

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (160) 2017



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

№ 2 (160) 2017

Науково-практичний журнал

**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**

**На обкладинці:**

Пам'ятник герою-підводнику  
Олександр Маринеску  
в Одесі. Фотоплакат **В. Попова**

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

Одеський медичний журнал

№ 2 (160) 2017

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 29.05.2017.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 100. Зам. 1979.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001



## **Теорія та експеримент**

### **Theory and Experiment**

АНТИТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ  
НОВОЇ ГЕРМАНІЙОРГАНІЧНОЇ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ (МЕДГЕРМ)  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

О. Л. Тимчишин, В. В. Годован

ANTITOXIC ACTIVITY OF A NEW GERMANIUM-ORGANIC  
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE (MEDGERM) IN  
EXPERIMENTAL HEPATITIS

O. L. Tymchishin, V. V. Godovan ..... 5

ВПЛИВ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ  
ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНОГО ПОХІДНОГО  
НА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДЮВАЛЬНОЇ  
СИСТЕМИ ЩУРІВ

В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська

INFLUENCE OF AMINOMETILIZONONILFENOLA AND  
HIS HYDROXYETHYL DERIVATIVES ON ACTIVITY OF  
ANTIOXIDIZING SYSTEM OF RATS

V. V. Babiyenko, I. V. Saharova, V. Y. Levkovska ..... 11



## **Клінічна практика**

### **Clinical Practice**

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНІУС ПЛЮС  
У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ  
ТА ВЕГЕТАТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ПОЧАТКОВИХ  
ПРОЯВАХ НЕДОСТАТНОСТІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

А. В. Демченко, В. І. Боброва,  
А. В. Ревенко, Н. О. Нікуліна

EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF GENIUS PLUS  
AMONG THE PATIENTS WITH PSYCHOEMOTICAL AND  
VEGETATIVE DISORDERS AT THE INITIAL STATES OF  
INSUFFICIENCY BRAIN CIRCULATION

A. V. Demchenko, V. I. Bobrova,  
A. V. Revenko, N. O. Nikulina ..... 16



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2017





ОСОБЛИВОСТІ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ GST-S І АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ З. Р. Кочерга	
CLINICAL FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM IN GST-S GENES AND GLUTATHIONE SYSTEM ENZYME ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION Z. R. Kocherga	22
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБОВ А. В. Пасечник, Л. С. Кравченко, А. М. Пасечник, В. И. Лунгу, П. А. Лозенко	
EFFICIENCY OF LOCAL THERAPY IN PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS AFTER TEETH EXTRACTION TEETH A. V. Pasechnik, L. S. Kravchenko, A. M. Pasechnik, V. I. Lungy, P. A. Lozenko	25
ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ТЕЛОМЕРАЗИ В КЛІТИНАХ ЕНДОМЕТРІЯ З. В. Чумак, О. О. Зелінський, М. В. Шаповал	
PROSPECTS FOR THE TELOMERASE ACTIVITY CLINICAL SIGNIFICANCE DETERMINING IN THE CELLS OF THE ENDOMETRIUM Z. V. Chumak, O. O. Zelinsky, M. V. Shapoval	31
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ НЕОКАРИПАЗИМ-400 ТА ПРЕСОТЕРАПІЇ У ЖІНОК В МЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ О. О. Якименко, Н. М. Богдан	
EFFECTIVE OF COMPLEX TREATMENT WITH INCLUSION OF ELECTROPHORESIS NEOKARYPAZYM-400 AND PRESSURE THERAPY FOR WOMEN IN MENOPAUSE SUFFERING FROM KNEE OSTEOARTHRITIS O. O. Yakimenko, N. M. Bogdan	35
РОЛЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ О. В. Бондар, І. Л. Маланченко	
WAYS OF TREATMENT OPTIMIZATION FOR PATIENTS WITH REGIONAL BREAST CANCER. THE ROLE OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY O. V. Bondar, I. L. Malanchenko	40
КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОНАННЯ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТУВАННЯ У ХВОРИХ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ О. Ф. Дзигал, Ю. В. Грубнік	
PORTO-CAVAL SHUNTING EFICACY CRITERIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS O. F. Dzygal, Yu. V. Grubnik	43
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК З УРАХУВАННЯМ ЇХ МІКРОФЛОРИ І. Д. Дужий, В. М. Попадинець, О. В. Кравець, А. С. Ніколаєнко	
FEATURES OF TREATMENT OF TROPHIC VENOUS ULCERS CONSIDERING THEIR MICROBIOCENOSIS I. D. Duzhyy, V. M. Popadynets, O. V. Kravets, A. S. Nikolayenko	48



ЧИ ПОВИНЕН ПСИХІАТР БУТИ ПСИХОТЕРАПЕВТОМ:  
НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОАНАЛІТИЧНІ ПЕРЕТИНИ  
М. М. Пустовойт, Ю. Я. Мединська

IF A PSYCHIATRIST MUST BE A PSYCHOTHERAPEUTIST:  
NEUROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOANALYTIC DISCUSSION  
M. M. Pustovoit, Yu. Ya. Medynska .....

50



**Обмін досвідом**  
**Sharing Experience**

БАГАТОФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ  
РЕЗУС-СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ЖІНОК

В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, І. М. Шевченко, С. Г. Чернієвська,  
А. Г. Волянська, Н. В. Шевченко, Н. А. Бикова

MULTIVARIATE ANALYSIS OF THE CELLULAR IMMUNE OF RH-SENSITIZED WOMEN  
V. G. Marichereda, T. Ya. Moskalenko, I. M. Shevchenko, S. G. Cherniyevska,  
A. G. Volyanska, N. V. Shevchenko, N. A. Bykova .....

