль у підтримці мембранних структур. Наприклад, роль цинку як антиоксиданта полягає в тому, що він входить до складу активного центру ферментів антиоксидантної системи і, регулюючи метаболічні процеси в клітині, забезпечує руйнування ендоперекисів, утворених у процесі перекисного окиснення ліпідів [14]. Беззаперечно встановлено, що цинк є одним із найбільш поліфункціональних хімічних елементів в імунній системі [15]. Люди з недостатністю цинку зазвичай часто і довготривало хворіють на інфекційні хвороби [16]. Відомо, що цинковмісні препарати мають імунomodуючу, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну дію [12]. Наведені дані стали підґрунтям створення нової БАР — цинк-оксіетилідендифосфонатогерманату (гермацин). На першому етапі дослідження біологічної активності нової сполуки вивчали її гостру токсичність. Тому мета даної роботи — дослідження токсикометричних характеристик нової БАР — гермацину в гострому експерименті за різних шляхів введення.

## Матеріали та методи дослідження

Гостру токсичність нової БАР вивчали на 105 мишах-самцях лінії ISR масою 18–25 г і на 105 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Тварини утримувалися на звичайному водно-харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води. Досліди проводили згідно з вимогами GLP, методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [17].

На першому етапі дослідження проведено «пристрілювальну» серію, метою якої було встановлення меж токсичності нової БАР (n=3). На другому етапі проводили уточнення гострої токсичності в межах доз, що було встановлено на першому етапі (n=6). Водні розчини нової БАР вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о), підшкірно (п/ш) і перорально (п/о). При цьому враховували об'єм розчину, що вводився, і шлях уведення, вид тварини (щур або миша). Перорально сполуку вводили за допомогою шприца зі спеціальною насадкою, що унеможлиблює травматизацію стравоходу тварини.

Критерієм токсичності БАР, що вивчалася, був показник  $LD_{50}$ , який обчислювали за допомогою програми "BioStat 2008" (компанія AnalystSoft, США, 2012). Крім того, були обчислені такі показники токсичності нової БАР:  $1/LD_{50}$  — обернена величина середньосмертельної дози (абсолютна токсичність),  $LD_{84}/LD_{16}$  — діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії),  $1/(LD_{50} - S)$  — сумарний показник токсичності та S — функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) за формулою:

$$S = \left( \frac{LD_{84}}{LD_{50}} + \frac{LD_{50}}{LD_{16}} \right) : 2.$$

Розрахунок токсикометричних показників для людини проводили з використанням констант біологічної активності [18].



Таблиця 1

**Діапазон токсичних доз гермацину  
у «пристрілювальній» серії досліджень, мг/кг**

Шлях введення БАР	Об'єкт дослідження	
	Миші	Щури
Внутрішньоочеревинний	150÷350	150÷450
Підшкірний	300÷500	250÷650
Пероральний	2500÷4000	2000÷8000

**Результати дослідження  
та їх обговорення**

При проведенні першого етапу дослідження («пристрілювальна» серія) для БАР було встановлено верхні межі доз (100 % летальності) та нижні дози (0 % летальності), у яких має знаходитися  $LD_{50}$  (табл. 1).

Клінічна картина гострого отруєння розвивалася через різні проміжки часу, залежно від шляху введення, проте була чітка фазність — спочатку збудження, яке пізніше переходило в пригнічення. Збудження було більш вираженим при внутрішньоочеревинному введенні й розвивалося через 7 хв. При пероральному введенні збудження з'являлося пізніше — через 10–13 хв: миші та щури частіше міняли позу, обдивлялися на всі боки, їхні рухи були більш координованими, відзначалися тахіпноє і поверхнєве дихання. Після фази збудження спостерігала-

ся фаза пригнічення, коли з'являлися загальмованість, пригнічення дихання, парези, фасцикуляції, тонічні судоми, що змінювалися на тоніко-клонічні судоми, спонтанне сечовипускання та дефекація. Усі ці прояви тривали без упину у тварин, що у подальшому загинули. Найрізкіше ці зміни виявлялися при внутрішньоочеревинному, менше — при пероральному введенні. Тварини гинули від різкого пригнічення дихання. Як правило, у більшості тварин смерть настала через 12–24 год після введення токсичних доз БАР. За результатами першої фази дослідження були обраховані межі токсичності нової БАР — від нижньої (0 % летальності) до верхньої (100 % летальності).

Метою другого етапу було визначення показників гострої токсичності нової БАР за різних шляхів її введення. Результати дослідження залежності загибелі тварин від шляху

введення і дози наведено на рис. 1 і 2, результати обчислення  $LD_{50}$  та інших показників — у табл. 2 і 3. Згідно з отриманими даними в умовах гострого експерименту і класифікацією К. К. Сидорова, нова сполука германію належить до IV класу токсичності, тобто до малотоксичних сполук. Причому належність до IV класу підтвердилася за різних шляхів введення — внутрішньоочеревинного, підшкірного і перорального, а також на обох видах лабораторних тварин. Тим часом пероральний шлях введення нової БАР мав нижчу токсичність, ніж інші шляхи, що свідчить про особливості фармакокінетики нової сполуки.

За даними літератури, аналогічна сполука медгерм, яка відрізняється від дослідженої БАР лише заміною цинку на мідь, виявляла більшу токсичність, ніж нова БАР. Наприклад,  $LD_{50}$  у медгерму була в 1,2–2,5 рази вищою, ніж у сполуки з цинком, за різних шляхів введення у мишей і в 1,7–6,8 разу у щурів.

Порівняння параметрів токсичності нової БАР за різних шляхів введення також показало певні відмінності між різними видами гризунів. Так, зона гострої токсичності була меншою у мишей — від 1,12 до 1,26 і більшою у щурів — від 1,93 до 2,98. Найменша широчина

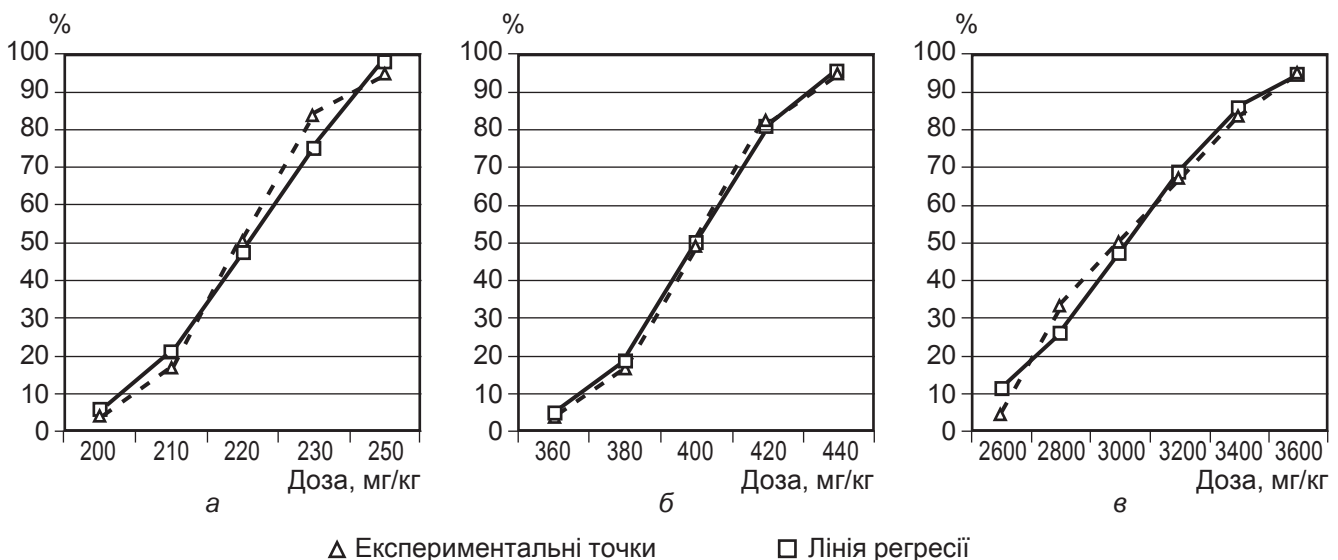


Рис. 1. Пробіт-аналіз летальних доз нової біологічно активної речовини у мишей за різних шляхів введення. На рис. 1, 2: а — внутрішньоочеревинний; б — підшкірний; в — пероральний

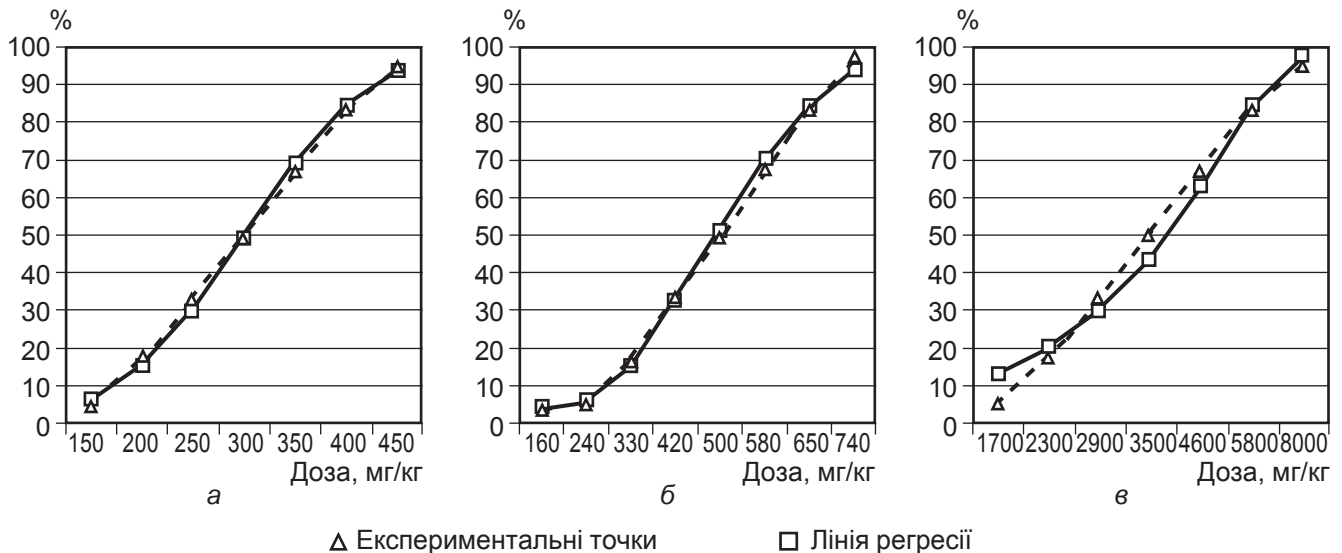


Рис. 2. Пробіт-аналіз летальних доз германіну у щурів за різних шляхів введення

та токсичності в обох видів лабораторних тварин спостерігалася при ін'єкційному введенні (в/о і п/ш), найбільша — при пероральному введенні. Зазначені розбіжності між щурами і мишами, скоріш за все, пов'язані з видовими відмінностями. За даними літератури, сполука медгерм мала приблизно таку ж зону гострої токсичності — від 2,57 до 1,11 у мишей і від 2,32 до 1,11 у щурів, що свідчить про подібність параметрів токсичності комплексних сполук германію з оксіетилідендифосфонатогерманатом і мікроелементами (цинк, купрум).

За даними варіабельності смертельних доз, яка дорівнює 1,06–1,12 (у мишей) і 1,39–1,74 (у щурів), нова БАР належить до сполук, що не становлять значної потенційної небезпеки виникнення і розвитку отруєння. Згідно з попередніми дослідженнями, аналогічний показник у сполуки медгерм дорівнював 1,25–1,05 (у мишей) і 1,53–1,05 (у щурів).

Результати обчислення варіабельності смертельних доз нової БАР зіставляються з показниками сумарної токсичності, яка дорівнювала 0,000331–0,004566 (у мишей) і 0,000255–0,003349 (у щурів). Показник сумарної токсичності медгерму становив 0,0004–0,0110 (у мишей) і 0,0004–0,0240 (у щурів). Таким чином, сумарна токсичність нової БАР була на порядок

меншою, ніж у попередньо дослідженої сполуки — медгерму.

Екстраполяція результатів, отриманих на моделях тварин, щодо токсичності нової БАР наведена у табл. 4. Обчислені показники токсичності нової сполуки германію свідчать про те, що вона не становить значної небезпеки для людини. Цього висновку можна дійти

завдяки низьким значенням показників  $LD_{50}$ , зони гострої токсичної дії тощо. Порівняння розрахункових результатів токсичності нової сполуки для людини з аналогічними даними раніше дослідженої сполуки — медгерму виявило меншу токсичність нової сполуки. Наприклад,  $LD_{50}$  при внутрішньоочеревинному, підшкірно-

Таблиця 2

Гостра токсичність германіну у мишей за різних шляхів введення, мг/кг

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньоочеревинний	Підшкірний	Пероральний
$LD_{50}$	220,05	400,00	3025,27
Стандартна похибка $LD_{50}$	4,09	7,38	101,14
Нижня межа $LD_{50}$	212,85	384,43	2816,05
Верхня межа $LD_{50}$	228,92	415,57	3234,48
$LD_{10}$	203,91	371,62	2576,22
$LD_{16}$	207,67	377,86	2674,92
$LD_{84}$	234,35	422,14	3375,61
$LD_{90}$	238,11	428,38	3474,32
$LD_{100}$	241,02	433,21	3550,79
Абсолютна токсичність ( $1/LD_{50}$ )	0,004554	0,002500	0,000331
Зона гострої токсичної дії ( $LD_{84}/LD_{16}$ )	1,13	1,12	1,26
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,06	1,06	1,12
Сумарний показник токсичності	0,004566	0,002507	0,000331
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05



Таблиця 3

**Гостра токсичність германіну у щурів  
за різних шляхів введення, мг/кг**

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
ЛД <sub>50</sub>	300,00	495,81	3925,34
Стандартна похибка ЛД <sub>50</sub>	25,03	40,74	304,33
Нижня межа ЛД <sub>50</sub>	248,82	412,49	2893,87
Верхня межа ЛД <sub>50</sub>	351,18	579,12	4956,81
ЛД <sub>10</sub>	175,77	293,59	1421,80
ЛД <sub>16</sub>	203,07	338,04	1972,08
ЛД <sub>84</sub>	396,93	653,58	5878,61
ЛД <sub>90</sub>	424,23	698,03	6428,89
ЛД <sub>100</sub>	445,39	732,46	6855,23
Абсолютна токсичність (1/ЛД <sub>50</sub> )	0,003333	0,002016	0,000255
Зона гострої токсичної дії (ЛД <sub>84</sub> /ЛД <sub>16</sub> )	1,95	1,93	2,98
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,40	1,39	1,74
Сумарний показник токсичності	0,003349	0,002023	0,000255
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

Таблиця 4

**Гостра токсичність германіну для людини, мг/кг**

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
ЛД <sub>50</sub>	47,24	78,07	618,08
Стандартна похибка ЛД <sub>50</sub>	3,94	6,41	59,41
Нижня межа ЛД <sub>50</sub>	39,18	64,95	455,67
Верхня межа ЛД <sub>50</sub>	55,30	91,19	780,49
ЛД <sub>10</sub>	27,68	46,23	223,87
ЛД <sub>16</sub>	31,98	53,23	310,52
ЛД <sub>84</sub>	62,50	102,91	925,64
ЛД <sub>90</sub>	66,80	109,91	1012,28
ЛД <sub>100</sub>	70,13	115,33	1079,41
Абсолютна токсичність (1/ЛД <sub>50</sub> )	0,021169	0,012809	0,001618
Зона гострої токсичної дії (ЛД <sub>84</sub> /ЛД <sub>16</sub> )	1,95	1,93	2,98
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,40	1,39	1,74
Сумарний показник токсичності	0,021815	0,013041	0,001622
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

му, пероральному введенні для нової БАР становила 47,24; 78,07 і 618,08 мг/кг проти 10,01; 11,54 і 372,59 мг/кг для медгерму. Інтегральні показники токсичності обох сполук германіну були близькими за значенням (зона гострої токсичної дії, варіабельність смертельних доз). Водночас сумарний показник токсичності нової БАР становив 0,021845; 0,013041 і 0,001622 за різних шляхів введення (в/о, п/ш і п/о). Аналогічний показник медгерму становив 0,120; 0,090 і 0,003. Важливо, що за інтегральними показниками нова БАР була більш безпечною при пероральному введенні, сполука медгерм — при ін'єкційному введенні.

### Висновки

Отримані результати дослідження ймовірної токсичності нової координаційної сполуки германіну з оксіетилідендифосфоновою кислотою і цинком на мишах і щурах виявило таке.

1. Нова координаційна сполука германіну з оксіетилідендифосфоновою кислотою і цинком належить до малотоксичних сполук (IV клас токсичності) при внутрішньоочеревинному, підшкірному і пероральному введенні в обох видів тварин.

2. Досліджена нова сполука германіну виявила меншу токсичність, ніж аналогічна сполука германіну, де замість цинку в структуру включено купрум.

3. Досить невелика токсичність нової сполуки германіну свідчить про перспективність її подальшого доклінічного дослідження як потенційного лікарського засобу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Киселев Ю. М. Химия координационных соединений / Ю. М. Киселев. — М. : Интеграл-Пресс, 2008. — 728 с.

2. Сейфуллина И. И. Гомо- и гетерометаллические комплексоны германия (IV) / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко. — Одесса : Феникс, 2011. — 168 с.

3. Nakamura T. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates 6-tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2014. — Vol. 84, N 3/4. — P. 183–195.





4. *Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium (IV) compound* / P. Lu, S. Yao, J. Cai, P. H. Yang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24 (22). – P. 5294–5297.

5. *Комплексна біохемілюмінесцентна оцінка церебропротекторної ефективності цереброгерму на моделі закритої черепно-мозкової травми* / В. Д. Лук'ячук, Є. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна, Г. І. Постернак [та ін.]. – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.

6. *Годован В. В.* Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.05 / В. В. Годован. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 452 с.

7. *Варбанець О. І.* Нейротропна дія нових германійорганічних сполук (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / О. І. Варбанець. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2014. – 19 с.

8. *Нові можливості терапії стафілокової інфекції* / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Т. Л. Гридінна, І. Й. Сейфулліна, К. Ф. Шемонаєва // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96.

9. *Матюшкіна М. В.* Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну / М. В. Матюшкіна // *Одеський медичний журнал.* – 2015. – № 1. – С. 31–35.

10. *Марцинко О. Е.* Синтез, структура та перспективи застосування гомо- і гетерометалічних 1-гідроксietилідендифосфонатогерманатів / О. Е. Марцинко // *Український хімічний журнал.* – 2014. – № 8. – С. 88–95.

11. *Тимчишин О. Л.* Фармакологічна активність нової біологічно активної речовини — купрум-оксietилідендифосфонатогерманату : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 — фармакологія / О. Л. Тимчишин. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2015. – 22 с.

12. *Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці* / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко [та ін.] // *Український медичний журнал.* – 2013. – № 2 (94). – С. 42–47.

13. *Біологічна роль цинку в організмі людини і тварин* / Г. Л. Антоняк, О. В. Важненко, В. Д. Бовт [та ін.] // *Біологія тварин.* – 2011. – Вип. 13, № 1/2. – С. 20–32.

14. *Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною* / М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. М. Ковбаса [та ін.] // *Вісник НАМ України.* – 2013. – № 6. – С. 21–31.

15. *Пиліук І. І.* Корекція імунно-метаболических порушень при пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі рес-

піраторні захворювання / І. І. Пиліук // *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.* – 2014. – № 4. – С. 108–116.

16. *Ступницька Г. Я.* Ефективність використання препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням / Г. Я. Ступницька // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина.* – 2015. – Вип. 1. – С. 108–112.

17. *Доклиническое исследование лекарственных средств : метод. рекомендации* / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.

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

## REFERENCES

1. Kiselev Yu.M. *Chimiya koordinatsionnykh soedineniy* [Chemistry of coordinating compounds]. Moscow, Integral-Press, 2008. 728 p.

2. Seifullina I.I., Martsynko Ye.E. *Homo- and heterometallicheskiye kompleksonaty germaniya (IV)* [Homo- and heterometallic complexonates of germanium (IV)]. Odessa, Phenix, 2011. 168 p.

3. Nakamura T., Takeda T., Tokuyama Y. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates  $\beta$ -tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2014; 84(3-4): 183-195.

4. Lu P., Yao S., Cai J., Yang P.H. Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium(IV) compound. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24(22): 5294-5297.

5. Lukyanchuk V.D., Polishchuk Y.M., Seifullina I.J., Paternak H.I., Rysukhina N.V., Martsynko O.E. Complex biochemical evaluation on model of closed cranio-cerebral trauma. *Medytsyna nevidkladnykh staniv* 2014; 6(61): 152-157.