59



**Огляди**  
**Reviews**

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ МАГНІЮ ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ  
ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТАНУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ  
У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯМ

В. І. Величко, Ю. О. Пичугіна, О. І. Сандул, Г. Ю. Амірова

THE USE OF MAGNESIUM FOR CORRECTING THE STATE OF BRONHISL ASTHMA  
IN CHILDREN WHO ARE OVERWEIGT OR OBESE

V. I. Velychko, Yu. O. Pychugina, O. I. Sandul, G. Yu. Amirova ..... 64



**Історія медицини**  
**History of Medicine**

ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ОДЕССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ПРОФЕССОР С. В. ЦЫГАНОВ (1889–1958)

К. К. Васильев, В. И. Кресюн, В. В. Годован

HEAD OF THE PHARMACOLOGY DEPARTMENT OF

ODESSA MEDICAL INSTITUTE PROF. S. V. TSIGANOV (1889–1958)

K. K. Vasilyev, V. I. Kresyun, V. V. Godovan ..... 71

ВИДАТНИЙ РЕФОРМАТОР ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

До 100-річчя з дня народження В. Д. Братуся

П. Д. Фомін, В. В. Грубник, О. І. Ткаченко, В. М. Сидоренко

PROMINENT REFORMER IN THE SPHERE OF HEALTH, UKRAINE

P. D. Fomin, V. V. Grubnik, O. I. Tkachenko, V. M. Sidorenko ..... 76



**Ювілеї**  
**Anniversaries**

ПРОФЕСОР ОЛЕКСІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ МАРДАШКО

До 70-річчя з дня народження

PROFESSOR OLEKSIY OLEKSIYOVYCH MARDASHKO

To 70th Anniversary of Birth ..... 80





ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ  
про створення громадської організації «Українська Асоціація громадського здоров'я»  
INFORMATION REPORT  
about Formation of Public Organization "Ukrainian Association of Public Health" ..... 82



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 83  
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 83  
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,  
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ  
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 85



Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”).  
INFORMATION ABOUT EDITION ..... 86  
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL”  
("THE ODESSA MEDICAL JOURNAL") ..... 86  
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER ..... 88

## 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 № 8 від 16.03.2017 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, 2017  
2017 N 2 (160). – 100 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський національний медичний університет, 2017





УДК 615:547.419.5

О. Л. Тимчишин, В. В. Годован

## АНТИТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВОЇ ГЕРМАНІЙОРГАНІЧНОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ (МЕДГЕРМ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615:547.419.5

О. Л. Тымчишин, В. В. Годован

### АНТИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕРМАНИЙОРГАНИЧЕСКОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА (МЕДГЕРМ) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Целью исследования было изучение антитоксической активности германийорганического биологически активного вещества (медгерм) при экспериментальном гепатите. Установлено, что при остром токсическом гепатите происходит значительное увеличение среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови и в гомогенате печени крыс. Применение медгерма с лечебно-профилактической целью в дозе 0,4 мг/кг, на фоне острого токсического гепатита значительно увеличивало резистентность крыс к гепатотоксину и существенно уменьшало проявления острого токсического гепатита. Полученные результаты позволяют рассматривать медгерм как высокоактивное гепатопротективное биологически активное вещество, которое одновременно имеет антитоксическое действие.

**Ключевые слова:** медгерм, среднемoleкулярные пептиды, гепатит, синдром эндогенной интоксикации.

UDC 615:547.419.5

O. L. Tymchishin, V. V. Godovan

### ANTITOXIC ACTIVITY OF A NEW GERMANIUM-ORGANIC BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE (MEDGERM) IN EXPERIMENTAL HEPATITIS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Significant role in the emergence of local pathological effects of endogenous intoxication are playing protein toxins – medium-molecular peptides (MMP). The purpose of this study was to investigate the antitoxic activity of germanium-organic biologically active substance (medgerm) in experimental hepatitis. Hepatitis was caused by intraperitoneal administration of D-galactosamine based on a semi-lethal dose. The content of the MMP was determined by spectrophotometry measured at the wavelengths 245 and 280 nm in the blood serum (BS) and in the liver tissue homogenate (LT). It was found that acute toxic hepatitis leads to a significant increasing of MMP as in the BS, so in the LT homogenate of rats. The usage of medication medgerm on the background of hepatitis with a therapeutic and prophylactic goal at a dose of 0.4 mg/kg led to a significant normalization of the content of MMP, hence to the weakening of the syndrome of endogenous intoxication, not only in comparison with untreated rats, but also in comparison with animals administered by the well-known hepatoprotector – essential. Further monitoring of the animals made it possible to establish that on the seventh day of hepatitis only in rats, that received medgerm, the content of MMP of different fractions, both in BS and in LT homogenate, returned to the control values. In untreated animals and animals treated with essential, there were a slight decreasing in the content of MMP, however, they were far from control. Thus, it has been proved, that medgerm has a significant hepatoprotective effect. The usage of medgerm, against the background of acute toxic hepatitis, significantly increased the resistance of rats to hepatotoxic substance and significantly reduced the manifestations of acute toxic hepatitis. The obtained results make it possible to consider medgerm as a highly active hepatoprotective biologically active substance, which simultaneously has antitoxic effects.

**Key words:** medgerm, medium-molecular peptides, hepatitis, endogenous intoxication syndrome.



## Вступ

Ендогенна інтоксикація є типовим системним патологічним процесом, схильним до прогресування. Вона, як правило, супроводжує основне захворювання і може виникати внаслідок поєднання багатьох чинників. До деяких з них належать: зміщення обміну речовин в сторону катаболізму і накопичення в організмі великої кількості вторинних метаболітів; посилення утворення продуктів тканинного розпаду з подальшою їх резорбцією; зменшення функціональної активності систем природної детоксикації; утруднене виведення і затримка тканинних екскретів, порушення процесів елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму та ін. [1; 2].

Рівень ендогенної інтоксикації є одним з важливих критеріїв тяжкості стану хворих. Вважаю, що значну роль у виникненні місцевих патологічних ефектів ендогенної інтоксикації відіграють білкові токсини — середньомолекулярні пептиди (СМП). До них зараховують ендогенні компоненти, молекулярна маса яких становить 500–2000 дальтон (Д), що утворюються, як правило, у процесі протеолізу в ушкоджених тканинах, а також у самій плазмі при виході в кров протеолітичних ферментів.

Хімічний склад СМП дуже неоднорідний і об'єднує гетерогенну групу речовин. Важливу роль у розвитку ендотоксемії відіграє й активація процесів вільнорадикального окиснення, що також призводить до накопичення токсичних речовин — ендотоксинів. Підвищення в сироватці крові вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також збільшення активності ферментів детоксикації активних форм кисню є неспецифічними ознаками ендотоксикозу. Показано, що продукти метаболізму ліпідів (альдегіди, діальдегіди, епоксиди) шкідливо впливають

на різні структури клітини, а саме білки, нуклеїнові кислоти та інші субстрати. Перекисне ушкодження білкових речовин призводить до їх деградації та утворення токсичних фрагментів, у тому числі СМП.

Істотна особливість СМП полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення СМП є не тільки маркером ендоінтоксикації, у подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набувають значення вторинних токсинів, впливають на життєдіяльність усіх систем і органів. Багато СМП пригнічують процеси біосинтезу білка, мають нейротоксичну активність, здатні пригнічувати активність деяких ферментів, роз'єднують процеси окиснення і фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу аденілових нуклеотидів, змінюють транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунодепресії. Також СМП здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції.

Визначення цих речовин має суттєве значення при запаленнях і токсикозах різного походження. Таким чином, сьогодні інтоксикацію організму розглядають як один з найбільш важливих критеріїв, що визначають тяжкість стану людини і тварин.

Як приклад наведемо патологію печінки. Відомо, що як при гострих, так і хронічних гепатитах різної етіології відбуваються значні патологічні зрушення в системі антиоксидантного захисту організму [3]. Це потребує особливих підходів до їх патогенетичної терапії. Нині в гепатології інтенсивно розробляються ефективні лікарські засоби — гепатопротектори, провідними властивостями яких, безумовно, є попередження або усунення однієї з провідних ланок механізму

ураження печінки — дестабілізації морфофункціонального стану мембран гепатоцитів.

Незважаючи на досить великий арсенал гепатопротекторів, розробка нових препаратів залишається актуальною проблемою гепатофармакології [4]. Виходячи з викладеного, дослідження фармакологічних властивостей германій-органічних сполук набуває особливої актуальності [5]. Проведені в нашій лабораторії доклінічні та клінічні випробування комплексних германійвмісних сполук виявили їх високу гепато-, нейро-, кардиопротекторну й антигіпоксичну дію [6; 7]. Особливий інтерес у цьому ряду становлять комплексні сполуки германію з різними біолігандами, серед яких особливу увагу привертає оксіетилідендифосфонова кислота. Вона має низьку токсичність, високу біологічну активність, її похідні досить широко застосовують у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо. З цієї причини цілеспрямованим синтезом був створений новий клас біологічно активних речовин — оксіетилідендифосфонатогерманати. Як одну з перспективних речовин такого ряду розглянемо комплексну сполуку германію та оксіетилідендифосфонової кислоти з есенціальним мікроелементом міддю — купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат (лабораторний шифр — медгерм).

Інтерес до міді зумовлений тим, що вона відіграє значну роль у підтримці морфофункціональної стабільності мієлінових оболонки нервів, кровоносних судин, легеневої альвеол тощо. Крім того, мідь впливає на вуглеводний обмін, процеси кровотворення, сприяє засвоєнню заліза, входить до складу багатьох важливих ферментів, таких як Cu/Zn-супероксиддисмутаза (Cu/Zn-





СОД), цитохромоксидази, тирозинази, аскорбінази та ін., має протизапальні й імунотонічні властивості [8]. У метаболізмі міді велику роль відіграє печінка, де синтезується білок, що містить мідь, — церулоплазмін, який має різноманітні біологічні властивості [9].

**Мета** дослідження — вивчити антитоксичну активність германійорганічної біологічно активної речовини (медгерм) при експериментальному гепатиті.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на щурах-самцях масою тіла 180–220 г, отриманих з віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому і водному раціоні. Досліди проводилися відповідно до вимог good laboratory practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [10], загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, прийнятих І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Гострий токсичний гепатит у щурів викликали внутрішньоочеревинним (в/о) введенням D-галактозаміну з розрахунку 400 мг/кг у вигляді 20 % водного розчину (напівлетальна доза) [10].

Експериментальні тварини були розподілені на чотири групи: перша група (n=10) — інтактні тварини, яким в/о вводили протягом усього часу спостереження 0,9 % розчин натрію хлориду (контрольна група); друга група (n=40) — тварини, які отримували тільки D-галактозамін; третя група (n=40) — щури, яким в/о вводили медгерм дозою 0,4 мг/кг протягом 7 діб до введення і 7 діб після введення D-галак-

тозаміну. Четверта група (n=40) — це щури, яким у такому ж режимі в/о вводили препарат порівняння Есенціале® Н («Авентіс Фарма Дойчланд ГмБХ», «Гей. Наттерман енд Сайі ГмБХ», Німеччина) дозою 5 мг/кг.

Дозу медгерму і схему його введення було визначено на початковому етапі. У результаті встановлено, що найбільш ефективним виявилось профілактично-лікувальне (за 7 діб до і протягом 7 діб після застосування гепатотоксиканту) застосування медгерму дозою 1/160 ЛД<sub>50</sub> (0,4 мг/кг), оскільки при цьому виживаність тварин сягала 100 %.

Дослідження СМП проводили на першу, третю і сьому добу після введення гепатотоксинів у сироватці крові та супернатанті гомогенату тканини печінки. Середньомолекулярні пептиди визначали за методом Н. І. Габріелян [11]. Суть методу полягає в тому, що під дією трихлороцтової кислоти відбувається осадження великомолекулярних білків, які випадають в осад, а надосадова рідина містить речовини низької та середньої молекулярних мас, які реєструються при довжині хвилі 254 (Д254) і 280 (Д280) нм.

Показник Д254 розглядається як інтегральний критерій вмісту УФ-поглинаючих речовин низької та середньої молекулярної маси від 500 до 5000 Д, до яких, крім пептидів, належать близько 200 сполук нормального й аномального метаболізму. Крім того, Д254 — це СМП, зумовлені накопиченням проміжних продуктів інтенсивного протеолізу — токсична фракція, а Д280 — це СМП, зумовлені накопиченням біологічно активних речовин — катаболічна фракція ендотоксинів [12]. Результати вимірювань виражалися в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.). При визначенні СМП у гомогенаті тканини печінки враховували масу тканини печін-

ки та ступінь розведення, а вміст виражали в ум. од./г<sub>тк</sub>. Вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-26. Статистичну обробку отриманих даних проводили, використовуючи програму Microsoft Excel, методом обчислення середнього арифметичного і рівня його статистичної значущості за критерієм достовірності Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

На першу добу гострого гепатиту у тварин усіх дослідних груп встановлено значне підвищення вмісту СМП Д254- і Д280-фракцій як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканини печінки (табл. 1, 2).