6. Godovan V.V. *Pharmacologichni vlastivosti novuch pohidnuch germanievuch soley diphosfonovoy kisloty z bioligandami* [Pharmacological features of new derivative of germanium salts of diphosphonic acid with bioligands]: manuscript ... doctor scientific degree. 14.03.05. Odessa State Medical University. Odessa, 2008. 452p.

7. Varbanets O.I. *Neurotropna diya novuch germaniy-organichnuyh spoluk (eksperymentalne doslidzennya)* [Neurotropic action of new germanium-containing compounds (experimental research)]. abstract of manuscript ... scientific degree of candidate of medical science. 14.03.05. Odessa State Medical University. Odessa, 2014. 19 p.

8. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Gridina T.L., Seifullina I.I., Shemonayeva K.F. New opportunities of staphylococcal infection. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky* 2014; 3(16): 92-96.

9. Matyushkina M.V. Effect of different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) on the thiopental sleep expression. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2015; 1: 31-35.

10. Martsynko O.E. Synthesis, structure, and prospective of application of homo- and heterometallic 1-hydroxyethylidenbiphosphonate germanates. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal* 2014; 8: 88-95.

11. Tymchishin O.L. *Pharmacologichna actyvniyt novoyi rechovynu — cuprum-oxyethylidenbiphosfonatogermandate* [Pharmacological activity of new biologically active compound — cuprum-oxyethylidenbiphosphonategermanate] : scientific degree of candidate of medical science. 14.03.05 Odessa State Medical University. Odessa, 2015. 22 p.

12. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Rudenko A.D., Marushko Yu.V., Grusina T.G., Reznichenko L.S., Dybkova S.M., Grebelsnik A.I. Zinc and nanozinc: properties, application in clinical practice. *Ukrainskyi medychnyi zhurnal* 2013; 2(94): 42-47.

13. Antoniak H.L., Vazhnenko O.V., Bovt V.D., Stefanyshyn O.M., Panas N.E. Biological role in humans and animals. *Biologiya tvaryn* 2011; 13(1-2): 20-32.

14. Tronko M.D., Polumbryk M.O., Kovbasa V.M., Kravchenko V.I., Balion Y.H. The biological role of zinc on human body and necessity of sufficient level of its intake. *Vistnyk NAM Ukrainy* 2013; 6: 21-31.

15. Pyluk I.I. Correction of immune - metabolic disorders during pneumonia treatment in children with recurrent respiratory infections. *Prykarpatskyi Vistnyk NTSh. Puls* 2014; 4: 108-116.

16. Stupnytska G.Ya. Efficiency of zinc supplements in patients with chronic obstructive pulmonary disease with obesity. *Naukovyi Visnyk Uzhgorodskogo Universytetu Uzhhorod university: seriya Meditsina* 2015; 1: 108-112.

17. Stephanov A.V. (ed.) *Doclinichni issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of medical agents]. Methodical recommendation. Kyiv, Avicenna, 2002. 567 p.

18. Rubolovlev Yu.R., Rubolovlev R.S. Dozing of substances for mammals according to constant of biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 247(6): 1513-1516.

Надійшла 18.10.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Л. С. Годлевський



С. М. Регада

# РОЛЬ ОКСИДАНТНИХ І ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський медичний інститут, Львів, Україна,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 616.24-002-092:612.014-679

С. М. Регада

## РОЛЬ ОКСИДАНТНЫХ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

*Львовский медицинский институт, Львов, Украина,*

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина*

В работе показано, что пародонтит, который сформировался на фоне экспериментальной пневмонии (4-е, 8-е, 10-е и 18-е сутки), сопровождается постепенным возрастанием уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгат, азоказеина, азоколлагена, азоальбумина и снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, альфа-2-макроглобулинов и альфа-1-ингибитора протеаз в легких, что свидетельствует о развитии оксидантного стресса, активации протеолитических процессов и угнетении антипротеазного потенциала. Использование тиотриазолина вызывает корригирующее влияние на нарушенные показатели метаболизма при пародонтите в условиях экспериментальной пневмонии.

**Ключевые слова:** экспериментальная пневмония, пародонтит, тиотриазолин.

UDC 616.24-002-092:612.014-679

S. M. Regeda

## THE ROLE OF OXIDATIVE AND PROTEOLYTIC PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND CORRECTION OF VIOLATIONS BY THIOTRIAZOLIN

*Lviv Medical Institute, Lviv, Ukraine,*

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

The work demonstrates that periodontitis, which was formed against the background of experimental pneumonia (4th, 8th, 10th and 18th day) accompanied by a gradual increase of malonyl dialdehyde, dienic conjugate, asocasein, azoalbumin, azoalbugin and decreased activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione, alpha-2-macroglobulins and alpha-1-protease inhibitor in the lungs which testifies to the development of oxidative stress, activation of proteolytic processes and inhibition of antiprotease potential. Using thiotriazoline causes correcting effect on metabolic indicators in periodontitis in experimental pneumonia.

**Key words:** experimental pneumonia, periodontitis, thiotriazoline.

Проблема патогенезу, ранньої діагностики та лікування пневмонії набула особливої гостроти і є однією з актуальних у сучасній пульмонології та патологічній фізіології та терапії.

Летальність від пневмонії за останні тридцять років зростає від 1 до 9 %, за умов розвитку тяжких ускладнень її у реанімаційних відділеннях досягає 40–50 % [1; 2].

Пневмонія займає 30–40 % від усіх патологій бронхолегеневого апарату, а у структурі

загальної захворюваності лише 0,33 % [1; 2].

Пародонтит становить велику питому вагу в стоматології і є одним з найбільш розповсюджених захворювань.

Відомо, що супровідні захворювання суттєво змінюють фізіологічні процеси в організмі, знижують його адаптаційні резерви, впливають на перебіг основної патології, зумовлюють розвиток ускладнень і утруднюють діагностику та лікування.

У практичній роботі лікаря-пульмонолога і стоматолога

трапляються випадки поєднаної патології, зокрема пневмонії та пародонтиту, оскільки гостре запалення легень розвивається в результаті впливу різних бактерій (стрептококів, стафілококів, пневмококів, вірусів тощо), які розповсюджуються в організмі течією крові та лімфи і можуть заноситись у тканини пародонта з подальшим формуванням пародонтиту.

Відомо з літературних джерел, що важливу роль в організмі відіграють перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиокси-



дантна система (АОС), а також протеолітичні процеси як у нормі, так і при патології [3; 4].

Сьогодні остаточно не вивчений патогенез за умов поєднаної експериментальної пневмонії та пародонтиту.

Тому **мета** нашого дослідження — з'ясування особливостей змін процесів протеолізу та ПОЛ і АОС у легенях при пародонтиті в умовах експериментальної пневмонії (ЕП) та встановлення коригувального впливу на них препарату тіотриазоліну.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводилися на 82 морських свинках масою тіла 0,18–0,21 кг, яких поділили на чотири групи. Перша група інтактні (n=10) тварини (контроль), друга (n=32) — тварини з ЕП на 4-ту, 8-му, 10-ту, 18-ту добу і третя — морські свинки (n=32) з ЕП і пародонтитом на 4-ту, 8-му, 10-ту, 18-ту добу до лікування. Четверта група (n=8) — морські свинки з ЕП і пародонтитом після корекції тіотриазоліном, який вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг/кг маси протягом 8 днів (з 10-ї по 18-ту добу).

Експериментальну пневмонію відтворювали за методом В. П. Шляпникова [5].

Експериментальний пародонтит моделювали за ме-

тодом О. Н. Воскресенського [6].

Визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) у легенях за методом В. Б. Гаврилова, В. І. Мішкорудної [7], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейникова [8], активність глутатіонпероксидази (ГПО) — за методом О. Г. Архипової [9], а активність глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [10], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [11], активність каталази (КТ) — за методом R. Holmes, C. Masters [12].

Стан протеолізу визначали за вмістом азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, альфа-2-макроглобулінів, (альфа-2-М), альфа-1-інгібітора протеаз (альфа-1-ІП) в легенях за методом К. Н. Веремеєнка [13].

Отримані цифрові результати досліджень опрацьовували статистично за методом Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Стан процесів ПОЛ визначали за рівнем ДК і МДА, а АОС — за активністю ГПО, ГР, СОД, КТ у динаміці розвитку пародонтиту в умовах ЕП. Нами встановлено, що на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту добу формування пародонтиту на тлі ЕП відбувалося поступове зростання вмісту ДК у легенях відповідно на 46,4 % (p<0,05),

54,2 % (p<0,05), 86,7 % (p<0,05) і 89,8 % (p<0,05) і МДА відповідно на 48,5 % (p<0,05), 55,3 % (p<0,05), 88,2 % (p<0,05) і 96,1 % (p<0,05) щодо контролю, що вказувало на гіперпродукцію як первинних так і вторинних метаболітів ліпопероксидації. Надмірне утворення продуктів ПОЛ зумовлювало порушення стану ферментативної активності АОС (рис. 1).

Зокрема було виявлено, що за умов поєднаної патології — ЕП і пародонтиту (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доба) спостерігалося зниження активності СОД у легенях відповідно на 19,6 % (p<0,05), 28,3 % (p<0,05), 59,6 % (p<0,05) і 78,8 % (p<0,05) проти групи інтактних тварин (рис. 1).

Дослідження іншого ферменту АОС — каталази в легенях у динаміці розвитку пародонтиту в умовах ЕП (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доба) показало її поетапне зниження відповідно на 22,3 % (p<0,05), 37,8 % (p<0,05), 51,4 % (p<0,05) і 88,6 % (p<0,05) порівняно з першою групою тварин (див. рис. 1).

Важливе значення для оцінки стану механізмів захисту АОС має дослідження ГПО. Результати біохімічних досліджень як у ранньому (4-та і 8-ма доба), так і в пізньому періодах (10-та і 18-та доба) розвитку пародонтиту в умовах ЕП свідчать про послідовне зниження активності ГПО в легенях відповідно на 28,4 %

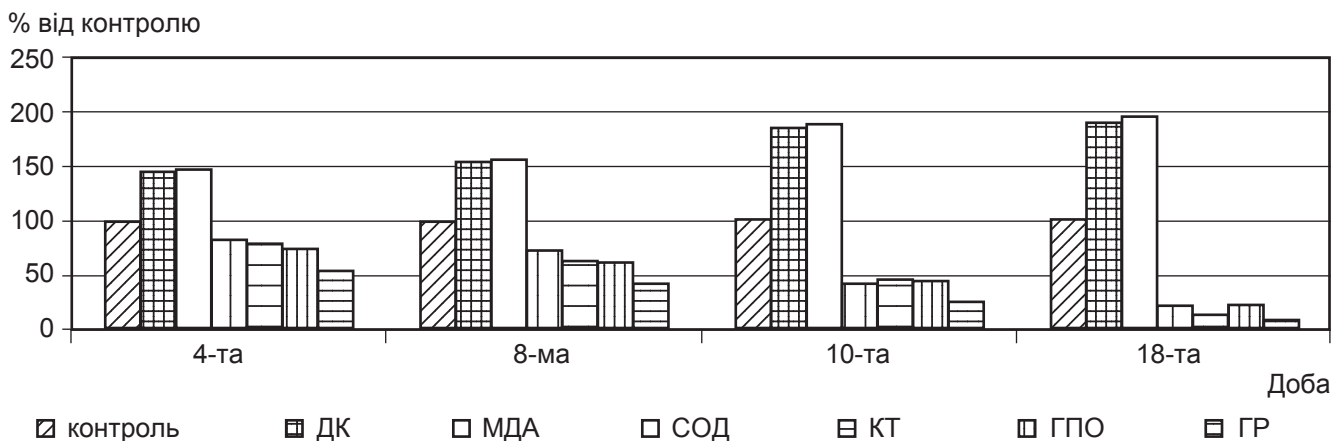


Рис. 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в легенях при пародонтиті в умовах експериментальної пневмонії



( $p < 0,05$ ), 39,7 % ( $p < 0,05$ ) і 54,3 % ( $p < 0,05$ ), 79,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, отже, про пригнічення антиоксидантного захисту (див. рис. 1).

Визначення вмісту ГР у легенях у процесі формування пародонтиту на тлі ЕП (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доба) дозволило виявити зниження її активності відповідно на 47,5 % ( $p < 0,05$ ), 59,8 % ( $p < 0,05$ ), 76,8 % ( $p < 0,05$ ) і 92,3 % ( $p < 0,05$ ) щодо контролю (див. рис. 1).

Таким чином, дослідження оксидантно-антиоксидантних процесів показало поступове зростання продуктів ліпопероксидації на тлі виснаження АОС, що свідчило про розвиток оксидантного стресу при пародонтиті в умовах ЕП.

Суттєву роль у механізмах формування запальних процесів в організмі відіграє стан протеолізу й антипротеазного потенціалу, тому нами визначалась активність азоальбуміну, азоказеїну й азоколагену, альфа-2-М і альфа-1-ІП у легенях при пародонтиті та ЕП.

Установлено, що запальний процес у легенях і пародонті (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доба) супроводжувався зростанням вмісту азоальбуміну відповідно на 52,6 % ( $p < 0,05$ ), 78,4 % ( $p < 0,05$ ), 82,7 % ( $p < 0,05$ ) і 98,4 % ( $p < 0,05$ ) щодо контролю.

Показники азоказеїну зазнавали аналогічних змін у легенях при пародонтиті в умовах ЕП. Зокрема, на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту добу розвитку зазначених експериментальних моделей хвороб спостерігалося підвищення вмісту азоказеїну відповідно на 56,8 % ( $p < 0,05$ ), 72,5 % ( $p < 0,05$ ), 86,1 % ( $p < 0,05$ ) і 97,3 % ( $p < 0,05$ ) проти першої групи тварин. Дослідження рівня азоколагену в легенях на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту добу показало зростання його відповідно на 52,8 % ( $p < 0,05$ ), 67,5 % ( $p < 0,05$ ), 89,2 % ( $p < 0,05$ ) і 91,6 % ( $p < 0,05$ ) при запальних процесах у пародонті та

легенях при порівнянні з контролем, що свідчило про активацію процесів протеолізу. Останнє викликало порушення показників антипротеазного потенціалу, яке супроводжувалося зниженням вмісту альфа-2-М у легенях на 52,3 % ( $p < 0,05$ ), 69,5 % ( $p < 0,05$ ), 78,8 % ( $p < 0,05$ ) і 70,1 % ( $p < 0,05$ ), а також рівня альфа-1-ІП на 32,5 % ( $p < 0,05$ ), 48,5 % ( $p < 0,05$ ), 51,5 % ( $p < 0,05$ ) і 62,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту добу експерименту порівняно з контролем.

Підсумовуючи одержані результати, можна стверджувати, що запальний процес у пародонті, який виник на ґрунті пневмонії, проявляється активацією протеолізу на тлі пригнічення інгібіторного потенціалу. Застосування тіотриазоліну на 18-ту добу експерименту приводило до зниження вмісту ДК на 31,2 % ( $p < 0,05$ ), МДА на 25,8 % ( $p < 0,05$ ), азоальбуміну на 32,3 % ( $p < 0,05$ ), азоказеїну на 18,9 % ( $p < 0,05$ ), азоколагену на 26,2 % ( $p < 0,05$ ) та підвищення активності СОД на 32,4 % ( $p < 0,05$ ), КТ — на 36,2 % ( $p < 0,05$ ), ГПО — на 19,6 % ( $p < 0,05$ ) і ГР — на 25,8 % ( $p < 0,05$ ), альфа-2-М — на 21,8 % ( $p < 0,05$ ) і альфа-1-ІП — на 25,4 % ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з групою тварин при пародонтиті в умовах розвитку ЕП, які не піддавалися впливу цього фармакологічного засобу, що вказувало на його позитивний коригувальний вплив на порушені метаболічні процеси.

## Висновки

1. Пародонтит, що розвивався на тлі ЕП, проявлявся розвитком оксидантного стресу.
2. Запальний процес у пародонті та в легенях супроводжується активацією процесів протеолізу на тлі пригнічення антипротеазного потенціалу в легенях.
3. Застосування тіотриазоліну зумовлювало позитивний коригувальний вплив на порушені показники метаболічних

процесів при пародонтиті в умовах ЕП.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Регеда М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регеда, М. М. Регеда, Л. О. Фурдичко. — Вид. 6-те доп. та перероб. — Львів, 2012. — 162 с.
2. Запалення — типовий патологічний процес / М. С. Регеда, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко, М. М. Регеда. — Вид. 2-ге доп. та перероб. — Львів, 2013. — 149 с.
3. Демкович А. Є. Активні форми кисню в механізмах розвитку і перебігу запальних процесів одонтогенного походження / А. Є. Демкович // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2012. — № 1 (16). — С. 51–55.
4. Гудима А. А. Дослідження процесів вільнорадикального окислення при гострому ураженні легень / А. А. Гудима // Бюлетень Х читань ім. В. В. Підвисоцького. — Одеса, 2011. — С. 42–43.
5. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.
6. Воскресенский О. Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов) : метод. рекомендации / О. Н. Воскресенский. — К. : Авиценна, 2002. — 16 с.
7. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоровье, 1989. — С. 170–171.
8. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
9. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М. : Медицина, 1988. — С. 153.
10. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионредуктазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. — 1986. — № 12. — С. 724–727.
11. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, № 5. — P. 657–660.
12. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, № 1. — P. 45–48.



13. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько. – К. : Здоров'я, 1988. – 200 с.

#### REFERENCES

1. Reheda M.S., Reheda M.M., Furdychko L.O. *Pnevmoniya: monohrafiya. Vyd. 6-te dop. ta pererob.* Lvov, 2012. 162 p.

2. Reheda M.S., Boychuk T.M., Bondarenko Yu.I., Reheda M.M. *Zapalennya typovyy patolohichnyy protses. Vyd. 2-he dop. ta pererob.* Lviv, 2013. 149 p.

3. Demkovych A.Ye. Active forms of oxygen in mechanisms of development of inflammatory processes of odontogenic origin. *Zdobudky klinichnoi i eksperymentalnoi medytyny* 2012; 1 (16). 51-55.

4. Goudima A.A. *Doslidzhennya protsesiv vilnoradykalnoho oksylennya pry hostromu urazhenni lehen.* Byule-

*ten X chytan im. V. V. Pidvysotskoho.* Odessa, 2011. 42-43.

5. Shlyapnyikov V.N., Solodova T.L. et al. *Eksperymentalnye modeli ostrykh pnevmoniy, vyzvanykh uslovno-patolohicheskimi bakteriyami I ikh assotsiatsiy: metod. ukazaniya* : Saratov, 1998. 30.

6. Voskresenskiy O.N. *Doklinicheskoe izucheniye sredstv profilaktiki I lechenie parodontita (parodontoprotektorov). Metod. rekomendatsii.* Kyiv, Avitsenna, 2002. 16.

7. Gavrillov V.B., Mishkorudnaya M.I. *Spektofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisoy lipidov v plazme krovi. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa.* Kyiv, Zdorovye, 1989. 170-171.

8. Korobeynikova E.N. Modification of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoye delo* 1989; 7. 8-10.

9. Arkhipova O.G. *Opredeleniye aktivnosti peroksidazy v krovi. Metody issledovaniya v profpatologii.* Moscow, Meditsina, 1988. p. 153.

10. Moin V.M. Simple and specific method of determination of activity of glutathione reductase in erythrocytes. *Laboratornoye delo* 1986; 12: 724-727.

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

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

13. Veremeenko K.N., Goloborodko O.P. *Proteoliz v norme I pri patologii.* Kiev, Zdorov, 1988. 200 p.

Надійшла 16.11.2006

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Й. Кресюн

УДК 616.24-002-092:612.014-588

Л. О. Фурдичко

## РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ РАНЬОГО ПЕРІОДУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Львівський медичний інститут, Львів, Україна,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 616.24-002-092:612.014-588

Л. О. Фурдичко

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ РАННЕГО ПЕРИОДА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Львовский медицинский институт, Львов, Украина,

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Львов, Украина

Експериментальними дослідженнями легких морських свинок в ранньому періоді язвенної хвороби шлунка на фоні пневмонії встановлено зростання показників прооксидантної системи, зокрема дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, та зміни ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза), що вказує на розвиток оксидантного стресу.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, экспериментальная пневмония, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система.

UDC 616.24-002-092:612.014-588

L. O. Furdychko

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF THE EARLY PERIOD OF STOMACH ULCER IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA

Lviv Medical Institute, Lviv, Ukraine,

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Experimental research of lungs of guinea pigs in the early period of ulcer on a background of pneumonia demonstrated growth of prooxidant system indices, including diene conjugates and malondialdehyde, and changes in enzyme antioxidant system (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase), which indicates the development of oxidative stress.

**Key words:** peptic ulcer, experimental pneumonia, lipid peroxidation, antioxidant system.



Протягом останніх 30 років поширеність захворювань органів дихання, зокрема пневмонії, є досить високою. Також відомо, що пневмонія належить до найбільш актуальних і мало вивчених розділів сучасної інфекційної патології та пульмонології.

Незважаючи на великі досягнення в галузі діагностики та лікування захворювань органів дихання, частота цієї патології на початку XXI ст. продовжує зростати [3; 9]. Тривалість тимчасової непрацездатності внаслідок пневмоній коливається від 13 до 15 днів. Це захворювання органів дихання постійно прогресує і досі його патогенез остаточно не вивчений.

У практичній роботі лікаря-терапевта часто трапляються випадки поєднаної патології органів дихання і шлунково-кишкового тракту, зокрема пневмонії та виразкової хвороби шлунка. З літературних джерел відомо, що поєднана патологія призводить до суттєвих змін фізіологічних процесів у організмі, знижує адаптаційні резерви, впливає на перебіг основного захворювання, утруднює діагностику та важче піддається лікуванню. Наприклад, за результатами досліджень встановлено, що у 58,7 % випадків у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень були виявлені ерозії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 23,9 % — виразкові дефекти, у тому числі в 1,3 % випадків — з ознаками попередніх шлунково-кишкових кровотеч [2].

Сьогодні не до кінця з'ясовані механізми поєднаних захворювань виразкової хвороби шлунка та пневмонії, а саме особливості змін прооксидантної і антиоксидантної (АОС) систем. Процеси переокиснення ліпідів (ПОЛ) і АОС відіграють важливу фізіологічну роль, разом із тим за певних умов можуть мати ушкоджувальну дію на організм.

**Метою** даного дослідження стало з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту у легенях під час раннього періоду формування експериментальної виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ) за умов розвитку експериментальної пневмонії (ЕП).

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дане дослідження проводили на 35 морських свинках-самцях масою 180–210 г. Експериментальні тварини були розподілені на три групи:

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

— друга група — морські свинки з ЕВХШ і ЕП на 4-ту добу (10 тварин);

— третя група — морські свинки з ЕВХШ і ЕП на 8-му добу (10 тварин).

Експериментальну пневмонію викликали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова [4], виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. І. Комарова [10].

Декапітацію тварин здійснювали на 4-ту та 8-му добу формування запального процесу в легенях і виразкової хвороби шлунка при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Визначали у легенях такі показники: вміст малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейникової [5], вміст дієнових кон'югатів (ДК) — за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мішкорудної [1], активність глутатіонпероксидази

(ГПО) — за методом О. Г. Архіпової [7], рівень глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [6], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [11], активність каталази (КТ) — за методом R. Holmes, C. Masters [12].

Усі цифрові результати досліджень опрацьовували статистично за методом Стьюдента.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У даній експериментальній роботі було вивчено один з молекулярних (ліпідних) механізмів ушкодження клітин, а саме процеси ліпопероксидації й антиоксидантного захисту в легенях тварин з ЕП та ЕВХШ. Оцінювали стан ПОЛ за вмістом ДК і МДА, а АОС — за активністю СОД, КТ, ГР, ГПО на 4-ту і 8-му добу експериментальної пневмонії разом з моделлю виразкової хвороби шлунка (рис. 1).

Ушкодження клітинних мембран, що розвиваються за умов оксидантного стресу, супроводжуються підвищенням активності пероксидного окиснення жирнокислотних залишків мембранних фосfolіпідів [8]. Отримані результати дослідження засвідчили, що вміст ДК у легенях на 4-ту добу цих моделей хвороб зріс на 25,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, а концентрація МДА підвищилася на 29,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю. На цю ж добу експерименту активність ферментів АОС зростала, а саме: вміст СОД на 18,5 % ( $p < 0,05$ ), рівень каталази на 19,7 % ( $p < 0,05$ ), активність глутатіонпероксидази на 14,2 % ( $p < 0,05$ ) і глутатіонредуктази на 16,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою морських свинок.

Таким чином, проаналізовані нами дані, отримані на 4-ту добу експерименту, вказують на зростання продуктів ПОЛ



% від контролю

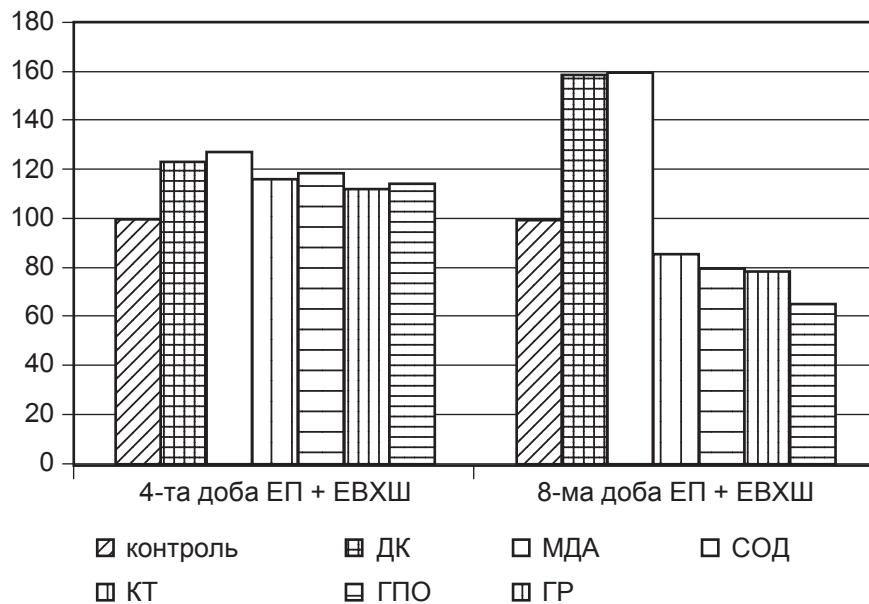


Рис. 1. Вміст продуктів ліпопероксидації та ферментів антиоксидантного захисту у легенях при експериментальній пневмонії й експериментальній виразковій хворобі шлунка

на тлі компенсаторного зростання ферментів антиоксидантного захисту.

Подальше дослідження ДК, МДА, СОД, КТ, ГР, ГПО на 8-му добу в легенях ЕП у поєднанні з ЕВХШ дозволило виявити такі їх зміни. Визначення вмісту дієнових кон'югатів показало подальше їх зростання на 59,7 % ( $p < 0,05$ ) щодо інтактних тварин. Наступний показник, за яким характеризували процеси ПОЛ, це малоновий діальдегід, рівень якого підвищився проти групи контролю на 61,3 % ( $p < 0,05$ ).

Роль процесів ліпопероксидації в біологічних системах значною мірою визначається функціонуванням ферментної та неферментної АОС клітини, серед яких важливе місце посідають супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонова система, що включає відновлений глутатіон і ферменти глутатіонпероксидазу та глутатіонредуктазу.

Активність ферменту антиоксидантного захисту СОД на 8-му добу знизилася на 14,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Наступний фермент АОС, який ми брали до уваги, це ка-

талаза, яка також зазнала протилежних змін щодо другої групи тварин — знизилася на 18,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними морськими свинками.

Для всесторонньої характеристики АОС проводили визначення концентрації глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази. Результати дослідження показали депресію цих ферментів на 8-му добу формування ЕП і ЕВХШ, а саме зниження вмісту ГПО на 20,6 % ( $p < 0,05$ ) і ГР на 34,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою групою тварин.

Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що ранній період розвитку (4-та і 8-ма доба) експериментальної виразкової хвороби на тлі формування пневмонії характеризувався зростанням процесів ліпопероксидації та різноспрямованими змінами системи антиоксидантного захисту: спочатку відбулося зростання активності ферментів СОД, КТ, ГР, ГПО, а потім їх зниження, що свідчило про наявність оксидантного стресу, особливо на 8-му добу дослідження (див. рис. 1).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоровье, 1989. — С. 170–171.

2. Гоженко А. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ХОЗЛ і супутніх гастропатологій / А. І. Гоженко, Л. А. Ковальська, О. В. Кучер // Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2013. — № 3 (33). — С. 88–94.

3. Денисюк В. І. Пневмонії: сучасні стандарти діагностики та лікування / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк // Український медичний часопис. — 2010. — № 3 (77). — С. 75–80.

4. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.

5. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.

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

7. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М. : Медицина, 1988. — С. 153.

8. Процеси ліпопероксидації та стан АО системи в міокарді щурів за умов інтоксикації антрацикліновими антибіотиками / І. В. Ніженковська, О. І. Ніженковський, В. В. Вільчинська [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. — 2012. — № 2. — С. 45–47.

9. Регеда М. С. Пневмония : монография / М. С. Регеда, М. М. Регеда, Л. О. Фурдичко. — Вид. 6-те доп. та перероб. — Львів, 2012. — С. 162.

10. Скляров О. Я. Моделирование процессов гастропротекции и язвенногенеза в слизистой оболочке желудка / О. Я. Скляров, Е. Я. Скляров // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — 1991. — Т. XIII. — С. 72–73.

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

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



## REFERENCES

1. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. *Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa*. Kiev, Zdorovyе, 1989. 170-171.

2. Hozhenko A.I., Kovalska L.A., Kucher O.V. Clinical and pathogenic grounds for complex therapy of ChOLD and concomitant gastropathology. *Aktualni problemy transportnoi medyt-syny* 2013; 3 (33): 88-94.

3. Denysyuk V.I., Denysyuk O.V. Pneumonias: modern standards of diagnosis and treatment. *Ukrainskyi medychnyy chasopys*. 2010; 3 (77): 75-80.

4. Shlyapnykov V.N., Solodova T.L. et al. *Eksperimentalnye modeli ostrykh pnevmoniy, vyzvanykh uslovno-patologicheskimi bakteriyami I ikh assotsi-*

*atsiy: metod. ukazaniya sost.* Saratov, 1998. 30 p.

5. Korobeynikova E.N. Modifikation of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo* 1989; 7: 8-10.

6. Moin V.M. Simple and specific method of determination of activity of glutathion reductase in erythrocytes. *Laboratornoe delo* 1986; 12: 724-727.

7. Arkhipova O.H. *Opredelenie aktivnosti peroksidazy v krovi. Metody issledovaniya v profpatologii*. Moscow, Meditsina, 1988. p. 153.

8. Nizhenkovska I.V., Nizhenkovskiy O.I., Vilchinska V.V. et al. Processes of lipoperoxidation and state of AO systems in myocardium of rats under condition of intoxication of antracycl-ic antibiotics. *Suchasni problemy toksykologii* 2012; 2: 45-47.

9. Reheda M.S., Reheda M.M., Furdychko L.O. *Pnevmoniya: monohrafiya Vyd. 6-te dop. ta pererob.* Lviv, 2012. 162 p.

10. Sklyarov O.Ya, Sklyarov E.Ya. *Modelirovanie protsesov gastroprotekt-sii i ultseroheneza v slizistoy obolochke zheludka. Problemy patologii v eksperimente i klinike* 1991; XIII: 72-73.

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

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

Надійшла 16.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Й. Кресюк

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 (613+611-018.4):616-089.843

А. О. Асмолова

## ЛИЦЬОВИЙ ІНДЕКС У ХВОРИХ З ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК (613+611-018.4):616-089.843

А. А. Асмолова

### ЛИЦЕВОЙ ИНДЕКС У БОЛЬНЫХ С ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ ПОСТИМПЛАНТАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

*Одесский национальный медицинский университет университет, Одесса, Украина*

Известен вариант отдаленного осложнения у больных после дентальной имплантации на верхней челюсти — верхнечелюстной постимплантационный синдром (ВПС).

Цель работы — определить антропометрические критерии лицевого скелета и верхней челюсти, предрасполагающие к развитию ВПС. Изучены компьютерные томограммы 43 больных с острым и хроническим гайморитом и полным зубным рядом на верхней и нижней челюстях, 60 больных с дентальными имплантами без отдаленных осложнений и 132 больных с ВПС.

Определены лицевой индекс и толщина костного барьера между корнями зубов верхней челюсти и дном гайморовой пазухи.

Хамеброзопическая и мезопрозопическая формы лицевого скелета и толщина костной пластинки над корнем зуба менее 0,5 мм предрасполагают к развитию ВПС.

**Ключевые слова:** верхнечелюстной постимплантационный синдром, лицевой индекс.

UDC (613+611-018.4):616-089.843

A. O. Asmolova

### THE FACIAL INDEX IN PATIENTS WITH MAXILLARY POSTIMPLANTATION SYNDROME

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The intraosseous dental implantation (DI) is accompanied by complications: intra-operative; postoperative; remote (from 6 months to 5 years). Practically DI remote complications are poorly studied. The majority of DI remote complications occur in the region of the upper jaw due to its more complex anatomy and physiology, peculiarities of its topography, bone quality, proximity to the nasal cavity, the orbit. It is known the variant of remote complication in patients after DI in the upper jaw — the maxillary postimplantation syndrome (MPS).

**Purpose** — to determine the anthropometric criteria of the facial skeleton and upper jaw, predisposing to the development of MPS.

**Material and Methods.** CT scans of 43 patients with acute and chronic sinusitis and full dentition in the upper and lower jaws, 60 patients with dental implants without remote complications and 132 patients with MPS. Measurements of the anatomical structures were conducted at skull three-dimensional reconstruction in software package "VISION" of the DICOM format. The investigation results are entered in Microsoft Excel tables. For data processing the statistical methods of mathematical analysis from the application programs package StatSoft Statistica 7.0 for Windows were applied.

**Results.** The facial index and the thickness of the bone barrier between the roots of the upper jaw teeth and the bottom of the maxillary sinus were defined.

**Conclusions.** Hameroproscopic and mesoproscopic shapes of the facial skeleton and the thickness of the bone lamella above the tooth root less than 0,5 mm predispose to the development of MPS.

**Key words:** maxillary postimplantation syndrome, facial index.

#### Вступ

Єдиною функціональною, органолептично й естетично прийнятною і ефективною технологією заміщення дефектів

зубних рядів або лікування адентії є дентальна імплантація (ДІ) зубів [1; 2]. Внутрішньокісткова ДІ, як і будь-яке хірургічне втручання, супроводжується ускладненнями [3; 4]: ін-

траопераційними; післяопераційними; віддаленими (від 6 міс. до 5 років). Практично мало вивчені саме віддалені ускладнення ДІ [1; 4–6]. Переважна більшість віддалених



ускладнень ДІ припадає на ділянку верхньої щелепи, що пов'язано з її більш складною анатомією і фізіологією, особливостями топографії, якістю кісткової тканини, близькістю до порожнини носа й очної ямки.

Описано варіант віддалених ускладнень у хворих через 1–5 років після ДІ на верхній щелепі — верхньощелепний постімплантаційний синдром (ВПС). Основні прояви ВПС — одночасна наявність стоматологічної, ринологічної, офтальмологічної та нейростоматологічної симптоматики на тлі обстановочної патологічної аферентації. На основі даних літератури [1–5] можна припустити, що патогенез ВПС певною мірою пов'язаний зі станом і характеристиками анатомічного бар'єру, представленого анатомо-топографічними взаємовідношеннями верхньощелепної пазухи (ВЩП), альвеолярного відростка і коренів зубів верхньої щелепи. І, у першу чергу, з геометрією бар'єру — відстанню від коренів зубів верхньої щелепи до дна ВЩП, яка певною мірою залежить від морфометричного типу лицьового скелета.

**Мета** роботи — визначити основні анатомо-топографічні взаємовідношення ВЩП, альвеолярного відростка і коренів зубів верхньої щелепи в системі лицьового черепа людини, що призводять до розвитку ВПС.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено діагностичні комп'ютерно-томографічні зображення 43 пацієнтів (контрольна група 1) з повним зубним рядом на верхній щелепі, обстежених з приводу гострих і хронічних гайморитів, і 132 пацієнтів після ДІ (основна група): 72 (38 чоловіків і 34 жінки) — з віддаленими наслідками ДІ у вигляді ВПС, 60 (31 чоловік і 29 жінок) — без скарг на ДІ (контрольна група 2). Лицьовий індекс (ЛІ) — це відно-

шення висоти обличчя (відстань від середини основи нижньої щелепи до середини лобно-носового шва) до виличної ширини (відстань між дугами вилиць), виражене у відсотках. Розрізняють три форми черепа: хамепрозопічна: ЛІ від 78 до 84 % (широке і низьке обличчя); середня, мезопрозопічна: ЛІ від 84 до 88,9 %; лептопрозопічна: ЛІ > 89 % (високе й вузьке обличчя). Визначали ЛІ за відомою методикою [5]. Вимірювання анатомічних структур проведені на тривимірній реконструкції черепа за томограмами в пакеті програмного забезпечення "Vision" формату DICOM. Результати дослідження занесені у таблицю Microsoft Excel. Для обробки даних використані статистичні методи математичного аналізу з пакета прикладних програм StatSoft Statistica 7.0 для Windows.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати ідентифікації форми лицьового скелета за ЛІ у пацієнтів згідно з типом

будови ВЩП представлені у табл. 1.

У контрольній групі пацієнтів без будь-яких скарг на віддалені наслідки ДІ гіпопневматизація ВЩП зафіксована в 23,3 % спостережень, ізопневматизація — у 55,0 %, гіперпневматизація — у 21,7 %, у хворих з ВПС — у 29,2, 47,2, 23,6 % спостережень відповідно.

У контрольній групі лептопрозопічна форма лицьового скелета спостерігалася у 65,0 % пацієнтів, мезопрозопічна — у 26,7 %, хамепрозопічна — у 8,3 % пацієнтів, у хворих з ВПС — у 20,8, 29,2, 50,0 % відповідно (відмінності достовірні за парним двовибірковим t-критерієм). Практично хамепрозопічна форма лицьового скелета є фактором ризику розвитку ВПС.

У табл. 2 наведено показники товщини альвеолярного відростка від кореня зуба (або імпланта) до ВЩП у всіх групах обстежуваних.

Відстань від різців до ВЩП вимірювали за діагоналлю на особливо виділених косих зрі-

Таблиця 1

### Залежність частоти типу пневматизації верхньощелепної пазухи від форми лицьового черепа, абс. (%)

Пневматизація	Форма		
	хамепрозопічна	мезопрозопічна	лептопрозопічна
Контрольна група 1, n=43			
Гіпо-	1 (2,3)	2 (4,6)	4 (9,3)
Ізо-	3 (7,0)	8 (18,6)	12 (27,9)
Гіпер-	2 (4,6)	5 (11,6)	6 (13,9)
Усього	6 (13,9)	15 (34,9)	22 (51,2)
Контрольна група 2, пацієнти після ДІ, n=60			
Гіпо-	0 (0,0)	2 (3,3)	12 (20,0)
Ізо-	2 (3,3)	11 (18,3)	20 (33,3)
Гіпер-	3 (5,0)	3 (5,0)	7 (11,7)
Усього	5 (8,3)	16 (26,7)	39 (65,0)
Основна група, хворі з ВПС, n=72			
Гіпо-	12 (16,7)	6 (8,3)	3 (4,7)
Ізо-	16 (22,2)	10 (13,9)	8 (11,1)
Гіпер-	8 (11,1)	5 (6,9)	4 (5,5)
Усього	36 (50,0)	21 (29,2)	15 (20,8)



Таблиця 2

## Відстань від коренів зубів верхньої щелепи до дна верхньощелепної пазухи, мм

Зуби верхньої щелепи	Пацієнти без показань до ДІ	Пацієнти з ДІ без віддалених ускладнень	Хворі з ВПС
8	0,84±0,12	0,75±0,16	0,42±0,13
7	0,78±0,12	0,68±0,14	0,44±0,12
6	0,91±0,10	0,78±0,17	0,46±0,14
5	0,81±0,11	0,67±0,15	0,48±0,12
4	1,19±0,13	1,02±0,18	0,59±0,15
3	2,70±0,14	2,51±0,27	2,44±0,25
2	7,01±0,13	6,65±0,37	6,05±0,37
1	11,51±0,21	10,34±0,48	9,84±0,67
1	11,47±0,18	10,29±0,41	9,49±0,75
2	7,89±0,15	7,12±0,31	5,83±0,44
3	2,81±0,16	2,48±0,30	2,12±0,21
4	1,38±0,11	1,24±0,22	0,51±0,19
5	0,88±0,12	0,71±0,14	0,53±0,12
6	0,84±0,11	0,71±0,15	0,51±0,14
7	0,85±0,10	0,74±0,16	0,45±0,13
8	0,83±0,11	0,68±0,15	0,47±0,12

зах КТ, тому що кісткова пластинка альвеолярного відростка над різцями насправді трохи тонша і відокремлює корінь зуба не від ВЩП, а від порожнини носа.

Ліві та праві однойменні зуби у пацієнтів часто перебували в неоднозначно ідентифікованій позиції. Наприклад, зазвичай корінь 3-го зуба входить у кісткову пластинку значної товщини над ним, але задня і задньо-латеральна поверхні його кореня часто межують з мілкою передньомедіальною бухтою ВЩП, через що відстань від кореня зуба до ВЩП — мінімальна. Основною передумовою до розвитку ВПС є топографо-анатомічні співвідношення дна ВЩП і верхівок малих і великих корінних зубів верхньої щелепи: верхівки коренів зубів відокремлені від дна пазухи слизовою оболонкою або шаром кісткової тканини завтовшки від 0,2 до 12 мм. Достовірного розходження відстаней від кореня того або іншого зуба до ВЩП з правого або лівого боку немає.