Найбільше підвищення вмісту СМП Д254-фракції на першу добу гострого галактозамінового гепатиту виявлено у щурів, які не отримували лікування. Вміст пептидів цієї Д254-фракції у сироватці крові нелікованих щурів був в 4,8 рази вищим, ніж у контрольній групі, а в гомогенаті тканини печінки — у 5,4 рази. У цей проміжок часу вміст СМП Д280-фракції також підвищувався — у сироватці крові та гомогенаті печінки більш ніж у 5 та 4 рази відповідно. Ці дані достовірно відрізнялися як від контролю, так і від аналогічних показників у тварин, що одержували медгерм і есенціале (p<0,05) (рис. 1, 2; див. табл. 1, 2).

У тварин, які не одержували лікування, як у сироватці крові, так і у гомогенаті печінки вміст СМП Д254-фракції був значно більшим, ніж у щурів, що отримували медгерм (у 2,4 і в 1,7 рази відповідно). Вміст СМП Д280-фракції у цій же групі тварин збільшувався в сироватці крові утричі, а в гомогенаті — на 70,0 %. Вміст СМП у щурів, які не одержували лікування, достовірно (p<0,05) відрізнявся від аналогічних показників у тварин, які одержували медгерм (див. табл. 1, 2).



Таблиця 1

**Показники ендогенної інтоксикації в сироватці крові при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування, ум. од., М±m**

Група тварин	Доба спостереження		
	перша	третя	сьома
Д254-фракція			
Контрольна група	0,260±0,013	0,260±0,013	0,260±0,013
Друга група (гепатит)	1,243±0,062 p <sub>1</sub> <0,05	0,756±0,038 p <sub>1</sub> <0,05	0,421±0,021 p <sub>1</sub> <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,512±0,026 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,369±0,018 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,248±0,017 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	0,627±0,029 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,498±0,023 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,463±0,022 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Д280-фракція			
Контрольна група	0,300±0,015	0,300±0,015	0,300±0,015
Друга група (гепатит)	1,876±0,103 p <sub>1</sub> <0,05	1,443±0,079 p <sub>1</sub> <0,05	0,894±0,049 p <sub>1</sub> <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,464±0,016 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,311±0,011 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,231±0,008 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	0,570±0,029 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,451±0,023 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,335±0,017 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Примітка. У табл. 1, 2 достовірність відмінностей порівняно: p<sub>1</sub> — з контрольною групою; p<sub>2</sub> — з групою тварин, які не лікувалися; p<sub>3</sub> — з групою тварин, які одержували медгерм.

Таблиця 2

**Показники ендогенної інтоксикації у тканині печінки при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування, ум. од./г<sub>тк</sub>, М±m**

Група тварин	Доба спостереження		
	перша	третя	сьома
Д254-фракція			
Контрольна група	0,432±0,021	0,432±0,021	0,432±0,021
Друга група (гепатит)	2,343±0,117 p <sub>1</sub> <0,05	2,118±0,106 p <sub>1</sub> <0,05	1,753±0,088 p <sub>1</sub> <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	1,378±0,069 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	1,246±0,062 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,443±0,022 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	1,913±0,090 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,315±0,062 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,582±0,027 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Д280-фракція			
Контрольна група	0,300±0,015	0,300±0,015	0,300±0,015
Друга група (гепатит)	1,544±0,085 p <sub>1</sub> <0,05	1,050±0,058 p <sub>1</sub> <0,05	1,518±0,083 p <sub>1</sub> <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,909±0,032 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,618±0,022 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,305±0,011 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	1,516±0,076 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,956±0,048 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,762±0,038 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Відповідно до контролю у тварин, які отримували медгерм, як у сироватці крові, так і у гомогенаті печінки вміст СМП Д254-фракції також підвищувався, однак значно меншою мірою, ніж у нелікованих тварин (в 1,9 і 3,9 разу відповідно). На тлі застосування медгерму вміст СМП Д280-фракції, порівняно з контролем, також був більшим у сироватці крові та в гомогенаті печінки (на 62,7 % і удвічі відповідно), але ці зміни були менш виражені, ніж у щурів другої групи. Вміст СМП достовірно (p<0,05) відрізнявся від показників у щурів контрольної групи, у тварин, які не одержували лікування, і у щурів, що одержували есенціале (див. табл. 1, 2).

У тварин, що одержували есенціале, порівняно з контролем, на першу добу гострого гепатиту виявлено значне зростання вмісту СМП Д254-фракції (у сироватці крові в 2,4 і у гомогенаті в 4,32 разу). Вміст СМП Д280-фракції у тварин, що одержували есенціале, щодо контролю був більшим і в сироватці крові, і в гомогенаті печінки (на 100,0 % і у 4 рази). Такі зміни були значно меншими, ніж у нелікованих тварин, однак значно більшими, ніж у тварин, які одержували медгерм (див. табл. 1, 2 і рис. 1, 2).

Дані, наведені у табл. 1 та 2 і на рис. 1 та 2, характеризують динаміку показників, що вивчались протягом семи діб. У тварин усіх дослідних груп зміни вмісту СМП різних фракцій у сироватці крові та гомогенаті печінки були позитивними.

Вміст СМП Д254-фракції у сироватці крові щурів, які не одержували лікування, хоча і зменшувався, однак до сьомої доби включно був достовірно підвищеним, порівняно з контролем на 61,9 %. Схожа картина спостерігалася і у щурів, які одержували есенціале (вміст був підвищений на 78,2 %). Водночас вміст СМП Д254-фракції



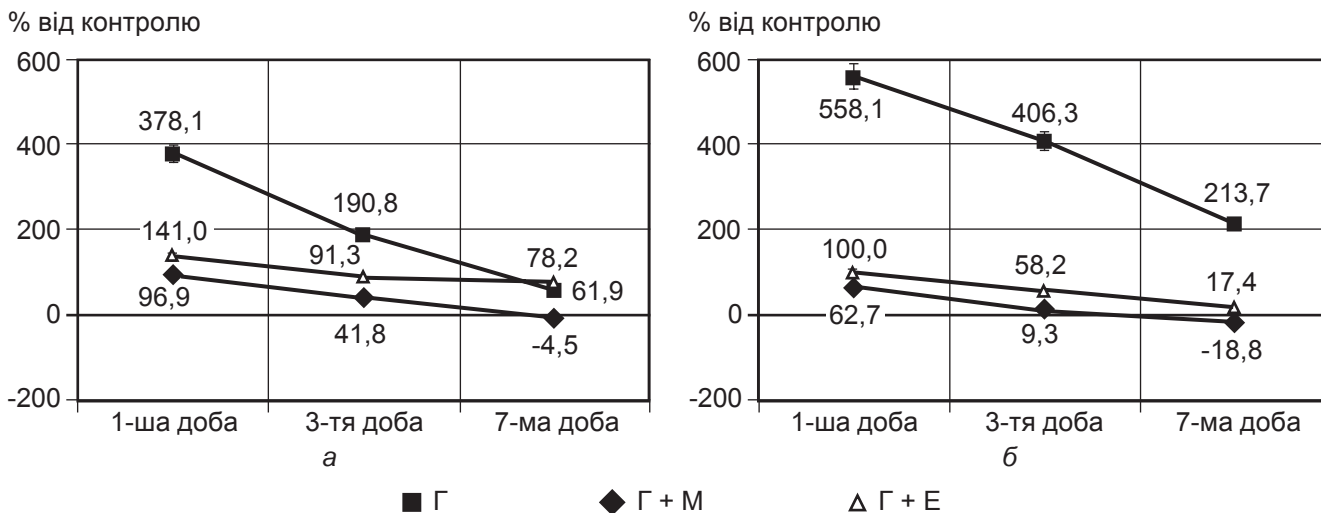


Рис. 1. Спрямованість зміни вмісту середньомолекулярних пептидів у сироватці крові при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування. На рис. 1, 2: а — середньомолекулярні пептиди Д254-фракції; б — середньомолекулярні пептиди Д280-фракції; Г — нелікований гепатит; Г + М — гепатит на тлі медгерму; Г + Е — гепатит на тлі есенціале

у сироватці крові щурів, які одержували медгерм, на сьому добу не мав достовірних відмінностей від контролю. На сьому добу спостереження, порівняно зі щурами, які одержували медгерм, у нелікованих тварин і у тварин, які одержували есенціале, вміст СМП Д254-фракції у сироватці крові залишався достовірно вищим (у 1,7 і у 1,9 разу відповідно) порівняно з контролем.

Вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові щурів, що не одержували лікування, до сьомої доби включно був досто-

вірно вищим, порівняно з контролем у 2,1 разу. Схожа картина спостерігалася і у щурів, яким вводили есенціале (вміст залишався підвищеним на 17,4 % при  $p < 0,05$ ). Водночас вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові щурів, які одержували медгерм, уже на третю добу спостереження не відрізнявся від контролю. Проте на сьому добу спостереження у нелікованих тварин вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові залишався у 3,9 разу вищим, а у тварин, що одержували есенціале, у 1,5 рази

вищим порівняно з тваринами, що одержували медгерм (див. табл. 1).

Вміст СМП Д254-фракції у гомогенаті печінки нелікованих щурів і тварин, що одержували есенціале, до сьомої доби включно був достовірно вищим, ніж у контролі (утричі і на 34,6 %). Тим же часом вміст пептидів цієї фракції у гомогенаті печінки щурів, які одержували медгерм, на сьому добу не мав достовірних відмінностей від контролю. У гомогенаті печінки нелікованих щурів і таких, що одержували есен-

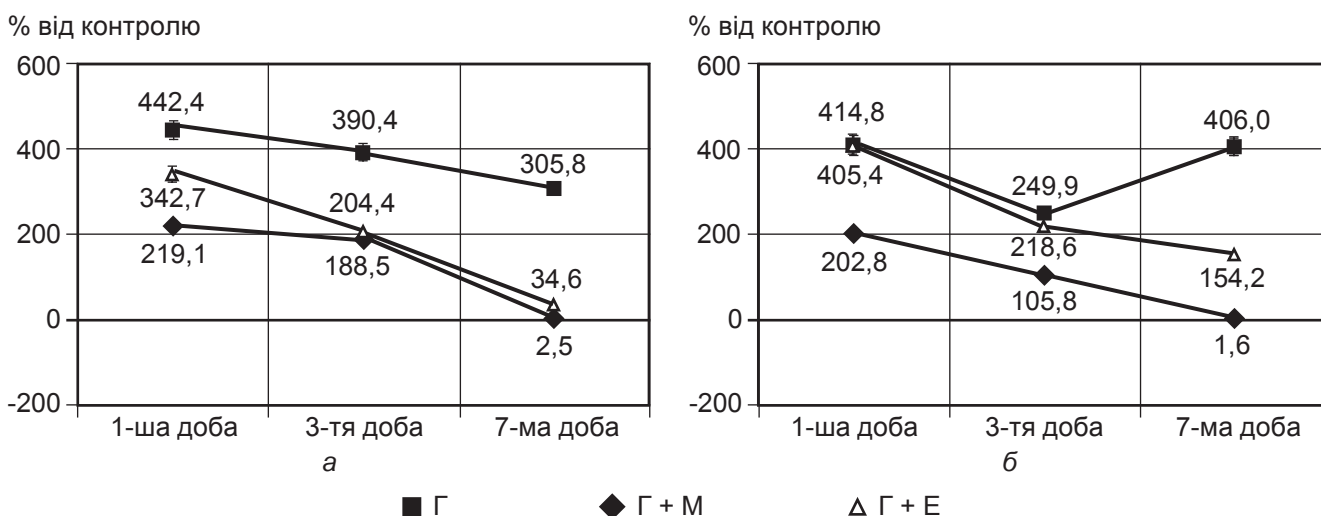


Рис. 2. Спрямованість зміни вмісту середньомолекулярних пептидів у гомогенаті тканини печінки при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування



ціалі, вміст СМП Д254-фракції був вищим у 3,9 і 1,3 рази відповідно (див. табл. 2, рис. 2, а).

Динаміка вмісту СМП Д280-фракції у гомогенаті печінки щурів з нелікованим токсичним гепатитом була неоднозначною. Якщо на третю добу спостерігалось значне зменшення їх вмісту майже в 1,5 рази, то на сьому добу їх вміст знову зростав і був достовірно вищим, порівняно з контролем у 4 рази ( $p < 0,05$ ). У щурів, які отримували есенціалі, вміст СМП Д280-фракції в гомогенаті печінки, порівняно з контролем, був підвищеним у 1,5 рази, проте у щурів, яким вводили медгерм, вміст СМП Д280-фракції на сьому добу спостереження не відрізнявся від контролю (див. табл. 2, рис. 2, б). У цей проміжок часу, порівняно зі щурами, що одержували медгерм, у нелікованих тварин і таких, що одержували есенціалі, вміст СМП Д280-фракції був вищим у 4,9 і 2,5 рази відповідно (див. табл. 2).