Кістковий бар'єр між краями зубів верхньої щелепи вивчається неодноразово у зв'язку з потенційною небезпекою перфорації дна ВЩП при ендодонтичних втручаннях, наприклад, у дослідженнях [5–8]. Одним з основних чинників, що сприяє поступовому розвитку ВПС, є зменшення прошарку альвеолярного відростка між коренем зуба і дном ВЩП. Критичною слід вважати товщину кісткової пластинки над коренем зуба близько 0,5 мм. При менших значеннях цього показника розвиток ВПС після ДІ практично неминучий. Це зумовлено анатомо-топографічною специфічністю будови верхньої щелепи, ВЩП і форми лицьового черепа [3; 5]. Серед пацієнтів з мезопрозопічною і лептопрозопічною формами лицьового черепа у контрольній групі 1 пазухи з гіпо- та ізопневматизацією трапляються у 60,4 % спостережень, у контрольній групі 2 — у 74,9 %, що значно зменшує у них імовірність розвитку ВПС, з огляду на достатню товщину альвеолярного відростка

над коренем зуба, у хворих з ВПС — тільки у 38,0 % спостережень. Цілком реальним є формування груп ризику за ЛІ.

## Висновки

Провідним анатомічним чинником у генезі віддаленого ускладнення після дентальної імплантації — верхньощелепного постімплантаційного синдрому — є надмірно тонка кісткова пластинка над коренем зуба. Хамепрозопічна і мезопрозопічна форми лицьового скелета і товщина кісткової пластинки над коренем зуба менше 0,5 мм сприяють розвитку ВПС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Asmolova A. A. Dental implants can generate maxillary postimplantation syndrome Sindromul postimplantar maxilar: consecință a implantației dentare / A. A. Asmolova // Arta Medica. – 2015. – № 1 (54). – P. 28–30.*
2. *Lee K. C. Clinical Features and Treatments of Odontogenic Sinusitis [Electronic resource] / K. C. Lee, S. J. Lee // Yonsei Med. J. – 2010. – Vol. 51 (6). – P. 932–937. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.932>*
3. *Краниометрические корреляции зубочелюстной системы, височно-нижнечелюстного сустава и лицевого черепа у взрослого человека / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, М. Г. Гайворонская [и др.] // Морфология. – 2008. – № 2. – С. 29.*
4. *Гейвондян М. Э. Основные факторы развития осложненной со стороны лицевого скелета при эндодонтических вмешательствах на верхней челюсти / М. Э. Гейвондян // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – № 11. – С. 903–907.*
5. *Коваленко И. П. Компьютерная томография в измерении антропометрических параметров лицевого скелета человека / И. П. Коваленко, Г. О. Мареев // Перспективы науки. – 2012. – № 7 (34). – С. 21–24.*
6. *Пионтковская М. Б. Верхнечелюстной постимплантационный синдром: введение в проблему / М. Б. Пионтковская, А. А. Асмолова // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2013. – № 2. – С. 66–70.*
7. *Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis / O. Arias-Irimia, C. Barona-Dorado, J. A. Santos-Marino [et al.] // Med Oral Patol Oral*



Cir Bucal. – 2010. – № 15 (1). – P. 70–73.

8. An Assessment of the Relationship between the Maxillary Sinus Floor and the Maxillary Posterior Teeth Root Tips Using Dental Cone-beam Computerized Tomography / C. Kilic, K. Kamburoglu, S. P. Yuksel, T. Ozen // *European Journal of Dentistry*. – 2010. – № 4 (4). – P. 462–467.

#### REFERENCES

1. Asmolova A.A. Dental implants can generate maxillary postimplantation syndrome Sindromul post-implantar maxilar: consecință a implantației dentare. *Arta Medica* 2015; 1 (54): 28-30.

2. Lee K.C., Lee S.J. Clinical Features and Treatments of Odontogenic Sinusitis. Electronic resource. *Yonsei*

*Med. J.* 2010; 51(6): 932-937. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.932>

3. Gayvoronsky I.V., Gayvoronsky A.I., Hayvoronskaya M.G., Dubovik E.I., Kevorkov S.A. Craniometric correlation and dependence of mandibular system, temporo-mandibular joints and facial skull of adult human. *Morfologiya*. 2008; 2: 29.

4. Heyvondyan M.E. Main factors of development of complications of facial skeleton during endodontic interventions on the upper jaw. *Bulletin meditsinskikh Internet konferentsiy* 2012; 11: 903-907.

5. Kovalenko I.P., Mareyev G.A. Computed tomography in measuring anthropometric parameters of the facial skeleton man. *Perspektivy nauki* 2012; 7 (34): 21-24.

6. Pyontkovskaya M.B., Asmolova A.A. Maxillar post-implantation syn-

drome: introduction to the issue. *Ros. vestnik dentalnoy implantologiy* 2013; 2: 66-70.

7. Arias-Irimia O., Barona-Dorado C., Santos-Marino J.A. Martinez-Rodriguez N., Martinez-Gonzalez J.M. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15 (1): 70-73.

8. Kilic C., Kamburoglu K., Yuksel S.P., Ozen T. An Assessment of the Relationship between the Maxillary Sinus Floor and the Maxillary Posterior Teeth Root Tips Using Dental Cone-beam Computerized Tomography. *European Journal of Dentistry* 2010; 4 (4): 462-467.

Надійшла 19.10.2016

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

УДК 616.36-003.8-06:616.12-008.331.1]-085:615.8

І. Б. Заболотна

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,  
Одеса, Україна

УДК 616.36-003.8-06:616.12-008.331.1]-085:615.8

І. Б. Заболотная

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МОЗ Украины», Одесса,  
Украина

Изучали эффективность внутреннего курсового применения водного раствора бишофита Полтавского месторождения у 40 больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей артериальной гипертензией.

Применение водного раствора бишофита улучшает клиническое течение основного заболевания ( $p < 0,05$ ), сопутствующей патологии билиарного тракта ( $p < 0,02$ ) и синдрома раздраженного кишечника с запорами ( $p < 0,003$ ), улучшает функциональное состояние печени и липидный спектр крови ( $p < 0,02$ ), существенно снижая инсулинорезистентность ( $p < 0,01$ ), прежде всего за счет уменьшения гиперинсулинемии ( $p < 0,01$ ), оказывает положительное влияние на суточный профиль артериального давления вследствие снижения средних значений систолического и диастолического артериального давления.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, бишофит.

UDC 616.36-003.8-06:616.12-008.331.1]-085:615.8

I. B. Zabolotna

### NEW FEATURES OF NON-DRUG TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH CONCOMITANT HYPERTENSION

Public Institution "Ukrainian Scientific Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa, Ukraine

**Relevance.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — one of the most common diffuse liver disease among individuals older than 40 years, which often accompanies arterial hypertension (AH). The algorithms developed drug treatment comorbidity do not always satisfy their results may be



accompanied by a certain refractory and side effects of therapy. Therefore relevant is the development of methods for the treatment of NAFLD with concomitant hypertension through the use of natural and preformed physical factors.

**Aim** of the course study the effectiveness of the internal use of an aqueous solution of bischofite of the Poltava field of NAFLD patients with concomitant hypertension.

**Materials and methods:** 40 patients with NAFLD with concomitant hypertension; anamnestic, clinical, biochemical and immunochemical methods, sonographic study of the digestive system, ambulatory BP monitoring, statistics.

**Results** the use of an aqueous solution of bischofite improves the clinical course of the underlying disease ( $p < 0.05$ ), concomitant diseases of the biliary tract ( $p < 0.02$ ) and IBS with constipation ( $p < 0.003$ ), improves the functional state of the liver and blood lipid ( $p < 0.02$ ), significantly reducing insulin resistance ( $p < 0.01$ ), primarily due to reduction of hyperinsulinemia ( $p < 0.01$ ), has a positive effect on circadian blood pressure profile at the expense of the average values of systolic and diastolic blood pressure.

**Conclusion.** The studies show high efficacy of non-drug treatment provider multidirectional and multifaceted effects on NAFLD patients with concomitant hypertension.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, insulin resistance, bishofit.

Сучасна медицина приділяє багато уваги коморбідній патології у клініці внутрішніх хвороб, особливо тим нозологічним формам, які мають соціальну значущість [20].

Сьогодні найпоширенішим хронічним запальним дифузним захворюванням печінки серед працездатного населення вважається неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка витіснила, по суті, хронічні вірусні й алкогольні ураження печінки [4; 11; 21; 24; 25].

Так, у країнах Західної Європи та США вона виявляється у 30–40 % дорослого працездатного населення, а в країнах Азії — у 15 % дорослого населення. У Росії частота НАЖХП сягає 27 %; при цьому 60–80 % усіх криптогенних цирозів — це цирози печінки, що є наслідком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Причому ризик розвитку цирозу печінки внаслідок НАСГ порівнюваний з таким при цирозі печінки внаслідок хронічного вірусного гепатиту С [25; 27; 32].

Зростання частоти НАЖХП виявляється в усіх расових й етнічних групах країн світу, наслідком чого є збільшення печінкової та серцево-судинної захворюваності та смертності. Аналіз смертності хворих на НАЖХП визначив три основні причини: серцево-судинні події (13–38 %), злоякісні новоутворення (6–28 %) та патологія печінки (2,8–19,0 %). Отже,

прогноз у пацієнтів з НАЖХП визначається саме станом серцево-судинної системи [3; 5; 10].

Нещодавно в Україні проведено інтервенційне дослідження ATTRACTION з вивчення сучасних підходів до лікування НАСГ та його взаємозв'язку з факторами ризику (DIREG\_L\_04443).

У результаті проведеного дослідження встановлено взаємозв'язок із такими факторами ризику, як вік 41–60 років, підвищена маса тіла, серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких найчастіше виявляються артеріальна гіпертензія (АГ), порушення ліпідного обміну, цукровий діабет (ЦД) і синдром порушення кишкового мікробіоценозу [17].

Загалом ССЗ посідають одне з провідних місць серед причин інвалідизації та смертності у світі. Щороку у світі близько 9,4 млн людей помирають від ССЗ, серед них 51 % — внаслідок інсульту (у результаті АГ і цереброваскулярної патології) і 45 % — внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС). Що стосується вітчизняних реалій, то щороку від ССЗ вмирають понад 500 тис. українців, тобто в середньому щодня майже 1370 людей. За даними Державної служби статистики, у 2013 р. в Україні приблизно 50 % смертей зумовлено ССЗ. Порівняно з 2012 р., смертність в Україні практично не змінилася. Усе це свідчить про

низьку культуру профілактики, діагностики та лікування ССЗ серед українців [9–11].

Одним із провідних факторів ризику розвитку ССЗ є АГ, яка посідає в Україні одне з перших місць серед неінфекційних хвороб.

У Фрамінгемському дослідженні, дослідженнях PROCAM і ATR III показано, що ризик виникнення ССЗ протягом 10 років достовірно вищий у хворих на НАЖХП порівняно зі здоровими. При цьому зроблено висновок про те, що НАЖХП є предиктором ССЗ незалежно від інших факторів ризику, а ризик розвитку ССЗ, асоційованих з НАЖХП, підвищується у 4 рази [20].

Частота НАЖХП у пацієнтів з АГ без ожиріння та ЦБ втричі вища, ніж у здорових осіб, порівняних за статтю та віком, причому ці захворювання перебігають за принципом взаємозв'язку та взаємообтяження [15; 24]. Так, доведено, що наявність АГ посилює або провокує розвиток НАСГ [2]. У пацієнтів з АГ більше ніж у 50 % випадків виявляють також НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки. Найбільшу кількість випадків НАЖХП (приблизно 80 %) діагностують у групі non-dippers — осіб з недостатнім нічним зниженням артеріального тиску (АТ) (добовий індекс < 10 %), що асоціюється з високим рівнем інсуліну й адипонектину [28; 34].



Отримані докази того, що АГ, особливо систолічна, є незалежним предиктором неспецифічного портального фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП [21; 33]. Цікаві дані були отримані закордонними авторами, які показали, що пацієнти з НАЖХП віком до 55 років без морбідного ожиріння, ЦД 2 типу й АГ мали ехокардіографічні ознаки ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка [10; 29].

До загальних патогенетичних механізмів розвитку АГ і НАЖХП належить інсулінорезистентність (ІР). У численних дослідженнях показано, що ІР і компенсаторна гіперінсулінемія — ключові фактори формування метаболічного синдрому (МС) [26; 28; 30; 31], у тому числі й АГ. Вони ж визнані провідними механізмами в патогенезі НАЖХП [21–23].

Крім того, наявність ССЗ уже створює умови для формування гепатопатії, що істотно погіршує прогноз для пацієнтів цієї категорії [11; 13; 16].

Сьогодні розроблені терапевтичні підходи до діагностики та лікування НАЖХП, засновані на дієтичних рекомендаціях, режимі фізичної активності, тривалому вживанні лікарських препаратів різних класів, таких як інсулінсинтетазери, статини, гепатопротектори [4; 13; 14; 17; 24]. Наявність супровідної АГ диктує необхідність планової гіпотензивної підтримувальної медикаментозної терапії [16]. Таке медикаментозне навантаження сприяє ризику поліпрагмазії, розвитку побічних реакцій на тлі міжлікарських взаємовпливів.

Водночас можливості застосування природних і преформованих фізичних чинників у відновному лікуванні хворих даної категорії вивчені мало. А певна рефрактерність і побічні ефекти, що характерні для фармакологічної терапії, роблять актуальним пошук нових немедикаментозних технологій лікування і профілактики

різних захворювань, у тому числі НАЖХП із супровідною АГ.

У зв'язку з вищевикладеним, **метою** цієї роботи було вивчення ефективності курсового прийому всередину водного розчину бішофіту Полтавського родовища у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супровідною артеріальною гіпертензією.

Бішофітотерапія — порівняно молодий метод лікування, який набув широкого розповсюдження протягом останніх двох десятиліть. У світі відомо всього три промислових родовища бішофіту — Волгоградське в Росії (глибина залягання 1,5 км), у Туркменістані (на поверхні землі) і в Україні. Бішофіт Полтавського родовища є найдавнішим і залягає під Полтавою на глибині 2,5 км.

За складом бішофіт, що видобувається під Полтавою, — полімінеральний комплекс з хлориду і сульфату магнію, містить калій, йод, кальцій, бром, цинк, марганець, залізо, мідь тощо. Проте ефективність бішофіту зумовлена, перш за все, високим вмістом магнію (до 99 г/дм<sup>3</sup>), а також біологічною взаємодією всіх його мінералів.

Екологічність, економічність, доступність сировинного джерела і, перш за все, добре відомі фармакологічні та біологічні ефекти солей магнію зумовили інтерес до можливостей уживання бішофіту всередину [6; 7; 18].

Передумовами для вивчення його ефективності при комбінації таких нозоформ є наявність експериментальних даних про протизапальну і гіполіпідемічну дію [7] бішофіту, його здатність запобігати розвитку стійких порушень вуглеводного обміну [6].

Дані клінічних досліджень свідчать про високу ефективність комплексної терапії АГ при використанні електрофорезу розчину бішофіту Полтавського родовища на комірцеву зону. У результаті визначено стійке зниження АТ (систо-

лічного на 20–60, а діастолічного на 15–20 мм рт. ст.). Ехокардіографія (ЕКГ) демонструвала поліпшення морфофункціональних показників міокарда, внутрішньосерцевої гемодинаміки і насосної функції лівого шлуночка. У крові відзначалося підвищення рівня магнію в еритроцитах і плазмі, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах [8].

Дослідження, проведені [8], присвячені вивченню ефектів застосування Полтавського бішофіту у вигляді загальних ванн та електрофорезу на комірцеву зону в комплексній терапії есенціальної АГ при супровідній ІХС.

Результатом застосування такої методики було поліпшення самопочуття до кінця першого тижня лікування у 80 % хворих, зменшення частоти та сили ангінозних нападів, зменшення середньодобової дози антиангінальних і гіпотензивних препаратів. При дослідженні гемодинамічних показників визначено зниження в'язкісних характеристик крові, поліпшення пульсового кровотоку, що підтверджувалося збільшенням реографічного індексу в 1,2 разу, нормалізацією індексу тонуусу й індексу еластичності судин. Цікаво відзначити, що артеріальний АТ, особливо у більш молодих осіб, уже наприкінці однократної процедури знижується на 20–30 мм рт. ст.

Зокрема у клінічній практиці добре відомі фармакологічні ефекти препаратів магнію щодо позитивного впливу на показники ліпідного та вуглеводного обміну, гальмування надмірного запалення (зокрема через синтез глутатіону), запобігання формуванню жовчних каменів [12; 19].

Так, метааналіз рандомізованих досліджень органічних препаратів магнію, які пацієнти приймали протягом 12 тиж. (370 хворих на ЦД 2 типу), виявив достовірне зниження гіперглікемії ( $p=0,02$ ) порівняно



з плацебо [1] і поліпшення бальної оцінки чутливості до інсуліну за індексом НОМА й іншими шкалами.

В іншому дослідженні прийом препаратів на основі органічних солей магнію супроводжувався значним зниженням АТ, рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, збільшенням рівнів ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [1].

Крім того, дані експериментальних, клінічних і епідеміологічних досліджень указують на те, що достатнє споживання магнію з їжею сприяє нормалізації чутливості тканин і клітин до інсуліну та зменшенню вираженості проявів компонентів МС [1].

З фізіологічної точки зору, магній потрібний для здійснення енергетичного метаболізму — процесів розщеплювання білків, жирів і вуглеводів та перетворення їх в основний «енергоносій» клітини — молекули АТФ. Серед 720 відомих нині магній-залежних білків протеома людини понад 310 беруть участь у синтезі АТФ. Зокрема магній необхідний для передачі сигналу від рецепторів інсуліну та для ефективного розщеплення глюкози.

Отже, підсумовуючи вищевикладене, стає зрозумілою спроба використати водний розчин бішофіту для лікування даних коморбідних станів.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням у клініці гастроентерології Українського науково-дослідного інституту медичної реабілітації та курортології знаходилися 40 хворих на НАЖХП на стадії стеатозу із супровідною АГ.

У дослідження не входили хворі на хронічні вірусні гепатити, ЦД 2 типу.

Діагноз верифікували на підставі комплексного обстеження, що включає такі методи, як анамнестичний і клініч-

ний, досліджували вітальні та загальноклінічні показники, біохімічні показники крові, оцінювали ІР за даними індексу НОМА, проводили ультрасонографічне дослідження органів травлення, ЕКГ, добове моніторування АТ (ДМ АТ). Дослідження проводили у лабораторії Українського НДІ медичної реабілітації та курортології (свідоцтво про атестацію № 003857 від 03.11.2014, чинне до 02.11.2019).

Отримані результати обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики, розраховували середні величини, їх помилки, критерій достовірності Фішера — Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вік хворих (22 жінки і 18 чоловіків) коливався від 45 до 60 років і в середньому становив  $(54,53 \pm 3,41)$  року. Супровідна патологія органів травлення була представлена хронічним некалькульозним холециститом і дисфункцією жовчного міхура і сфінктера Одді (65 %), синдромом подразненого кишечника із запорами (30 %).

Серцево-судинна патологія була представлена АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня.

На початку дослідження методом рандомізації нами було сформовано дві групи хворих. Хворі I групи (20 осіб, контрольна група) отримували стандартний комплекс лікування (дієтотерапія, режим дозованих фізичних навантажень; планова медикаментозна терапія проводилася гіпотензивними препаратами з груп інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину). Хворі II групи (20 осіб, основна група) додатково отримували всередину курсовий прийом водного розчину бішофіту Полтавського родовища мінералізацією 5 г/л (розведення 1 : 39–1 : 72; 200 мл розчину на прийом) за 40 хв до їди тричі на день протягом 30 діб.

Клінічна картина НАЖХП у пацієнтів, які входили в дослідження, відрізнялась олігосимптомністю перебігу. Так, лише третину осіб турбували прояви больового синдрому (тяжкість або біль у правому підребер'ї, т. Кера, болючість при пальпації у цій ділянці), більшість хворих (77,5 %) висловлювали скарги, що характеризують синдром шлункової і/або кишкової диспепсії (гіркота в роті, нудота, відрижка, здуття живота, запори), які більше були пов'язані із супровідною патологією органів травлення.

Частіше хворі скаржилися на періодичний головний біль, запаморочення, шум у вухах, нестабільність АТ. При вимірюванні «офісного» АТ виявлено середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) —  $(154,0 \pm 3,8)$  мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) —  $(98,0 \pm 3,4)$  мм рт. ст.

У переважної більшості хворих визначено надмірну масу тіла або ожиріння I–II ст. — індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював у середньому  $(32,67 \pm 1,14)$  кг/м<sup>2</sup>.