Результати даного дослідження дозволяють стверджувати, що при гострому токсичному галактозаміновому гепатиті розвивається виражений синдром ендогенної інтоксикації. Це підтверджується тим, що у всіх тварин, які отримували гепатотоксин, уже на першу добу спостереження значно зростав вміст СМП різних фракцій як у сироватці крові, так і у гомогенаті тканини печінки. Формування системного ендотоксикозу певною мірою підтверджується нашими попередніми дослідженнями, у яких показано, що і в сироватці крові, і в гомогенаті тканини печінки відбуваються значні патологічні зміни показників, які характеризують функціональний стан печінки. Так, встановлено, що при галактозаміновому гепатиті значно порушується активність як ферментів цитолізу (аланіламініотрансфераза й аспартатамініотрансфераза), так і ферментів холестази (гамма-глутамілтрансфераза і

лужна фосфатаза) [13]. Крім того, у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації виникають значні порушення неферментативної та ферментативної ланок антиоксидантного захисту організму [14]. Зміни функціонального стану антиоксидантної системи захисту однозначно призводять до появи, а потім і накопичення СМП. Все це, у свою чергу, обтяжує перебіг гепатиту.

Застосування на тлі гострого гепатиту медгерму дозою 0,4 мг/кг з лікувально-профілактичною метою приводило до суттєвої нормалізації вмісту середньомолекулярної фракції пептидів, а отже, до послаблення синдрому ендогенної інтоксикації не тільки порівняно з нелікованими щурами, а й з тваринами, яким вводили есенціалі. Таким чином, вміст СМП у сироватці крові та гомогенаті тканини печінки щурів при гепатиті є критерієм оцінки його перебігу й ефективності фармакотерапії. Подальше спостереження за тваринами дозволило встановити, що на сьому добу гепатиту тільки у щурів, які отримували медгерм, вміст СМП різних фракцій як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканини печінки повертався до показників контролю. У нелікованих тварин і тварин, яким вводили есенціалі, спостерігалось деяке зниження вмісту пептидів, проте показники були далекими від контролю.

Таким чином, було доведено, що медгерм надає значної гепатозахисної дії. Застосування медгерму на тлі гострого токсичного гепатиту значно збільшувало резистентність щурів до гепатотоксину і суттєво зменшувало прояви гострого токсичного гепатиту.

### Висновки

Отримані результати дозволяють розглядати медгерм як високоактивну гепатопротективну біологічно активну речо-

вину, яка водночас викликає антитоксичні ефекти.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бількевич Н. А. Деякі маркери ендогенної інтоксикації при негоспітальній пневмонії: значення для клінічного застосування / Н. А. Бількевич // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 57–62.
2. Виткина Т. И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите / Т. И. Виткина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – № 56. – С. 70–72.
3. Павелкина В. Ф. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксоло и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах / В. Ф. Павелкина, Н. П. Амплеева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 12. – С. 17–21.
4. Гепатопротекторні властивості нової комплексної сполуки германію з купрумом (медгерму) при експериментальному токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, А. І. Даниленко // Дослідження біології та медицини. – 2011. – № 2. – С. 64–69.
5. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович [и др.]. – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с.
6. Годован В. В. Вплив нових БАР – похідних дифосфонату германію – на серцевий ритм та артеріальний тиск *in vivo* / В. В. Годован // Буковинський медичний вісник. – 2005. – № 4. – С. 89–92.
7. Годован В. В. Дифосфонат германія с нікотинової кислотою в корекції галактозамінових пошкоджених мембран / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // IV читання ім. В. В. Подви́соцького : наук. конф. Одеса, 26–27 трав. 2005 р. – Одеса, 2005. – С. 31–32.
8. Клинико-экспериментальное применение супероксиддисмутазы в медицине / А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, И. В. Чурилова [и др.] – Х. : Изд-во НФау ; Золотые страницы, 2004. – 288 с.
9. Ващенко В. И. Церулоплазмин — от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, вып. 3. – С. 1254–1269.
10. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.
11. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред.





Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер. – 2003. – С. 183–186.

12. Налетов А. В. Биохимические маркеры синдрома эндогенной интоксикации при эрозивно-язвенных заболеваниях двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Налетов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 41–44.

13. Тимчишин О. Л. Вплив медгерму на функціональний стан печінки при гострому токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2. – С. 66–73.

14. Тимчишин О. Л. Гепатопротективна активність нового германійорганічного біологічно активного речовини (медгерм) при експериментальному гепатиті / О. Л. Тимчишин // Казанський медичинський журнал. – 2013. – № 5. – С. 628–632.

#### REFERENCES

1. Bil'kevich N. A. Some markers of endogenous intoxication in community acquired pneumonia: importance for clinical use. *Tuberkul'oz, legenevi khvoroby, VII-infektsiya* 2013; 1: 57-62.

2. Vitkina T. I. Average molecules in assessing the level of endogenous intoxication in chronic non-obstructive bronchitis. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2014;56: 70-72.

3. Pavelkina V.F., Ampleeva N.P. Comparative efficacy of hepatotropic activity of remaxol and Essential H in chronic viral hepatitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2014; 77(12): 17-21.

4. Timchishin O.L., Kresyun V.J., Godovan V.V., Danilenko A.I. Hepatoprotecting authorities of the new complex agent of Germanium with kuprum (medgerm) with experimental toxic hepatitis. *Dosyagnennya biologii ta medytyny* 2011; 2: 64-69.

5. Lukevits E.Ya., Gar T.K., Ignatovich L.M. *Biologicheskaya aktivnost' soedineniy germaniya* [The biological activity of compounds of germanium] Riga, Zinatne., 1990. 191 p

6. Godovan V. V. The impact of the new BAR — derivatives of germanium diphosphonate — on heart rate and blood pressure *in vivo*. *Bukovyns'kyi medichnyi visnyk* 2005; 4: 89-92.

7. Godovan V.V., Kresyun N.V. Diphosphonate germanium with nicotinic acid in the correction of galactosamine membrane damage. *IV chitannya im. V. V. Podvisots'kogo: nauk. konf. Odesa*: 2005, p 31-32.

8. Stefanov A.V., Derimedved' L.V., Churilova I.V. et al. *Kliniko-eksperimental'noe primeneniye superoksiddismutazy v meditsine* [Clinical and experimental application of superoxide dismutase in medicine] Zoloty stranitsy, 2004. 288 p.

9. Vashchenko V. I., Vashchenko T.N. Ceruloplasmin — from the metabolite to the drug. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2006; 6(3): 1254-1269.