Під час біохімічного дослідження виявлено підвищення рівня загального білірубину у 32,5 % хворих, рівня лужної фосфатази і ГГТП до 1,5 N — у 40,0 % осіб.

Порушення ліпідного обміну характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину в середньому до  $(6,83 \pm 0,19)$  ммоль/л, β-ліпопротеїдів —  $(68,18 \pm 2,15)$  од., тригліцеридів —  $(2,14 \pm 0,14)$  ммоль/л, ЛПНЩ у середньому до  $(4,05 \pm 0,28)$  ммоль/л, зниженням рівня ЛПВЩ у середньому по групі до  $(1,52 \pm 0,16)$  ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності становив у середньому  $(4,58 \pm 0,32)$  од.

При вивченні показників вуглеводного обміну виявлено перевищення референтних значень рівня глюкози в крові, що становило в середньому по групі  $(6,50 \pm 0,39)$  ммоль/л. Концентрація інсуліну була дещо



підвищеною і становила в середньому  $(18,54 \pm 0,97)$  мкОД/мл. При цьому гіперінсулінемія визначалась у третини пацієнтів і в середньому дорівнювала  $(22,96 \pm 1,69)$  мкОД/мл. Індекс НОМА сягав  $(5,38 \pm 0,40)$  од., що свідчить про виражену ІР у обстежених пацієнтів.

Згідно з результатами ультразвукового дослідження, у 100 % осіб констатовано сонографічні ознаки стеатозу печінки (дифузне збільшення «яскравості» печінкової паренхіми, дистальне згасання ехосигналу, нечіткість судинного малюнка, його «розмитість»). Гепатомегалія визначена в 67,5 % хворих, ознаки патології біліарної системи у вигляді збільшення об'єму жовчного міхура, потовщення його стінок, наявності осаду спостерігалися в 60,0 % пацієнтів.

За даними ЕКГ, виявлено синусовий ритм у 100 % хворих, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка спостерігалися у 60 % хворих, порушення процесів реполяризації у різних відділах серця — у 47,5 % хворих, що може свідчити про стабільний довготривалий перебіг АГ із недостатнім контролем рівня АТ.

Усім хворим при надходженні на санаторний етап лікування проводили добове моніторування АТ (ДМАТ). За результатами аналізу отриманих даних виявлені значні порушення добового профілю АТ. Так, відмічено підвищення середніх добових значень САТ до  $(148,3 \pm 2,2)$  мм рт. ст. і ДАТ до  $(89,4 \pm 2,2)$  мм рт. ст., збільшення гіпертензивного індексу часу САТ до  $(44,8 \pm 3,5)$  мм рт. ст. та гіпертензивного індексу часу ДАТ до  $(42,7 \pm 3,3)$  мм рт. ст., недостатній ступінь зниження нічного АТ, що становить  $(6,4 \pm 1,2)$  % та підвищення варіабельності АТ за показником стандартного відхилення від середньої величини (STD). За характером підвищення АТ хворі належать до типу non-dipper.

Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту був знижений майже в усіх пацієнтів. Так, співвідношення нітрат/нітрит (NOx) становило в середньому  $(31,52 \pm 1,01)$  ммоль/л, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції у цих хворих, яка, у свою чергу, сприяє прогресуванню і збільшенню метаболічних і серцево-судинних розладів у хворих на НАЖХП [5].

Аналіз ефективності лікування продемонстрував таке. Додаткове застосування курсового прийому всередину водного розчину бішофіту сприяло поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання ( $p < 0,05$ ). Особливо це стосувалося таких ознак диспептичного і больового синдромів, як почуття дискомфорту в правому підребер'ї, гіркоти у роті, здуття живота. Також спостерігалося відновлення пасажу кишкового вмісту в усіх хворих з вихідною обстипацією на 3–5-й день лікування ( $p < 0,003$ ).

З боку серцево-судинної системи у хворих основної групи відмічалось покращання клінічного стану у вигляді зменшення скарг на частоту виникнення та інтенсивності головних болів ( $p < 0,001$ ), зменшення запаморочення ( $p < 0,003$ ), шуму у вухах. Відмічалось покращання переносимості фізичних навантажень, настрою.

В основній групі спостереження відзначено зниження маси тіла в середньому на  $(1,98 \pm 0,64)$  кг, натомість у групі контролю зниження маси тіла не перевищувало  $(0,97 \pm 0,39)$  кг.

Аналіз біохімічних показників продемонстрував нормалізацію пігментного обміну ( $p < 0,05$ ) і тенденцію до відновлення рівня ферментів лужної фосфатази ЛФ і ГГТП ( $p > 0,05$ ) у II групі пацієнтів.

Поряд із цим спостерігалися істотні позитивні зміни ліпідного спектра крові (табл. 1), що виражалось в достовірному зниженні рівня загального холестерину ( $p < 0,02$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $p < 0,001$ ), тенденції

до зниження тригліцеридів і рівня ЛПНЩ ( $p > 0,05$ ).

Слід зазначити виражене зниження інсулінорезистентності в групі, що отримувала курсовий прийом водного розчину бішофіту всередину, чого не спостерігалося в групі контролю. Так, індекс НОМА протягом лікування достовірно знизився, причому зменшення ІР відбувалося, перш за все, за рахунок зниження базальної гіперінсулінемії (у 2,2 разу).

Аналіз сонографічних даних свідчив на користь позитивного впливу прийому всередину водного розчину бішофіту на функціональний стан біліарної системи, що проявлялося відновленням розмірів жовчного міхура —  $(8,14 \pm 0,52)$  см<sup>3</sup> після лікування проти  $(9,59 \pm 0,56)$  см<sup>3</sup> на початку терапії ( $p > 0,05$ ), зменшенням міхурового осаду у 1/3 пацієнтів. Тим же часом істотних відмінностей між сонографічними характеристиками печінки нами не відзначено.

Згідно з результатами ЕКГ, не виявлено достовірних змін виявлених до лікування порушень, а саме реєструвалися ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, однак відмічено зменшення проявів порушень процесів реполяризації у різних відділах серця.

Втім, аналіз добового моніторування АТ засвідчив таке. У групі хворих, що додатково приймали водний розчин бішофіту, виявлено достовірне зниження середніх добових значень САТ ( $p < 0,01$ ) та ДАТ ( $p < 0,02$ ), гіпертензивного індексу часу (ІЧ) САТ ( $p < 0,01$ ) та ДАТ ( $p < 0,001$ ), стандартного відхилення САТ та ДАТ ( $p < 0,01$ ) і збільшення ступеня нічного зниження АТ ( $p < 0,01$ ). У групі контролю також відбувалися достовірні позитивні зміни показників добового моніторування АТ, але вони були виражені меншою мірою (табл. 2).

Означені позитивні результати супроводжувалися зменшенням вираженості ознак ендо-





**Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну  
у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки,  
коморбідну з ішемічною хворобою серця під впливом лікування, M±m**

Показник	I (контрольна) група, n=20			II (основна) група, n=20		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,97±1,73	16,56±2,14	> 0,2	19,52±2,16	13,73±1,54	< 0,05
АлАТ, од./л	32,18±2,14	30,08±2,11	> 0,5	34,63±2,14	32,52±2,71	> 0,2
АсАТ, од./л	26,73±2,45	25,66±2,09	> 0,2	30,84±2,17	27,56±2,75	> 0,2
Загальний холестерин, ммоль/л	7,03±0,48	6,97±0,43	> 0,5	6,78±0,18	5,80±0,30	< 0,02
β-ліпопротеїди, од.	66,84±2,09	62,17±1,90	> 0,2	68,16±2,11	57,32±2,29	< 0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,97±0,12	1,86±0,14	> 0,2	2,10±0,17	1,68±0,14	> 0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,20	3,36±0,18	> 0,2	4,53±0,24	3,87±0,30	> 0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,52±0,11	1,54±0,12	> 0,2	1,53±0,12	1,62±0,11	> 0,5
Коефіцієнт атерогенності, од.	5,27±0,28	5,23±0,14	> 0,5	3,44±0,36	2,58±0,38	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,52±0,36	5,87±0,42	< 0,2	6,49±0,48	5,91±0,22	< 0,2
Інсулін, мкОД/мл	18,54±0,82	16,67±0,94	< 0,2	18,73±0,76	9,21±1,37	< 0,01
Індекс НОМА, од.	5,29±0,44	4,11±0,56	< 0,2	5,46±0,57	2,46±0,48	< 0,01

*Примітка.* Величина p розрахована між показниками до та після лікування.

Таблиця 2

**Динаміка показників добового профілю артеріального тиску  
у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки,  
коморбідну з ішемічною хворобою серця під впливом лікування, M±m**

Показник ДМАТ	I (контрольна) група, n=20			II (основна) група, n=20		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Середній САТ, мм рт. ст.	146,30±2,62	138,38±2,12	< 0,05	148,39±4,27	132,65±3,82	< 0,01
Середній ДАТ, мм рт. ст.	88,65±2,84	86,78±2,66*	> 0,05	89,44±3,42	76,48±3,08	< 0,02
Гіпертензивний ІЧ САТ, %	42,85±3,66	38,82±2,11*	< 0,02	44,83±4,55	24,51±3,98	< 0,01
Гіпертензивний ІЧ ДАТ, %	44,29±3,13	38,30±2,54*	< 0,01	42,77±3,39	25,46±2,65	< 0,001
Ступінь нічного зниження АТ, %	6,76±1,40	10,28±1,84	< 0,05	6,49±1,27	16,34±2,22	< 0,01
Стандартне відхилення САТ (STD), %	39,37±2,50	28,22±2,43*	< 0,05	38,27±2,86	18,68±2,93	< 0,01
Стандартне відхилення ДАТ (STD), %	35,78±2,66	30,72±2,14*	> 0,05	36,47±3,85	16,40±2,84	< 0,01

*Примітка.* p — достовірність різниці між показниками до та після лікування в групі; \* — достовірність різниці між показниками після лікування між I та II групами (p<0,05).

теліальної дисфункції (p>0,05), коли відбувалося підвищення рівня NOx (нітрат/нітрит) — (35,45±1,51) од. наприкінці лікування проти (31,32±1,27) од. на початку терапії, чого не спостерігалося в групі контролю.

Таким чином, отримані результати доводять доцільність і ефективність застосування курсового прийому бішофіту всередину в комплексному лікуванні хворих на НАЖХП, коморбідну з АГ, для відновлення функціонального стану пе-

чінки, у тому числі ліпідного спектра крові, зменшення інсулінорезистентності, поліпшення діяльності серцево-судинної системи, зменшення ендотеліальної дисфункції, позитивного впливу на супровідну патологію біліарного тракту і кишечника, тобто на основні патогенетичні ланки формування і прогресування печінкової та серцево-судинної патології. Позитивний вплив досліджуваного лікувального чинника на атерогенний ліпідний профіль,

інсулінорезистентність, рівень АТ, ендотеліальну дисфункцію сприяє зниженню кардіометаболічного ризику у даній категорії пацієнтів.

### Висновки

1. Лікування хворих на НАЖХП із супровідною АГ із застосуванням курсового прийому водного розчину бішофіту всередину покращує клінічний перебіг основного захворювання, сприяє нормалізації функціонального стану печін-



ки, достовірному відновленню ліпідного спектра крові, суттєвому зменшенню ознак інсулінорезистентності ( $p < 0,01$ ), перш за все, за рахунок зниження базальної гіперінсулінемії ( $p < 0,01$ ).

2. Курсове застосування водного розчину бішофиту всередину у хворих на НАЖХП із супровідною АГ сприяє покращанню добового профілю артеріального тиску за рахунок зменшення значень середнього та максимального систолічного ( $p < 0,01$ ) і діастолічного тиску ( $p < 0,02$ ), поліпшенню нічного зниження артеріального тиску ( $p < 0,01$ ), що супроводжується зменшенням варіабельності артеріального тиску протягом доби та зниженням медикаментозного навантаження і поліпшенням якості життя пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Роль магнія в формуванні метаболічного синдрому, корекції избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова, Л. Э. Федотова, Т. Р. Гришина [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 2. – С. 123–133.
2. Гургенян С. В. Патологические аспекты артериальной гипертонии при метаболіческом синдроме / С. В. Гургенян, С. Х. Ватихян, П. А. Зелвян // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 128–132.
3. Драпкина О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой печени в России / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – № 4. – С. 32–38.
4. Зайченко О. Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О. Е. Зайченко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1. – С. 130–138.
5. Зиновьева Е. Н. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы / Е. Н. Зиновьева, С. Н. Мехтиев, С. В. Соколовский // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 2–9.
6. Золотарева Т. А. Внутреннее применение бишофита как магнийсодержащего природного минерала / Т. А. Золотарева, Е. С. Павлова // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2010. – № 1. – С. 24–27.
7. Иежица И. Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магнийсодержащих лекарственных средств : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук / И. Н. Иежица. – Волгоград, 2008. – 45 с.
8. Катюхин О. В. Полтавский бишофит: свойства и возможности применения в физиотерапии и медицинской реабилитации / О. В. Катюхин, Л. А. Мякинкова // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2002. – № 3 (31). – С. 34–36.
9. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертония: чего мы достигли в понимании проблемы / Е. В. Колесникова // Український медичний часопис. – 2014. – № 3 (101). – С. 61–66.
10. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеваниями печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. Н. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2 (76). – С. 85–94.
11. Особенности углеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику / О. В. Колеснікова, О. Я. Бабак, Т. А. Соломенцева [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 6. – С. 7–12.
12. Влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / П. Г. Кравчун, С. А. Крапивко, П. П. Кравчун, О. И. Кадыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 12–16.
13. Мельниченко Г. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 2 (22). – С. 45–53.
14. Минушкин О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 45–49.
15. Просоленко К. О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії / К. О. Просоленко // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 2 (88). – С. 21–28.
16. Симоненко В. Б. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертонии / В. Б. Симоненко, В. Н. Горюцкий, П. А. Дулин // Клиническая медицина. – 2014. – № 9. – С. 27–33.
17. Скрыпник И. Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443 / И. Н. Скрыпник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2. – С. 64–71.
18. Сысыев Б. Б. Перспективы и проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм / Б. Б. Сысыев, И. Ю. Митрофанова, Э. Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 218–221.
19. Трисветова Е. Л. Магний в клинической практике / Е. Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 545–553.
20. Фадеев Г. Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г. Д. Фадеев, В. А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 10–19.
21. Abdelmalek M. F. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M. F. Abdelmalek, A. M. Diehl // Med. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 91, N 6. – P. 1125–1149.
22. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease / F. Angelico, M. Del Ben, R. Conti [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 3. – P. 1578–1582.
23. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, N 4. – P. 634–642.
24. Burne C. D. NAFLD: a multisystem disease / C. D. Burne, G. Targher // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62. – Suppl. 1. – P. 47–64.
25. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 811–826.
26. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C. Y. Chang, C. K. Argo, A. M. Al-Osaimi, S. H. Caldwell // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – Suppl. 1. – P. 51–60.



27. Dixon J. B. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, P. E. O'Brien // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 1. – P. 91–100.

28. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, N 11. – P. 2191–2197.

29. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment / S. Goland, S. Shimoni, T. Zornitzki [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 949–955.

30. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1579–1584.

31. Latea L. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients / L. Latea, S. Negra, S. Bolboaca // *Australas Med. J.* – 2013. – Vol. 6, N 6. – P. 325–330.

32. Mili S. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment / S. Mili, D. Stimac // *Dig Dis.* – 2012. – Vol. 30, N 2. – P. 158–162.

33. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / K. Hallsworth, G. Fattakhova, K. G. Hollingsworth [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1278–1283.

34. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. N. Bonora // *Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, N 14. – P. 1341–1350.

#### REFERENCES

1. Gromova O.A., Fedotova L.E., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Limanova O.A. Magnesium role in metabolic syndrome formation, correction of overweight and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014; 93(2): 123–133.

2. Gurgenyanyan S.V., Vatikhyan S.Kh., Zelveyan P.A. Arterial hypertension in metabolic syndrome: Pathophysiological aspects. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (8): 128–132.

3. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2014; 4: 32–38.

4. Zaychenko O.E. Therapeutic targets in nonalcoholic fatty liver disease. *Suchasna gastroenterologiya* 2014; 1: 130–138.

5. Zinov'eva E.N., Mekhtiev S.N., Sokolovskiy S.V. Endothelial dysfunction as a factor in the progression of nonalcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches. *Effectivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2011; 2: 36–43.

6. Zolotareva T.A., Pavlova E.S. Internal usage of bishofite as magnesium contained natural factor. *Meditsinskaya reabilitatsiya, balneologiya, fizioterapiya* 2010; 1: 24–27.

7. Iezhitsa I.N. *Fundamental'nye aspekty sozdaniya na osnovе minerala bishofit magniysoedzhashchikh lekarstvennykh sredstv : avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk* [Fundamental aspects of creation on the basis of the mineral magnesium bishofite drugs: Abstract. dis. ... Dr. biol. sci.]. Volgograd, 2008. 45 p.

8. Katyukhin O.V., Myakin'kova L.A. Poltava bischofite: properties and applications in physiotherapy and medical rehabilitation. *Meditsinskaya reabilitatsiya, balneologiya, fizioterapiya* 2002; 3: 34–36.

9. Kolesnikova O.V. Nonalcoholic fatty liver disease and hypertension: what have we achieved in the understanding of the problem. *Ukrainskiy Medychnyy Chasopys*. 2014; 3(101): 61–66.

10. Kolesnikova E.V. The modern patient with liver disease and pathology of cardiovascular system: what choice to make? *Suchasna gastroenterologiya* 2014; 2 (76): 85–94.

11. Kolesnikova O.V., Babak O.Ya., Solomentseva T.A., Kurinna O.G., Sitnik K.O. The peculiarities of the carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the degree of cardiovascular risk. *Suchasna gastroenterologiya* 2013; 6 (74): 7–12.

12. Kravchun P.G., Krapivko S.A., Kravchun P.P., Kadykovaya O.I. Influence of magnesium orotate on lipid metabolism in patients with chronic cardiac failure with concomitant diabetes type 2. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal* 2012; 2 (42): 12–16.

13. Mel'nichenko G.A., Eliseeva A.Yu., Maevskaya M.V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at obesity and its interrelation with cardiovascular disease and 2nd type diabetes mellitus risk factors. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2012; 2 (2): 45–53.

14. Minushkin O.N. Non-alcoholic steatosis hepatitis: diagnostic, approaches to treatment. *Lechaschiy Vrach*. 2012; 2: 45–49.

15. Prosolenko K.O. Dynamics of adiponectin, inflammatory cytokines, and some metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hypertension, treated with the

combined therapy. *Suchasna gastroenterologiya* 2016; 2 (88): 21–28.

16. Simonenko V.B., Goryutsky V.N., Dulin P.A. The role of insulin resistance in pathogenesis of arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina* 2014; 92 (9): 27–33.

17. Skrypnyk I.N. Assessment of therapeutic approaches to the NASH treatment in Ukraine and its correlation with risk factors: results of the open multicentre prospective study DIREG\_L\_04443. *Suchasna gastroenterologiya* 2013; 2 (70): 64–71.

18. Sysuev B.B., Mitrofanova I.Yu., Stepanova E. F. Prospects and problems of developing effective pharmaceutical forms based on mineral bischofite. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 6: 218–221.

19. Trisvetova E.L. Magnesium in clinical practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2012; 8(4): 545–553. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-4-545-553

20. Fadeenko H.D., Chernyshov V.A. Comorbid pathology influenced on cardiovascular risk in patients survived myocardial infarction. *Ukrainskiy terapiychnyy zhurnal* 2014; 2 (41): 10–19.

21. Abdelmalek M.F., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med. Clin. North. Am.* 2007; 91(6): 1125–1149.

22. Angelico F., Del Ben M., Conti R., Francioso S., Feole K., Fiorello S., Cavallo M.G., Zalunardo B., Lirussi F., Alessandri C., Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1578–1582.

23. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005; 48 (4): 634–642.

24. Burne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 47–64.

25. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Am. J Gastroenterol.* 2012; 107: 811–826.

26. Chang C. Y., Argo C. K., Al-Osaimi A. M., Caldwell S. H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40(1): 51–60.



27. Dixon J. B., Bhathal P. S., O'Brien P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121(1): 91-100.

28. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., Federspil G., Ermani M., Baroselli S., Catena C., Soardo G., Carretta R., Belgrado D., Fabris B., Sechi L. A. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2008; 26 (11): 2191-2197.

29. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., Knobler H., Azoulay O., Lutaty G., Melzer E., Orr A., Caspi A., Malnick S. Cardiac abnormalities as a new mani-

festation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 949-955.

30. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nagata C., Takeda J., Sarui H., Kawahito Y., Yoshida N., Suetsugu A., Kato T., Okuda J., Ida K., Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(10): 1579-1584.

31. Latea L., Negrea S., Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med. J.* 2013; 6 (6): 325-330.

32. Mili S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical pres-

entation, treatment. *Dig Dis.* 2012; 30 (2): 158-162.

33. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G., Thoma C., Moore S., Taylor R., Day C. P., Trenell M. I. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut.* 2011; 60: 1278-83.

34. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Engl. J. Med.* 2010; 363(14): 1341-1350.

Надійшла 11.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. В. Чабан

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Каштальян, А. О. Колотвін,  
Okedairo Tobi, Oyenyi Sunday

## ДІАГНОСТИКА ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕКСПРЕС-ТЕСТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyenyi Sunday

ДИАГНОСТИКА ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ ПРИ ОСТРОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ  
ПРИ ПОМОЩІ ЕКСПРЕСС-ТЕСТОВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Военно-медичний клінічний центр Южного регіону, Одеса, Україна

Обобщены материалы, представленные в научной литературе, и собственный опыт применения цитотестов диагностики вирусных гепатитов В и С в клинике неотложной хирургии у больных острым калькулезным холециститом. Из 1832 прооперированных больных острым холециститом у 149 (8,1 %) обнаружены хронические гепатиты В и С. У 81 (54,36 %) больного диагноз хронического гепатита В и С, установленного методом иммунохроматографического анализа, подтвердился контрольными исследованиями методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, острый холецистит, хронический гепатит, экспресс-тесты.

UDC 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Kashtalyan, A. O. Kolotvin, Okedairo Tobi, Oyenyi Sunday

DIAGNOSIS OF HEPATITIS VIRUSES AT ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS USING  
EXPRESS-TESTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

Military Clinical Center of South Region, Odessa, Ukraine

The proposed article summarized the materials presented in the literature and personal experience gained by the use of cito tests diagnosis of hepatitis B and C at the clinic emergency surgery in patients with acute calculous cholecystitis. From 1832 operated patients with acute cholecystitis chronic hepatitis B and C were found in 149 (8.1%). In 81 (54.36%) patients diagnosed with chronic hepatitis B and C set by cito-test control studies confirmed by ELISA and PCR.

**Key words:** cholecystitis, acute cholecystitis, chronic hepatitis, cito test.



## Вступ

За оцінками ВООЗ, у світі вірусним гепатитом С (ВГС) інфіковано від 150 млн до 1 млрд людей. В Україні від 3 до 5 % населення хворіє на ВГС. Кількість носіїв вірусу гепатиту В (ВГВ) в Україні перевищує 1 млн осіб. За даними В. В. Широбочкова (2013), понад 2 млрд жителів Землі протягом життя перенесли ВГВ, а більше 400 млн залишилися носіями HBsAg на все життя.

Лабораторна діагностика вірусних гепатитів складається з основних класичних методів діагностики збудників з їх ідентифікацією та визначенням приросту специфічних антитіл у серологічних реакціях. Негативною стороною цих методів є пролонгація у часі від 3–5 днів до 2–3 тиж. та неможливість їх проведення в умовах ургентних стаціонарів. Проте наявність збудника вірусного гепатиту потребує його визначення у більш стислий термін [4].

У другій половині ХХ ст. почалася розробка методів діагностики вірусних гепатитів, серед яких метод флюоресціюючих антитіл, реакція непрямой гемаглютинації, реакція латекс-аглютинації, імуноферментний аналіз (ІФА), радіоімуний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). З появою цих методів діагностика вірусних гепатитів покращилася, але не всі стаціонари можуть бути обладнані потужною лабораторією з персоналом достатньої кваліфікації. Необхідність надання медичної допомоги в ургентних умовах потребує розробки на застосування більш простих у виконанні, але чутливих і специфічних методів лабораторної діагностики. Для цих умов проводилася активна розробка швидких тестів [3].

Експрес-тести для специфічної етіологічної лабораторної діагностики вірусних гепатитів, які дозволяють отримати ре-

Таблиця 1

### Загальна кількість хворих, прооперованих з приводу гострого калькульозного холециститу з використанням лапароскопічної холецистектомії

Рік	абс. (%)
2010	335 (18,28)
2011	339 (18,5)
2012	336 (18,34)
2013	306 (16,7)
2014	249 (13,59)
2015	267 (14,57)
Всього	1832

зультат дослідження протягом кількох хвилин, засновані на тих самих принципах імунологічних реакцій, що і класичні тест-системи. Вони високочутливі та специфічні, не потребують застосування високотехнічного обладнання [5].

**Мета** роботи — виявити діагностичну цінність застосування експрес-тестів у передопераційній діагностиці вірусних гепатитів при гострому калькульозному холециститі.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі проаналізовано особливості діагностики вірусних гепатитів у хворих на гострий калькульозний холецистит з використанням імунохроматографічного аналізу (ІХА) порівняно зі звичайними методами.

Об'єктом дослідження була сироватка крові та суцільна кров пацієнтів, госпіталізованих до хірургічного стаціонару Військово-медичного клінічно-

го центру Південного регіону з діагнозом «гострий калькульозний холецистит».

За період з 2010 по 2015 рр. було виконано 1832 лапароскопічні холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит. Серед усіх прооперованих з приводу калькульозного холециститу хворих гепатити спостерігались у 149 осіб з гострим холециститом, що становило 8,1 %.

Для проведення дослідження було сформовано дві клінічні групи хворих на гострий холецистит на фоні хронічних гепатитів. Перша група хворих взята за період з 2010 по 2012 рр., друга — за період з 2013 по 2015 рр. (табл. 1).

Хворі були ідентичними за віком, статтю, клініко-нозологічною структурою, тяжкістю та характером захворювань (табл. 2).

До контрольної групи увійшли 68 (45,63 %) пацієнтів, яким було виконане оперативне втручання в період з 2010 по 2012 рр. (рис. 1).

У цій групі діагностика вірусних гепатитів проводилася переважно у післяопераційному періоді, враховуючи дані інтраопераційної картини (збільшена в розмірах печінка, наявність циротичних вузлів) з використанням методів ІФА та ПЛР. Під час госпіталізації хворі цієї групи вказували на наявність хронічного гепатиту (рис. 2).

У дослідну групу увійшов 81 (54,36 %) пацієнт із гострим холециститом на фоні хронічних гепатитів, хворі проходили лікування з 2013 по 2015 рр. (рис. 3, 4).

Таблиця 2

### Розподіл хворих за віком і статтю, абс. (%)

Вікова група, роки	Вірусний гепатит В, n=94		Вірусний гепатит С, n=55	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
До 40	29 (48,33)	13 (38,23)	17 (48,37)	7 (35)
41–60	24 (40)	10 (29,41)	12 (34,28)	6 (17,14)
61–80	5 (8,33)	9 (26,47)	4 (11,42)	5 (25)
80 та більше	2 (3,34)	2 (5,89)	2 (5,93)	2 (22,86)
Усього	60	34	35	20



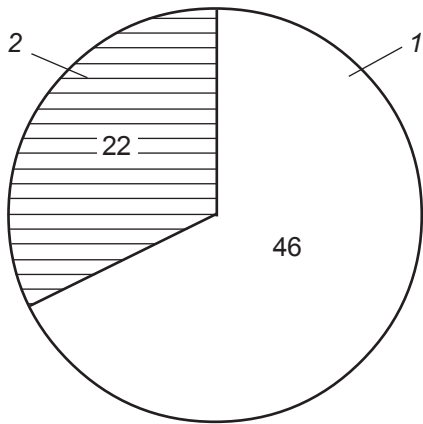
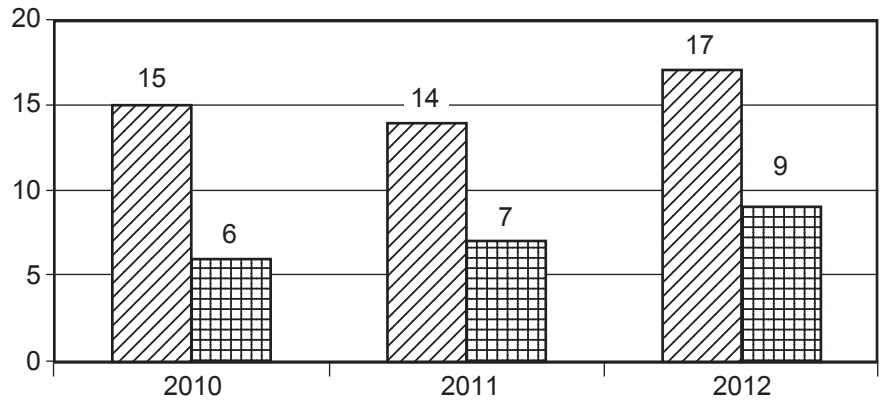


Рис. 1. Розподіл хворих контрольної групи: 1 — хворі на вірусний гепатит В; 2 — хворі на вірусний гепатит С



Хворі на вірусний гепатит В      Хворі на вірусний гепатит С

Рис. 2. Розподіл хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних гепатитів В і С у контрольній групі в період з 2010 по 2012 рр.

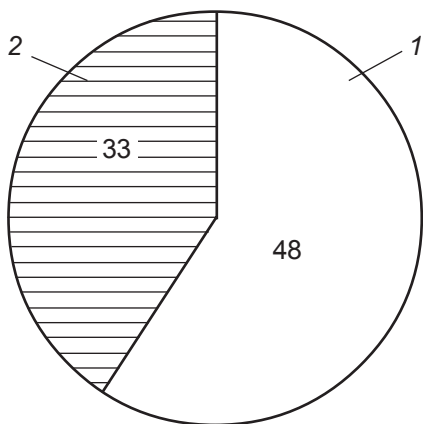
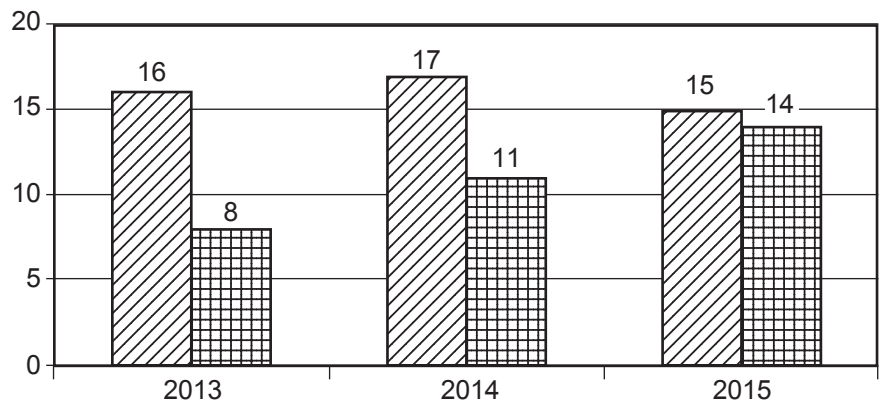


Рис. 3. Розподіл хворих дослідної групи: 1 — хворі на вірусний гепатит В; 2 — хворі на вірусний гепатит С



Хворі на вірусний гепатит В      Хворі на вірусний гепатит С

Рис. 4. Розподіл хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних гепатитів В і С у дослідній групі в період з 2013 по 2015 рр.

До цієї групи включені хворі, у яких були виявлені віруси гепатитів В та С за допомогою експрес-тестів (ІХА).

При госпіталізації до хірургічного стаціонару з метою визначення наявності в крові антитіл до ВГВ та ВГС у хворих на гострий калькульозний холецистит проводили взяття крові з пальця для експрес-аналізу тест-касетами "CITO-TEST" компанії «Фармаско». Основою ІХА є реакція досліджуваного зразка з реагентом твердої фази-мембрани з нанесеним індикатором імунного компонента. У результаті цього з'являється забарвлена смуга, яка свідчить про позитивний результат дослідження (рис. 5).



Рис. 5. Тест-касети "CITO-TEST" компанії «Фармаско»

**Кількість хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних гепатитів В та С, виявлених до та після операції в період з 2010 по 2012 рр., абс. (%)**

Хронічний гепатит	Період виявлення		
	До операції	Після операції	Усього
В	19 (70,37)	27 (65,85)	46 (30,87)
С	8 (29,63)	14 (34,15)	22 (14,76)
Разом	27 (18,12)	41 (27,51)	68 (45,63)

Проведено аналіз результатів дослідження хворих, оперованих з приводу гострого калькульозного холециститу в хірургічних відділеннях Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

Експрес-діагностика вірусів гепатиту В та С проводилася за такою схемою. Після відкриття герметично закритого пакета касету розміщували в горизонтальному положенні. За допомогою необхідного устаткування, використовуючи метод краплі, що падає з пальця, вносили 2 краплі суцільної крові у центр лунки S на касеті, потім додавали 1 краплю буферу та відмічали час початку дослідження. Поява двох червоних смуг через 15 хв розглядалась як позитивний результат, однієї — негативний. Результат вносили до протоколу дослідження. Для проведення дослідження використовували цитотести HCV, HBsAg, HBV Combo залежно від групи ризику хворих.

#### Результати дослідження та їх обговорення

За період з 2010 по 2012 рр. було виявлено 68 (45,63 %) хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних вірусних гепатитів. Серед них 46 (67,24 %) випадків ВГВ. У передопераційному періоді ВГВ діагностований у 19 (41,3 %) хворих, у післяопераційному — у 27 (38,7 %). За цей же період виявлено 22 (32,36 %) пацієнти з ВГС, із яких 8 (36,36 %) — до операції, а після оперативного втручання — 14 (63,64 %) осіб (табл. 3).

Антитіла до вірусних гепатитів В та С у доопераційному періоді виявлено у 27 (39,7 %) хворих, у післяопераційному періоді — у 41 (60,3 %).

У 2010 р. виявлено 15 (10,06 %) хворих на гострий калькульозний холецистит з ВГВ і 6 (4,02 %) — з ВГС; у 2011 р. — 14 (9,39 %) хворих з ВГВ та 7 (4,69 %) — з ВГС; у 2012 р. хворих з ВГВ виявле-

но 17 (11,4 %), а з ВГС — 9 (6,04 %) осіб (табл. 4).

За період з 2013 по 2015 рр. виявлено 81 (54,36 %) хворого із вірусами гепатиту В та С. У передопераційному періоді хронічних гепатитів виявлено 64 (42,9 %), у післяопераційному періоді — 17 (38,9 %). Із 64 хворих на хронічні гепатити у 37 (24,83 %) виявлено вірус гепатиту В, у 27 (18,12 %) — вірус гепатиту С. У післяопераційному періоді хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічного гепатиту В було 11 (60 %), на тлі хронічного гепатиту С — 6 (40 %).

Усього хворих на гострий калькульозний холецистит, у яких виявили ВГВ, було 48 (32,21 %), у 33 (22,14 %) хворих виявили ВГС (табл. 5).

У хворих у післяопераційному періоді ВГВ виявлений в 11 (7,38 %) випадках, ВГС — у 6 (4,02 %). У 2013 р. виявлено 16 (10,73 %) хворих на гострий калькульозний холецистит з ВГВ і 8 (5,36 %) — з ВГС; у 2014 р. — 17 (11,4 %) хворих з ВГВ та 11 (7,38 %) — з ВГС. У 2015 р. хворих з ВГВ було 15 (10,06 %), а з ВГС — 14 (9,39 %) осіб (табл. 6).

За період з 2013 по 2015 рр. було діагностовано 48 (56,8 %)

Таблиця 4

**Хворі на гострий калькульозний холецистит з вірусами гепатиту В та С у період з 2010 по 2012 рр., абс. (%)**

Віруси гепатиту	2010	2011	2012	Разом
В	15 (10,06)	14 (9,39)	17 (11,4)	46 (30,87)
С	6 (4,02)	7 (4,69)	9 (6,04)	22 (14,76)
Усього	21 (14,09)	21 (14,09)	26 (17,44)	68 (45,63)

Таблиця 5

**Хворі на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних гепатитів В та С, виявлених до та після операції у період з 2013 по 2015 рр., абс. (%)**

Віруси гепатиту	Термін виявлення		
	До операції	Після операції	Усього
В	37 (24,83)	11 (60)	48 (32,21)
С	27 (18,12)	6 (40)	33 (22,14)
Разом	64 (42,95)	17 (38,9)	81 (54,36)

Таблиця 6

**Хворі на гострий калькульозний холецистит з вірусами гепатиту В та С у період з 2013 по 2015 рр., абс. (%)**

Віруси гепатиту	2013	2014	2015	Разом
В	16 (10,73)	17 (11,4)	15 (10,06)	48 (32,21)
С	8 (5,36)	11 (7,38)	14 (9,39)	33 (22,14)
Усього	24 (16,10)	28 (18,79)	29 (19,46)	81 (54,36)



випадків захворювання на ВГВ, із яких до операції виявлено 37 (77,09 %), а після операції — 11 (22,91 %). За цей самий період хворих на ВГС виявлено 33 (43,2 %), із яких до оперативного втручання — 27 (81,82 %) та після оперативного втручання — 6 (18,18 %).

Таким чином, при порівнянні результатів дослідження контрольної групи з дослідною у дослідній групі кількість випадків виявлення вірусного гепатиту у хворих на гострий холецистит у передопераційному періоді збільшилася на 41,94 % порівняно з контрольною завдяки вдосконаленій схемі передопераційного дослідження.

Наведені дані свідчать, що використання експрес-тестів діагностики ВГВ та ВГС дозволяє значно покращити їх виявлення у передопераційному періоді. Потрібно зазначити, що при проведенні після ІХА контрольного дослідження методами ІФА та ПЛР діагноз ВГВ та ВГС підтверджувався в усіх випадках. Важливе медико-соціальне значення використання ІХА полягає у можливості запобігання ризику зараження медичних працівників завдяки більш ретельному оснащенню операційної бригади засобами особистого захисту (захисні окуляри, подвійна кількість рукавичок, більш щільні рукавички тощо). У передопераційному періоді виявлення вірусних гепатитів сприяє вчасному використанню гепатопротекторних і гемостатичних лікарських засобів. Наявність вірусного гепатиту диктує необхідність більш ретельно підготувати операційне устаткування з метою запобігання можливим інтраопераційним ускладненням.

Перспективність дослідження в напрямку розвитку швидких тест-систем дозволить знизити ризики, пов'язані зі станом хворого в передопераційному періоді, запобігти інтраопераційним ускладненням і

покращити післяопераційну реабілітацію.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Імунохроматографічні експрес-методи дослідження антитіл до вірусу гепатиту В та С, проведені за допомогою імунохроматографічних тест-касет виробництва «Фармаско» (Україна), мають достовірно високу чутливість.

2. Позитивні результати експрес-тестів, дають можливість створити умови для проведення адекватної щодо стану хворого передопераційної підготовки та більш ретельно підготувати операційне устаткування з врахуванням можливих інтраопераційних ускладнень.

3. Використання експрес-тестів у передопераційному періоді дозволяє знизити ризики зараження медичних працівників, які надають медичну допомогу хворим.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Богадельников І. В.* Швидкі тести у діагностиці деяких інфекційних захворювань та невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / І. В. Богадельников. — К., 2009. — 144 с.

2. *Швидкі ІХА-тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини* / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, Я. О. Дзюблик [та ін.]. — К., 2013. — 94 с.

3. *Слабкий Г. О.* Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на виявлення раку передміхурової залози та гепатиту В : метод. рекомендації / Г. О. Слабкий ; за ред. Г. О. Слабкого. — К., 2011. — 25 с.

4. *Туманский В. А.* Интраоперационная иммунохроматографическая экспресс-диагностика вирусного гепатита С в ткани трепанобиоптатов печени / В. А. Туманский, Ю. А. Шебеко // Патология. — 2010. — Т. 7, № 2. — С. 107–109.

5. *Широбоков В. В.* Застосування швидких тестів у лабораторній діагностиці інфекційних хвороб : метод. рекомендації / В. В. Широбоков, І. В. Дзюблик, С. Т. Вороненко // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2004. — № 1/2 (19). — С. 69–82.

6. *Ющук Н. Д.* Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — № 6. — С. 4–60.

### REFERENCES

1. Rapid tests in the diagnosis of certain infectious diseases and emergency conditions in the practice of family doctor. Kyiv, 2009, 144 p.

2. Dzyublik I.V., Obertinska O.V., Dzyublik Y.O., Samborska I.F., Kovalyuk O.V., Voronenko S.G., Kovalishin G.G., Stepchenkova T.V. IHA-rapid tests for etiologic diagnosis of infectious diseases of humans. Kyiv, 2013. 94 p.

3. Slabkyi G.O. (ed.) Screening studies in family doctor practice, screening for the detection of prostate cancer and hepatitis B. Method. recombination. Kyiv, 2011. 25 p.

4. Tumansky V.A., Shebeko Y.A. Intraoperative immunochromatographic rapid diagnosis of viral hepatitis C in liver tissue bone marrow trephine biopsy. *Patologiya* 2010; 7 (2): 107-109.

5. Shyrobokov V.V., Dzyublik I.V., Voronenko S.T. The use of rapid tests in the laboratory diagnosis of infectious diseases. Method. Recom. *Ukrainskyi khimioterapevtichniy zhurnal* 2004; 1/2 (19): 69-82.

6. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O. Diagnosis and treatment protocol of patients with viral hepatitis B and C. *Rossiyskiy zurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2010; 6: 4-60.

Надійшла 10.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Р. Гайдей





П. В. Плевінскіс

## НОВЕ В ЕКСПЕРТНІЙ ДІАГНОСТИЦІ КОНТАКТУ АВТОМОБІЛЕЙ З ПІШОХОДАМИ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ У НЕТИПОВОМУ ПОЛОЖЕННІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 340.6:616-001:629.1131.115

П. В. Плевинскис

### НОВОЕ В ЭКСПЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОНТАКТА АВТОМОБИЛЕЙ С ПЕШЕХОДАМИ, НАХОДЯЩИМИСЯ В НЕТИПИЧНОМ ПОЛОЖЕНИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Морфология телесных повреждений в рассматриваемых случаях имеет свои четко выраженные особенности, которые заключаются в следующем. В случаях подобных контактов у пострадавших не встречается характерных повреждений нижних конечностей (по типу «бампер-переломов» и соответствующих повреждений мягких тканей). При нахождении пострадавших в положении «на четвереньках» или «на корточках» и при условии, что первичный удар автомобилем приходился в заднюю поверхность тела, у пострадавших преобладала травма области живота и поясничной области (таза). При нахождении пострадавших в положении сидя у них преобладает травма грудной клетки и позвоночника.

**Ключевые слова:** судебная медицина, автомобильная травма, пострадавший, механизм повреждений.

UDC 340.6:616-001:629.1131.115

P. V. Plevinskis

### NEW IN THE EXPERT DIAGNOSIS OF CONTACT OF AUTOMOBILES WITH PEDESTRIANS WHO ARE IN ATYPICAL POSITION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** With the purpose of study of such a variant of automobile trauma, as contact of automobile with a pedestrian, being in the "atypical" position, it was necessary to analyze the results of the relevant expertises.

**Materials and research methods:** there were analyzed materials of complex forensic-medical and transport-trasological expertises, according to the archive of the Odessa Regional Bureau of Forensic Medical examination for 2010–2015.

**Results and their discussion:** the results of the study suggest that the morphology of the injuries of victims directly depends on a concrete position of victim's body on the road surface.

**Conclusions.** The morphology of the injuries in these cases has its own distinct characteristics, which are as follows. In cases of similar contacts victims have not characteristic injuries of the lower limbs (by the type of "bumper-fractures" and corresponding lesions of soft tissues). In position of victims "squat", and under condition that the primary hit of the automobile comes at the rear surface of the body, for victims prevailed trauma of area of abdomen and lumbar region (pelvis). In the position of victims "sitting", the trauma of thorax and backbone prevailed.

**Key words:** forensic medicine, automobile trauma, victims, mechanism of formation of injury.

### Вступ

Одним з пріоритетних напрямків судово-медичної експертизи автомобільної травми є експертиза у випадках контакту автомобіля, що рухається, з пішоходом. Однак незважаючи на те, що як судово-медична експертиза окремих питань автомобільної травми [1; 2], так і, зокрема, питання контакту автомобіля, що рухається, з пішоходом досить докладно вивчалися, експертиза да-

ного виду автомобільної травми, як і раніше, орієнтована на давно відомі, традиційні поняття про ті чи інші варіанти та механізми автомобільної травми.

Разом з тим практична судово-медична експертна діяльність не стоїть на місці, а фактичний матеріал, що накопичується, потребує переглянути та доповнити багато чого у діагностиці даного виду автомобільної травми.

Контакт автомобіля з пішоходом (у більшості робіт його

називають «наїздом» автомобіля на пішохода) як самостійний вид автомобільної травми судовій медицині відомий дуже давно, а фундаментальні наукові розробки даної проблеми розпочалися вже більш ніж півстоліття тому.

Їх результати дістали своє логічне завершення на той період у виданні фундаментальної монографічної літератури, різноманітних оригінальних статей [3]. Того часу здавалося, що проблема контакту ав-



томобіля з пішоходом судовою медициною достатньо вивчена і подальша робота у цьому напрямку не має сенсу, бо напевно чи приведе до отримання якихось нових наукових даних.

На перший погляд, переконливим підтвердженням цьому є сучасні науково-практичні дослідження даної проблеми [4–6], до яких входять і питання судово-медичної казуїстики [7].

Відповідно, ретельне вивчення даних робіт дає підстави зробити висновки про те, що навіть сьогодні практично ніщо у підході до судово-медичної діагностики з питань контакту автомобіля, який рухається, із пішоходом, не змінилося.

Підхід до судово-медичного трактування та експертної оцінки механізму заподіяння тілесних ушкоджень потерпілому внаслідок контакту автомобіля з пішоходом і досі залишився старим.

Він полягає у тому, що первинний удар автомобілем пішоходу наноситься, найчастіше, у ділянку нижніх кінцівок. Саме на нижніх кінцівках і виникають найбільш інформативні ушкодження м'яких тканин і кісткових структур («бамперпереломи», забійні рани, садна та синці тієї чи іншої форми, у тому числі і такі, що повністю або частково відображають властивості зовнішніх частин автомобіля, які спричинили ушкодження, крововиливи у м'які тканини, локальні ділянки деструкції підшкірно-жирової клітковини тощо).

Рівень розташування даних ушкоджень на нижніх кінцівках потерпілого у ДТП слугує в окремих випадках навіть діагностичним критерієм, який дозволяє говорити про тип автомобіля, який контактував з пішоходом.

При цьому для легкового автомобіля є характерним ви-

никнення тілесних ушкоджень у ділянці гомілок потерпілого, а для автомобілів вантажного типу — у ділянці стегна.

Усі ці давно відомі критерії, безумовно, є цінними та правдивими, але тільки для одного варіанта травмування потерпілого — для ситуації, коли він знаходиться у «класичному», тобто вертикальному положенні або положенні, близькому до нього.

Саме на цей варіант травмування пішохода розраховані практично всі існуючі сьогодні у судовій медицині рекомендації щодо встановлення обставин і механізму утворення тілесних ушкоджень у потерпілого. Інші варіанти травмування пішохода фактично не розглядаються.

Втім, випадками контакту автомобілів із пішоходами, які знаходяться у вертикальному або близькому до нього положенні, даний вид автомобільної травми не обмежується.

Варіанти травмування пішохода автомобілем, які не описуються критеріями стандартного підходу до вказаного виду автомобільної травми та відповідного розділу експертної роботи, на жаль, фактично не вивчаються, тому для більшості експертів залишаються невідомими. Це негативним чином впливає на практичну експертну діяльність.

Ситуація, що склалася, потребує відповідного реагування — наукового вивчення тих різновидів автомобільної травми, які досі не знайшли свого відображення у сучасній медичній літературі.

Виходячи з експертної практики, слід констатувати, що одним з нетипових варіантів автомобільної травми, які періодично трапляються у практиці, є контакт автомобіля з пішоходом, що знаходиться у так званому нетиповому положенні (під «нетиповим» слід розуміти таке положення, яке різко відрізняється від звичайного

вертикального, а саме: положення «навпочіпки», сидячи, із опорою на колінні та ліктьові суглоби).

Ось чому є необхідність вивчення даної проблеми, зокрема, розробки критеріїв судово-медичної діагностики такого варіанта автомобільної травми.

**З метою** вивчення вказаної проблеми (а саме, такого варіанта автомобільної травми, як контакт автомобіля з пішоходом, який знаходиться у «нетиповому» положенні) було необхідно проаналізувати результати відповідних судово-медичних експертиз трупів осіб, які отримали травму внаслідок контакту з автомобілем, що рухався, за умови, що потерпілі знаходились у «нетиповому» положенні, встановити особливості механізму виникнення та морфології тілесних ушкоджень у таких потерпілих.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для розв'язання поставленого завдання були проаналізовані матеріали комплексних судово-медичних і транспортно-трасологічних експертиз, які знаходилися в архіві Одеського обласного бюро судово-медичної експертизи, за 2010–2015 рр.

Встановлено, що в Одеському обласному бюро судово-медичної експертизи за даний період були проведені 8 комплексних експертиз у випадках контакту автомобілів з пішоходами, які знаходилися не у вертикальному та не горизонтальному, а в іншому положенні (сидячи на дорожньому покритті — 5 випадків, стоячи з опорою на колінні та ліктьові суглоби — 2 випадки; при цьому потерпілі перебували у стані сильного алкогольного сп'яніння). В одному випадку тверезий потерпілий знаходився у положенні «навпочіпки», тому що поправляв дорожній візок



перед контактом з ним автомобіля (рис. 1).

Матеріали даних експертиз вивчались у такому обсязі та послідовності: обставини справи; дані огляду місця пригоди; дані проведених судово-медичних досліджень; результати транспортно-трасологічних досліджень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Морфологія тілесних ушкоджень у потерпілих представляла собою таке.

Перш за все, у жодному випадку, що розглядаються, у потерпілих не було виявлено типових для контакту автомобіля, що рухається, з пішоходом ушкоджень кісток нижніх кінцівок, тобто «бампер-переломів».

Надалі, відповідно до положення потерпілих на дорожньому покритті, характер тілесних ушкоджень розподілявся:

1. При знаходженні потерпілих у положенні з опорою на колінні та ліктьові суглоби або «навпочіпки» (в усіх цих випадках первинний удар автомобілем приходився у задню поверхню тіла) у потерпілих переважувала травма ділянки живота та поперекової ділянки (таза): відмічалися синці у ділянці живота, розриви печінки, селезінки, нирок, забійно-рвані рани та садна поперекової ділянки, переломи остистих відростків поперекових хребців, розриви крижово-клубових зчленувань, симфізу.

В одному випадку були виявлені переломи верхньої гілки лівої лобкової кістки, а також перелом сідничної кістки. Разом із тим, встановлена і травма грудної клітки, яка була значно менш виражена порівняно з травмою поперекової ділянки: садна та крововиливи у м'які тканини грудної клітки, крововиливи під плевру легень, переломи нижніх ребер

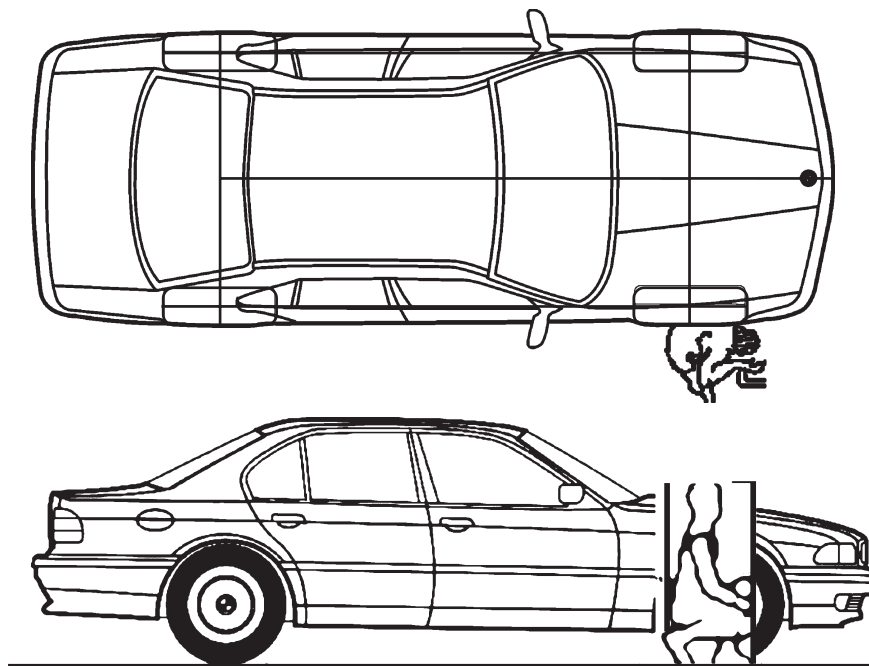


Рис. 1. Розташування пішохода у «нетиповому» положенні відносно автомобіля

(XI–XII ребра). Потерпілі мали також черепно-мозкову травму (садна, забійні рани голови, субарахноїдальні крововиливи). Переломи кісток нижніх кінцівок у даних випадках не траплялося. Були встановлені лише садна кінцівок, синці стегон, а в одному випадку — крововиливи у задні групи м'язів нижніх кінцівок.

2. При знаходженні потерпілих на дорожньому покритті у положенні сидячи характер тілесних ушкоджень суттєво змінився.

Основні ушкодження характеризувалися травмою грудної клітки та хребта, при цьому виявлялися множинні двосторонні переломи як більшості, так і усіх ребер, за різними анатомічними лініями, при цьому були встановлені і локальні, і конструкційні переломи ребер.

У випадках первинного удару автомобілем ззаду (у чотирьох випадках з п'яти) локальні переломи в основному були розташовані по лопаткових і навколохребцевих лініях, конструкційні — від середньої підпахвової до передньої підпахвової лінії. У місці первинного

удару в м'яких тканинах поперекової ділянки виникли відшарування м'яких тканин (кишені), заповнені рідкою кров'ю. Крім того, мали місце переломи остистих відростків хребців, а також компресійні переломи від одного до чотирьох грудних і поперекових хребців.

В одному випадку (при первинному ударі автомобілем у праву бічну поверхню тіла потерпілого) локальні переломи ребер розташовувалися між середньою та передньою підпахвовою лініями, а також мав місце закритий уламковий перелом правої плечової кістки, а переломи грудного та поперекового відділів хребта не відмічалось.

Крім того, на відміну від першої групи випадків, у всіх потерпілих була травма шийного відділу хребта (при первинному ударі автомобілем ззаду — типова «хлистова» травма з компресійними переломами тіл шийних хребців, розривами міжхребцевих зчленувань; при ударі справа — переломів не відмічалось, але мав місце крововилив у зв'язковий апарат).



Як і у першій групі випадків, відмічалася черепно-мозкова травма, однак вже більш масивна (з переломами кісток склепіння та основи черепа, вираженими вогнищами деструкції мозкової тканини). Ушкодження нижніх кінцівок представлені в основному розповсюдженими саднами, а іноді навіть «скальпованими» ранами.

### Висновки

Все вищевикладене дозволяє дійти висновку про те, що морфологія тілесних ушкоджень у потерпілих пішоходів, які знаходилися в «нетиповому» положенні у момент контакту з автомобілем, має свої чітко визначені особливості, які полягають у такому.

1. У випадках подібних контактів у потерпілих немає характерних ушкоджень нижніх кінцівок (за типом «бампер-переломів» та відповідних ушкоджень м'яких тканин).

2. При знаходженні потерпілих у положенні з упором на ліктьові та колінні суглоби або «навпочіпки» та за умови, що первинний удар автомобілем припадав на задню поверхню тіла, у потерпілих превалювала травма ділянки живота та поперекової ділянки (таза); траплялися й інші ушкодження (травма грудної клітки, черепно-мозкова травма), однак їх масивність була незрівнянно меншою, ніж травма живота і поперекової ділянки.

3. При знаходженні потерпілих у положенні сидячи у них превалювала травма грудної клітки та хребта. Окрім того, порівняно з іншими описаними вище випадками, мала місце травма шийного відділу хребта, а черепно-мозкова травма відрізнялася більшою масивністю, чого в інших випадках не відмічалася.

Слід наголосити, що питання контакту автомобіля, який рухався, з пішоходами, що зна-

ходяться у «нетиповому» положенні, потребують подальшого вивчення, а вже встановлені особливості такого виду травмування пішохода судово-медичні експерти повинні враховувати у своїй практичній діяльності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Сашко С. Ю. Судебно-медичинская диагностика объема поврежденной кожи бедра при переезде транспортными средствами разной массы / С. Ю. Сашко, В. Д. Исаков, А. В. Дробленков // Судебно-медичинская экспертиза. – 2011. – № 4. – С. 7–10.

2. Колесников В. Л. К вопросу экспертного моделирования ситуации при ДТП / В. Л. Колесников // Судово-медична експертиза. – 2014. – № 1. – С. 63–65.

3. Савельев В. С. Установление марки автомобиля по особенностям переломов большеберцовой кости / В. С. Савельев // Судебно-медичинская экспертиза. – 1978. – № 4. – С. 17–19.

4. Стецюк О. І. Проблемні питання щодо механізму виникнення тілесних ушкоджень при зіткненні пішохода з бічною частиною рухомого автомобіля (тангенційне зіткнення) / О. І. Стецюк // Судово-медична експертиза. – 2016. – № 1. – С. 67–70.

5. Актуальные вопросы транспортной травмы по материалам публикаций в журнале «Судебно-медичинская экспертиза» за период с 1958 по 2012 г. / В. А. Фетисов, С. А. Смиренин, А. В. Нестеров [и др.] // Судебно-медичинская экспертиза. – 2014. – № 3. – С. 56–62.

6. Якунин С. А. Зависимость характера первичных повреждений нижних конечностей пешехода от формы передней части кузова движущегося легкового автомобиля / С. А. Якунин // Судебно-медичинская экспертиза. – 2009. – № 6. – С. 12–16.

7. Тюфанов О. І. Рідкісний випадок «травматичних пологів» при дорожньо-транспортній пригоді / О. І. Тюфанов // Судово-медична експертиза. – 2014. – № 2. – С. 68–69.

### REFERENCES

1. Sashko S.Yu., Isakov V.D., Drob- lenkov A.V. Forensic medical diagnos-

tics of volume of damages of skin of thigh at crossing by the transport vehicles of different mass. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 2011; 4: 7-10.

2. Kolesnikov V.L. To the question of expert design of situation at traffic incidence. *Sudovo-medychna ekspertyza* 2014; 1: 63-65.

3. Savelyev V.S. Establishment of brand of car by the features of breaks of crural bone. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 1978; 4: 17-19.

4. Stetsyuk O.I. Problem questions concerning mechanism of injuries. *Sudovo-medychna ekspertyza* 2016; 1: 67-70.

5. Fetisov V.A., Smirenin S.A., Nesterov A.V. et al. Actual questions of transport trauma on materials of publications in the journal "Sudebno-meditsinskaya ekspertiza" for period 1958–2012. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 2014; 3: 56-62.

6. Yakunin S.A. Dependence of type of primary damages of lower extremities of pedestrian on the form of forehead of basket of locomotive passenger car. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 2009; 6: 12-16.

7. Tyufanov O.I. A rear case of "traumatic labour" at traffic accident. *Sudovo-medychna ekspertyza* 2014; 2: 68-69.

Надійшла 12.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. В. Сухін



Т. Л. Процюк<sup>1</sup>, Н. М. Суркова<sup>2</sup>, О. В. Герасимова<sup>1</sup>

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ФЕНОТИПИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЇХ ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,  
Вінниця, Україна,

<sup>2</sup> Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Вінниця, Україна

УДК 616.248-085

Т. Л. Процюк<sup>1</sup>, Н. М. Суркова<sup>2</sup>, О. В. Герасимова<sup>1</sup>

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕ- НИЕ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова, Винница, Украина,

<sup>2</sup> Винницкая областная детская клиническая больница, Винница, Украина

По результатам анализа клинического течения фенотипа бронхиальной астмы, осложненно-го сопутствующими заболеваниями респираторного и желудочно-кишечного тракта, у больных наблюдается персистирующее, недостаточно контролируемое течение заболевания с частыми обострениями, приемом высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, а также частыми приемом антибактериальных препаратов по поводу ОРЗ/ОРВИ и обострениями сопутствующей патологии, что значительно ухудшало течение основного заболевания.

**Ключевые слова:** фенотип, бронхиальная астма, дети.

UDC 616.248-085

T. L. Protsiuk<sup>1</sup>, N. M. Surkova<sup>2</sup>, O. V. Gerasimova<sup>1</sup>

### CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA COMPLICATED BY COMORBID PATHOLOGY, THEIR DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN

<sup>1</sup> Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsya, Ukraine,

<sup>2</sup> Vinnytsya Regional Children Clinical Hospital, Vinnytsya, Ukraine

Study of clinical manifestations and pathogenesis of bronchial asthma (BA) complicated by co-morbid diseases, foci of chronic infection as well as the elaboration of differential and diagnostic criteria of its variants taking into account clinical, allergologic, genetic and immunologic aspects are the urgent problems in modern medicine.

**Purpose of the study.** To establish the criteria of various clinical and laboratory genotypes of bronchial asthma complicated by comorbid pathology.

**Materials and methods.** 120 patients aged 3–17 years were evaluated. Group I included 48 children with BA resulting from frequent ARVI/ARD and respiratory pathology. Group II consisted of 28 children with nonallergic BA phenotype and associated gastro-intestinal pathology. 23 children with mixed type of BA were included in group III. All children underwent general clinical laboratory investigations, immunologic blood tests, determination of respiratory function, esophagogastroduodenoscopy, ultrasound examination of abdominal organs, chest X-ray, microbiological investigation of nasopharynx. Statistical data processing was done with Statistica 6.0 programs using statistical parametric and non-parametric methods.