10. Stefanov A.V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of medicinal products] Kiev, Avicena, 2002. 567 p.

11. Danilova L.A. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Handbook on laboratory methods research]. SPb, Piter., 2003, p. 183-186.

12. Naleto A.V. Biochemical markers of the syndrome of endogenous intoxication in erosive and ulcerative diseases of the duodenum in children *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 3: 41-44.

13. Timchishin O.L. Kresyun V.Y., Godovan V. V. Impact of medgerm on the functional state of the liver in acute toxic hepatitis. *Integrativna antropologiya* 2011; 2: 66-73.

14. Tymchishin O.L. Hepatoprotective activity of a new germanium-organic biologically active substance (medgerm) in experimental hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 5: 628-632.

Надійшла 19.04.2017

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

УДК 616.092.9

В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська

## ВПЛИВ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНОГО ПОХІДНОГО НА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.092.9

В. В. Бабиенко, И. В. Сахарова, В. Ю. Левковская

### ВЛИЯНИЕ АМИНОМЕТИЛИЗОНОНИЛФЕНОЛА И ЕГО ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Оценивали влияние аминометилизононилфенола (АМИНФ) и его оксиэтилированных производных с числом оксиэтильных групп 4 в дозах 1/10 и 1/100 LD<sub>50</sub> на содержание аскорбиновой кислоты, гаптоглобина и активность каталазы в сравнении с уровнем малонового диальдегида. Доказано, что исследуемые химические вещества в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> вызывают снижение в печени крыс содержания аскорбиновой кислоты, начиная с 20-х суток приема. В дозе 1/100 LD<sub>50</sub> вещества способствовали повышению содержания аскорбиновой кислоты в течение 30 сут. приема. Обнаружено, что АМИНФ и его оксиэтилированные производные способствуют посте-



пенному истощению антиокислительной системы в организме крыс (наиболее быстро в случае дозы 1/10 LD<sub>50</sub>) на фоне постепенного накопления продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида.

**Ключевые слова:** химические вещества, индукторы окисления липидов клеточных мембран, аминометилизононилфенол, крысы.

UDC 616.092.9

V. V. Babiyenko, I. V. Sakharova, V. Yu. Levkovska

## INFLUENCE OF AMINOMETHYLIZONONILFENOL AND ITS HYDROXYETHYL DERIVATIVES ON ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** The main thing in the system of preventive measures directed to removal of harmful consequences of chemistries of national economy is an observance of acceptable levels of chemicals influence. In realization of this problem the leading role is played by the complex of toxicological-hygienic researches by a few stages, one of which is revealing of features of the toxic impact on an organism.

**Methods.** The clean standards of AMINF are in-process used chemically and its derivative AMINF<sub>4</sub>. Level of ascorbic acid in the liver of rats was determined by the Tilman method. Activity of katalase in blood was estimated by spectrophotometer at 230 nm after the decline of peroxigen in an incubation environment. The level of malonic dialdehyde in the serum of blood was estimated colorimetrically by realization of reaction between MDA and thiobarbituric acid with formation of the painted thremetin complex with a maximum of absorption at 532 nm.

**Results.** Results testified to some increase ( $p < 0.05$ ) when compared to control of content of ascorbic acid in the liver of rats at the 10 and 20th day of actions of substances in a dose 1/10 LD<sub>50</sub>, while at the 30th day — decline ( $p < 0.05$ ). Dynamics of changes of content of this index at peroral introduction to the experimental rats of AMINF and MINF<sub>4</sub> in a dose 1/100 LD<sub>50</sub> was another there an increase ( $p < 0.05$ ) of level in all terms of supervision, most pronounced — at the 20th day.

**Conclusions.** It is well-proven that the probed chemical substances in a dose 1/10 Ld50 cause a decline of ascorbic acid level in the liver of rats, since the 20th day of administration, which testifies from one side about the decline of its synthesis, and from the other — about exhaustion of its participating in the antioxidant system of organism. The dose 1/100 Ld50 of substance caused increase of ascorbic acid level during 30 days of administration, which represents strengthening of its synthesis for rats and forming protective reaction to xenobiotics administration.

**Key words:** chemical substances, inductors of cellular membranes lipids oxidization, aminomethylizononilfenol, rats.

### Вступ

Підвищення масштабів синтезу хімічних речовин та негативні наслідки їх широкого використання є причиною змін важливих параметрів функціонування живих систем, що змушує науковців шукати підходи до комплексного вивчення їх токсичної дії на організм [1; 2]. Для оцінки стійкості організму до негативного впливу хімічних речовин інформативною є оцінка активності антиокиснювальної системи, що блокує утворення високореакційних вільних радикалів — індукторів окиснення ліпідів клітинних мембран [3]. Сьогодні розповсюдженими забруднювачами водних об'єктів довкілля, у тому числі й джерел водопостачання населення, є хімічні речовини торговельної марки «Неонол», синтезовані конденсацією ізонаїлфенолу з тетраметилпропілентріаміном (реак-

ція Манніха), — амінометилізононілфенол (АМІНФ) та його оксіетильоване похідне з числом оксіетильних груп 4 (АМІНФ<sub>4</sub>). За хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями дані речовини, з одного боку, є фенольними основами Манніха, а з другого — іоногенними нітрогенвмісними поверхнево-активними речовинами. Для АМІНФ та його оксіетильованих похідних відсутня повна інформація щодо ступеня їх впливу на здоров'я населення. Головним у системі попереджувальних заходів, спрямованих на виключення шкідливих наслідків хімізації народного господарства, є дотримання допустимих рівнів впливу хімічних речовин. У реалізації останнього провідну роль відіграють комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження, об'єднані у кілька етапів, одним з яких є виявлення особливостей токсичної дії на організм.

**Метою** даного дослідження було оцінити вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованого похідного з числом оксіетильних груп 4 у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> на вміст аскорбінової кислоти, гаптоглобіну та активність каталази порівняно з рівнем малонового діальдегіду (МДА).

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використано хімічно чисті зразки АМІНФ та його похідного АМІНФ<sub>4</sub>. Для експериментів відібрано статевозрілих щурів-самців популяції Wistar масою 200–220 г, яким перорально вводили речовини щодня однократно протягом 30 діб дозами 1/10 та 1/100 LD<sub>50</sub>. Середньолетальні дози (LD<sub>50</sub>) дорівнювали для АМІНФ 0,52 г/кг; АМІНФ<sub>4</sub> — 1,04 г/кг маси. Інтактним щурам вводили відповідну кількість питної води. Динаміку змін показників



оцінювали на 10, 20, 30-ту добу після введення речовин. У кожній групі було по 6 тварин.