**Results of the investigation.** The study found essentially higher values of total IgE concentration in the patients of group 3 ((201.2±3.1) IU/ml) when compared with those in group 1 — (115.3±3.2) IU/ml, and group 2 — (25.9±5.7) IU/ml (p=0.0001, respectively). 24.6% of patients with BA associated with ARVI/ARD had specific IgE antibodies to *Staphylococcus aureus*: 8.8% — of high, 8.6% — of medium and 7.2% — of low levels. Among the deviations of immunologic parameters there was considerable decreased number of CD8<sup>+</sup>-lymphocytes (p=0.0002), induced HCT-test (p=0.0001), increased number of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes (p=0.004) and immunoregulatory index CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (p=0.0001) when compared to normal values.

**Conclusions.** Patients with BA and comorbid pathology have disturbances presented as functional insufficiency of neutrophil phagocytosis and imbalance between the values of T-cell and humoral components of immunity. Combination of BA with associated GIT pathology and predominance of Th1 immune response in pathogenesis, normal total IgE level appeared to be common for nonallergic phenotype of BA, while in mixed phenotype of BA severe non-controlled clinical course associated with intake of high doses of IGCS is observed, and combination of Th1 and Th2 immune response types dominates in pathogenesis.

**Key words:** phenotype, asthma, children.



## Вступ

Актуальним питанням сьогодення є вивчення різноманітності клінічних проявів астми. У багатьох вітчизняних і зарубіжних роботах показано, що бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням з безліччю клініко-патогенетичних варіантів, що розрізняються клінічними, алергологічними та імунологічними проявами. Різноманітність етіологічних факторів і патогенетичних механізмів визначає клінічні прояви БА [3; 4].

Вперше фенотипові особливості БА у дітей та різні підходи до її лікування було визначено у міжнародному погоджувальному документі PRACTALL (2008). Визначено вірус-індукований, алерген-індукований фенотипи і фенотип БА фізичного зусилля. Поняття «фенотипи» і «ендотипи» астми ґрунтуються на патофізіологічній гетерогенності та клінічній різноманітності форм БА. За даними S. Wenzel, визначення клінічного фенотипу БА включає клінічні й анамнестичні характеристики, які дозволяють розподілити пацієнтів на підгрупи (фенотипувати) з урахуванням загальних, статистично усереднених функціональних показників і тригерних факторів. Клінічний підхід до фенотипування сприяє забезпеченню індивідуального підходу до ведення пацієнтів на етапах динамічного спостереження, вибору терапії та прогнозування можливої протизапальної відповіді. Прояви фенотипів такі: клінічні, патофізіологічні, функціональні, відповідь на терапію, прогностичні фактори [1].

У сучасній літературі обговорюється роль інфекційного фактора в розвитку БА, який є причиною загострення захворювання більш ніж у 80 % хво-

рих [4–6]. Більшість дискусій виникає з приводу ролі умовно-патогенної флори у розвитку БА. Без сумніву, бактерії відрізняються від неінфекційних алергенів насамперед тим, що можуть викликати інфекційний процес у дихальних шляхах. Разом з тим, алергени умовно-патогенних мікроорганізмів, що заселяють респіраторний тракт хворих на БА, можуть формувати сенсibiliзацію, тобто алергічний процес. Отже, виникає питання: чи можливо зарахувати даний варіант (фенотип) БА до алергічної («атопічної») форми? Дане питання дискутується донині та має актуальне значення як з наукової, так і практичної точки зору.

Бронхіальна астма, ускладнена вогнищами хронічної інфекції і коморбідною патологією, є найменш вивченим фенотипом, який не відображений у сучасній класифікації і вважається найбільш тяжким для практичних лікарів щодо діагностики та призначення патогенетично обґрунтованої терапії. Відсутній алгоритм верифікації діагнозу даної форми БА та її варіантів [1; 7; 8].

Складний механізм патогенезу астми вивчений недостатньо, а методи лікування потребують подальшого вдосконалення і диференціації відповідно до різноманітності клініко-патогенетичних фенотипів БА [6]. Сьогодні відомі як мінімум два механізми, що лежать в основі патогенезу БА: «атопічний» і «неатопічний». Кожний варіант БА потребує диференційованого підходу до вибору методу терапії, тому що призначення лише стероїдних препаратів не приводить до досягнення бажаного результату у більшості хворих.

На думку дослідників, імунологічний патерн визначає клітинний склад запалення, про-

дукцію різних цитокинів та їх взаємовідношення з імунокомпетентними клітинами [2; 3; 7]. Більшість авторів вказують на той факт, що фенотипи БА формуються на основі генотипу у взаємозв'язку з факторами зовнішнього середовища [1; 2].

Таким чином, актуальною сучасною проблемою медицини є проведення клінічних наукових досліджень з вивчення особливостей клінічних проявів, патогенезу БА, ускладненої коморбідними захворюваннями, вогнищами хронічної інфекції, розробка диференційно-діагностичних критеріїв її різних варіантів з урахуванням клінічних, алергологічних, генетичних та імунологічних аспектів.

**Мета** дослідження — визначити критерії різних клініко-лабораторних фенотипів бронхіальної астми, ускладненої коморбідною патологією.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих віком від 3 до 17 років, які знаходилися на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. З урахуванням супровідної патології та основного патогенетичного механізму хворі розподілилися за клінічними фенотипами БА на три групи: I групу (n=48) утворили діти з БА, зумовленою частими ГРВІ/ГРЗ та респіраторною патологією; до II групи (n=28) увійшли хворі з неалергічним фенотипом БА (НАБА) із переважанням супровідної шлунково-кишкової патології, а до III групи (n=23) — хворі діти зі змішаною БА (ЗБА).

До дослідження залучено дітей за такими критеріями включення: встановлений діагноз «БА, ускладнена коморбідною патологією»; зв'язок за-



гострень БА з інфекційним фактором (ГРВІ/ГРЗ і/або наявність вогнищ хронічної інфекції у вигляді супровідної патології респіраторного і шлунково-кишкового тракту (ШКТ); згода хворих на проведення дослідження.

Клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження включали: клінічний огляд пацієнтів, оцінку перебігу БА, алергоанамнезу, загальноклінічні лабораторні дослідження, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД), езофагогастродуоденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, рентгенографію органів грудної клітки, ЕКГ, консультації спеціалістів: ЛОР-лікаря, гастроентеролога, пульмонолога для оцінки перебігу та корекції терапії супровідної патології, мікробіологічне дослідження носоглотки. Рівень сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G визначали у сироватці крові за допомогою методу радіальної імунодифузії за Манчіні. Імунофенотипування субпопуляцій Т-лімфоцитів проводили методом непрямой мембранної імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. На поверхні лімфоцитів виявлялися такі диференціювальні антигени: CD3 — маркер усіх зрілих Т-лімфоцитів; CD4 — диференціювальний антиген Т-хелперів, CD8 — диференціювальний антиген цитотоксичних Т-лімфоцитів. Рівень загального та специфічних IgE-антитіл до бактеріальних і неінфекційних алергенів визначали методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v. 8.0. Якісні показники описували в абсолютних і відносних (відсоткових) величинах. Характер

розподілу кількісних ознак, оцінений графічним способом, був близьким до нормального, що дозволило застосувати параметричні методи статистики. Опис центральної закономірності здійснено за допомогою середньої арифметичної величини (M), варіативність ознаки характеризували з обчисленням стандартної помилки середньої (m). Вірогідність відмінності вибірок за кількісними та частотними показниками обчислювали за допомогою t-критерію Стьюдента. В усіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості р обрано 0,05. Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У ході дослідження встановлено, що 91,8 % хворих на БА дітей I групи пов'язували загострення БА з ГРЗ/ГРВІ та 74,6 % хворих — із загостренням іншої супровідної патології. В анамнезі 5,8 % хворих — перенесена пневмонія, яка, на їх думку, і призвела до виникнення БА. Серед супровідної патології у 72,6 % хворих переважали захворювання респіраторного тракту, такі як гострий та обструктивний бронхіт (n=32; 25,5 %) і ЛОР-патологія: аденоїдити (12,5 %), аденоїдні вегетації (n=12; 12,2 %) тощо.

Аналіз клінічних проявів БА у хворих з наявністю коморбідної патології виявив, що середня кількість загострень захворювання становила  $5,8 \pm$

$\pm 0,1$  на рік, частота ГРЗ/ГРВІ —  $6,30 \pm 0,09$  на рік. З приводу частих загострень БА, які провокувалися ГРВІ/ГРЗ, 52,4 % хворих отримували антибактеріальні препарати у середньому ( $2,70 \pm 0,09$ ) разу на рік. Крім того, було встановлено, серед хворих із наявністю супровідної патології досягти контролю над захворюванням вдавалося лише у 8,9 % випадків, у решти хворих контроль БА у середньому становив ( $1,96 \pm 0,03$ ) бала. Середні значення об'єму форсованого видиху (ОФВ1) і пікової швидкості видиху (ПШВ) сягали ( $78,7 \pm 0,8$ ) та ( $81,80 \pm 0,80$ ) % відповідно. Разом з тим, значення добової варіабельності показників ПШВ дорівнювали 32,8 %, що вказує на наявність гіперреактивності бронхів і недостатній контроль БА.

Більшість хворих (68,9 %), отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) у середніх дозах, тимчасом як високі дози — 22,8 % пацієнтів і низькі — 9,3 %.

Серед хворих на БА дітей II групи патологія ШКТ проявлялася різними захворюваннями. Найчастіше траплялися функціональні захворювання жовчного міхура (n=21; 75,0 %), хронічний панкреатит (n=5; 17,85 %), дисбактеріоз кишечника (n=4; 14,28 %), а у 59,8 % хворих встановлено наявність гельмінтної інвазії та гастроезофагеальної рефлексної хвороби — у 23,9 % дітей. У 9 (32,1 %) хворих на БА спостерігалися кропив'янка, набряк Квінке, у 7 (25,0 %) — атопічний дерматит.

Вірогідно частіше у пацієнтів III групи виявлялися гостра або хронічна кропив'янка і набряк Квінке порівняно з частотою даної патології у пацієнтів I та II груп (28,3 % проти 9,1 та 8,3 % відповідно;  $p < 0,01$ ). Да-



Таблиця 1

**Клінічні симптоми захворювання та обсяг медичної допомоги у хворих з різними фенотипами бронхіальної астми**

Показник	Група дослідження		
	I	II	III
Позачергові відвідування лікаря, %	16*	9*	100
Потреба в системних ГКС, %	6*	0	41
Нічні напади, %	28*	26*	81
Доза ІГКС мкг на добу за ФП, М±m	302,8± ±159,1*	220,1± ±89,7*	559,4± ±345,2
Частота ГРВІ/ГРЗ за місяць, М±m	4,3±2,1*	2,3±1,9*	7,4±3,6
Застосування антибактеріальних препаратів, %	36,9*	0	79,8

Примітка. \* — статистична значущість різниці між групами (p<0,05).

ний клінічний фенотип БА статистично значущо відрізнявся за клінічним перебігом, обсягом протизапальної терапії та імунологічними параметрами від інших клінічних фенотипів БА. Вірогідно частіше спостерігалися загострення БА, ГРЗ/ГРВІ, застосування антибактеріальних препаратів при порівнянні з даними критеріями у пацієнтів інших груп (p<0,05; табл. 1).

Бронхіальна астма мала більш тяжкий ступінь порівняно з I і II групами (p=0,016; p=0,0003 відповідно; рис. 1).

Значні зміни виявлені за показниками ФЗД у пацієнтів цієї групи: значення ОФВ1 були вірогідно нижчими, а

показники добового розкиду ПШВ — вірогідно вищими порівняно зі значеннями у хворих з іншими варіантами БА (p<0,05). Контроль БА становив (2,30±0,04) бала, що наближається до неконтрольованого перебігу, на відміну від (1,78±0,02) та (1,92±0,06) бала у I і II групах (відповідно p=0,002; p=0,030). Базисну терапію високими дозами стероїдів отримували 41,5 % пацієнтів цієї групи.

Виявлено статистично значущу більш високу сироваткову концентрацію загального IgE у пацієнтів III групи, у яких середній рівень загального IgE дорівнював (201,2±3,1) МО/мл, порівняно зі значеннями дано-

го параметра у хворих I групи — (115,3±3,2) МО/мл, II групи — (25,9±5,7) МО/мл (p=0,0001 відповідно). Крім того, у 24,6 % хворих на БА в поєднанні з ГРВІ/ГРЗ були виявлені специфічні IgE антитіла до *Staphylococcus aureus*: у 8,8 % — високого, у 8,6 % — середнього і 7,2 % — низького рівнів. Можливо, підвищення рівня загального IgE відбувається за рахунок поліклональної активації суперантигеном *Staphylococcus aureus* і/або інших бактерій в результаті активності вогнища хронічної інфекції в респіраторному тракті. Наявність специфічних IgE антитіл до *Staphylococcus aureus* є предиктором розвитку БА тяжкого перебігу, що узгоджується з даними, одержаними в інших дослідженнях [5; 8].

Оцінка параметрів імунної системи у хворих з різними коморбідними захворюваннями виявила у 79,8 % випадків відхилення показників імунограми від норми і лише у 7,7 % пацієнтів не встановлено відхилення показників. Серед відхилень імунологічних параметрів спостерігалось вірогідне зниження кількості CD8+—лімфоцитів (p=0,0002), зниження реакції бласттрансформації лейкоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА) (p=0,0001), індукованого НСТ-тесту (p=0,0001), підвищення кількості CD4+—лімфоцитів (p=0,004) і збільшення імунорегуляторного індексу (IPI) CD4+/CD8+ (p=0,0001) порівняно з показниками норми (табл. 2).

Встановлено вірогідне зниження рівня IgM та підвищення рівня IgG у хворих на БА, ускладнену ГРВІ/ГРЗ та ЗБА порівняно із показниками здорових дітей (p=0,0001; p=0,001 відповідно). Крім того, у хворих з даними формами захво-

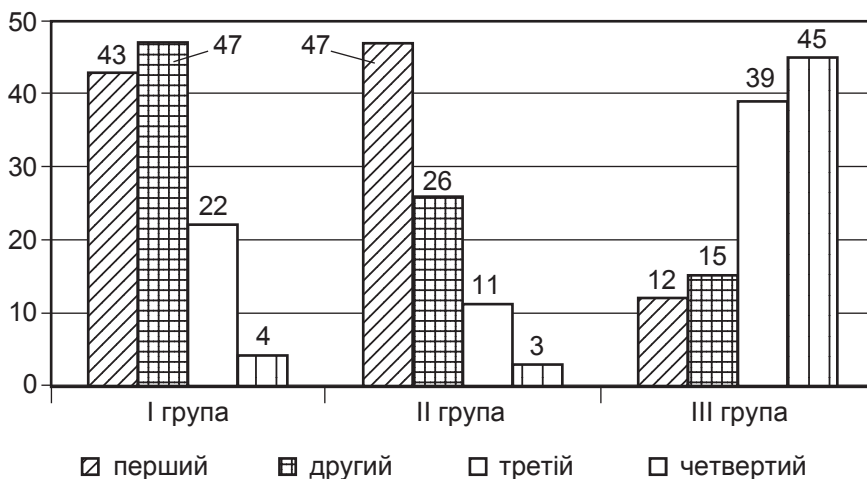


Рис. 1. Ступені тяжкості бронхіальної астми за фенотипами захворювання



Показники імунологічного дослідження у хворих на бронхіальну астму з різними клініко-патогенетичними фенотипами

Показник	Здорові	БА (ГРВІ/ГРЗ)	НАБА	ЗБА
CD4+-лімфоцити 10 <sup>9</sup> %	0,73±0,02 45,33±0,20	0,89±0,01 46,90±0,18	0,67±0,01 43,5±0,1	0,81±0,01 45,30±0,14
CD8+-лімфоцити 10 <sup>9</sup> %	0,29±0,01 26,57±0,34	0,27±0,01 19,90±0,25	0,30±0,04 22,6±0,2	0,26±0,03 21,60±0,17
IPI CD4+/CD8+, %	1,71±0,02	2,30±0,03	1,99±0,02	2,13±0,02
Індукований НСТ-тест, %	63,60±0,74	50,30±0,62	52,3±0,4	52,70±0,41
РБТЛ з ФГА, %	63,20±0,73	53,10±0,61	57,30±0,33	56,00±0,39
IgG, г/л	10,28±0,25	11,80±0,15	10,80±0,17	11,80±0,13
IgM, г/л	1,68±0,11	0,98±0,03	0,95±0,05	1,02±0,02
IgA, г/л	1,81±0,08	2,00±0,04	2,13±0,04	1,91±0,03
IgE, МО/мл	44,8±5,0	179,6±5,4	90,80±2,71	161,8±5,8

рювання спостерігалось підвищення кількості CD4+-лімфоцитів та IPI CD4+/CD8+. Таким чином, визначення параметрів імунної системи показало, що у хворих на БА з наявними коморбідними станами спостерігаються порушення, які проявляються функціональною недостатністю нейтрофільного фагоцитозу і дисбалансом показників Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету.

### Висновки

Клініко-імунологічними особливостями алергічного фенотипу БА, ускладненого ГРВІ/ГРЗ, є: виражена алергічна реактивність, що полягає у формуванні сенсibiliзації до алергенів бактерій, переважання в патогенезі Th2 імунної відповіді, підвищений рівень загального IgE і специфічних IgE антитіл до бактеріальних алергенів. Розвиток клінічних проявів на неспецифічні фактори, відсутність сенсibiliзації до етіотропних алергенів, поєднання БА із супровідною патологією ШКТ і переважанням у патогенезі

Th1 імунної відповіді, нормальним рівнем загального IgE виявилися характерними для неалергічного фенотипу БА, а для змішаного фенотипу БА характерним є більш тяжкий клінічний неконтрольований перебіг на тлі прийому високих доз ІГКС. У патогенезі даного варіанта БА є поєднання Th2- і Th1-типу імунного реагування.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження досліджень у даному напрямі дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології та потребує подальшого урахування при розробці нових підходів до лікування і профілактики даної патології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Untangling asthma phenotypes and endotypes* / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. S. Virchow // *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. – N 67. – P. 835–846.
2. *Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis* / C. Bachert // *Clin Ther.* – 2008. – N 31. – P. 921–944.

3. *Bush A. Management of severe asthma in children* / A. Bush, S. Saglani // *Lancet.* – 2010. – N 4. – P. 814–825.

4. *Cosmi L. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders* / L. Cosmi, V. Santarlasci, R. Angeli // *Current opinion in pharmacology.* – 2014. – Vol. 7. – P. 12–16.

5. *Bousquet J. Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD)* / J. Bousquet, C. Bachert, G. W. Canonica // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 124 (3). P. 428–433.

6. *Moore W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – № 181 (4). – P. 315–323.

7. *Message S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production* / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia // *Proc Nat Acad Sci.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562–13567.

8. *Takemura M. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma* / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto // *Respiration.* – 2012. – Vol. 83 (4). – P. 308–315.



## REFERENCES

1. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J.S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *European J. of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 67: 835-846.
2. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2008; 31: 921-944.
3. Bush A., Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010; 4: 814-825.
4. Cosmi L., Santarlaschi V., Angeli R. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders. *Current opinion in pharmacology* 2014; 7: 12-16.
5. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 124 (3): 428-433.
6. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J. Respir Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315-323.
7. Message S., Laza-Stanca V., Mallia P. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Nat Acad Sci.* 2008; 105: 13562-13567.
8. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 2012; 83 (4) : 308-315.

Надійшла 2.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. П. Харченко

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.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є 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.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. 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 — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

**Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

**Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважусмо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

*Редакційна колегія*

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is 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 Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. 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 represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

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

## *Founder*

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,  
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

## *Science Editor*

Corresponding fellow of NAMS of Ukraine, Honoured Worker  
of Science and Technology, MD, professor V. Y. KRESYUN

## *Executive Secretary*

Candidate of Medical Sciences, assist. professor N. O. ROMANOVA

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, I. Yu. Bori-  
syuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky,  
V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S.  
Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko,  
A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova, V. O. Sytnikova, O. I.  
Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, 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 (Odes-  
sa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang –  
Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova –  
Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of  
Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology  
of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great  
Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius  
University of Constanta (Romania)

# 2017



## Січень

Пн	2 9 16 23 30
Вт	3 10 17 24 31
Ср	4 11 18 25
Чт	5 12 19 26
Пт	6 13 20 27
Сб	7 14 21 28
Нд	1 8 15 22 29

## Лютий

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

## Березень

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
5 12 19 26

## Квітень

Пн	3 10 17 24
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

## Травень

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

## Червень

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

## Липень

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

## Серпень

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

## Вересень

4 11 18 25
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

## Жовтень

Пн	2 9 16 23 30
Вт	3 10 17 24 31
Ср	4 11 18 25
Чт	5 12 19 26
Пт	6 13 20 27
Сб	7 14 21 28
Нд	1 8 15 22 29

## Листопад

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

## Грудень

4 11 18 25
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