Вміст аскорбінової кислоти (АК) у гомогенаті печінки щурів визначали методом Тільманса, що ґрунтується на окисно-відновлюваній реакції між аскорбіновою кислотою та індикатором — 2,6-дихлорфеноліндофенолом [4]. Рівень гаптоглобіну в сироватці крові визначали фотоелектроколориметричним методом при 540 нм, використовуючи риванол для осадження комплексу гемоглобін-гаптоглобін [5]. Активність каталази у крові оцінювали спектрофотометрично при 230 нм за зниженням перекису водню в інкубаційному середовищі [6]. Рівень МДА у сироватці крові оцінювали колориметричним методом шляхом проведення реакції між МДА і тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм [7]. При статистичному опрацюванні одержаних результатів у вибірках з нормальним розподілом застосовували параметричні характеристики — середнє значення показника (M) та стандартну помилку (m). Порівняння вибірок між собою проводили за критерієм Стьюдента, приймаючи

за критичний рівень значущості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати свідчили про деяке підвищення ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з контролем вмісту АК у печінці щурів на 10-ту та 20-ту добу дії речовин дозою 1/10 LD<sub>50</sub>, тимчасом як на 30-ту добу спостерігали зниження ( $p < 0,05$ ). Динаміка змін вмісту цього показника при пероральному введенні піддослідним щурам АМІНФ та АМІНФ<sub>4</sub> дозою 1/100 LD<sub>50</sub> була інакшою — підвищення ( $p < 0,05$ ) рівня в усі терміни спостереження, найбільш виражено — на 20-ту добу (табл. 1).

Спостережуване підвищення вмісту АК у печінці щурів можна пов'язати з посиленням його біосинтезу та трактувати як захисно-притосувальну реакцію організму на надходження чужорідних хімічних речовин. Доведена суттєва антиокиснювальна роль АК. Так, АК як донор електронів може віддавати їх вільним радикалам, знижуючи тим самим реакційну здатність останніх, а з другого боку, у гетерогенних системах може виводити радикали з легко окиснювальної ліпідної фази до водної [8; 9]. Крім того, АК може збільшувати ендogenous антиокисню-

вальний захист завдяки, наприклад, відновленню альфа-токоферольного радикала, сприяючи тим самим поверненню альфа-токоферолу антиокиснювальних властивостей [10]. Зниження вмісту АК у печінці щурів на 30-ту добу дії речовин дозою 1/10 LD<sub>50</sub> відображає, з одного боку, зниження її синтезу, а з другого — зрив антиокиснювальних ресурсів у організмі тварин на фоні розгортання окиснювального стресу. У разі дії речовин дозою 1/100 LD<sub>50</sub> такі події, ймовірно, будуть розвиватися пізніше.

На 10-ту добу затравлення щурів АМІНФ та АМІНФ<sub>4</sub> дозою 1/10 LD<sub>50</sub> спостерігалось при порівнянні з інтактними тваринами підвищення ( $p < 0,05$ ) у сироватці крові вмісту гаптоглобіну зі зниженням ( $p < 0,05$ ) на 20-ту та 30-ту добу (див. табл. 1). У разі затравлення щурів хімічними речовинами дозою 1/100 LD<sub>50</sub> рівень гаптоглобіну був підвищеним ( $p < 0,05$ ) протягом 20 діб, тимчасом як на 30-ту добу фіксувалось його зниження ( $p < 0,05$ ). Ураховуючи, що білок гаптоглобін синтезується у печінці, його зниження у сироватці крові може свідчити про дисфункцію цього органа. Характерною особливістю гаптоглобіну є здатність утворювати комп-

Таблиця 1

### Вплив амінометилізононілфенолу та його оксєтильованих похідних на вміст аскорбінової кислоти у печінці та гаптоглобіну у сироватці крові щурів, n=6, M±m

Група щурів	Аскорбінова кислота, мг %			Гаптоглобін, г/л		
	10-та доба	20-та доба	30-та доба	10-та доба	20-та доба	30-та доба
АМІНФ, 1/10 LD <sub>50</sub>	33,90±1,21 $p < 0,05$	25,60±1,17 $p < 0,05$	9,33±0,81 $p < 0,05$	2,36±0,15 $p < 0,05$	1,08±0,11 $p < 0,05$	0,97±0,12 $p < 0,05$
АМІНФ, 1/100 LD <sub>50</sub>	35,50±1,31 $p < 0,05$	45,70±1,67 $p < 0,05$	33,20±1,33 $p < 0,05$	2,98±0,16 $p < 0,05$	2,15±0,08 $p < 0,05$	1,12±0,09 $p < 0,05$
АМІНФ <sub>4</sub> , 1/10 LD <sub>50</sub>	34,10±1,01 $p < 0,05$	27,40±2,63 $p < 0,05$	10,10±0,99 $p < 0,05$	2,47±0,10 $p < 0,05$	0,86±0,12 $p < 0,05$	0,90±0,11 $p < 0,05$
АМІНФ <sub>4</sub> , 1/100 LD <sub>50</sub>	35,30±1,29 $p < 0,05$	46,70±1,41 $p < 0,05$	31,40±2,56 $p < 0,05$	3,45±0,17 $p < 0,05$	2,50±0,11 $p < 0,05$	1,22±0,11 $p < 0,05$
Контроль	18,10±2,19	19,90±2,28	17,10±2,80	1,80±0,12	1,62±0,10	1,71±0,08

Примітка. У табл. 1, 2: p — вірогідність відмінностей з інтактними тваринами.



**Вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних на активність каталази та вміст малонового діальдегіду у крові щурів, n=6, M±m**

Група щурів	Каталаза крові, мкМ/(хв·г гемоглобіну)			Малоновий діальдегід, мкМ/л		
	10-та доба	20-та доба	30-та доба	10-та доба	20-та доба	30-та доба
АМІНФ, 1/10 LD <sub>50</sub>	584,0±19,8 p<0,05	359,3±10,5 p<0,05	305,00±8,94 p<0,05	1,31±0,04 p<0,05	2,02±0,06 p<0,05	2,90±0,09 p<0,05
АМІНФ, 1/100 LD <sub>50</sub>	552,7±10,6 p<0,05	533,70±6,40 p<0,05	394,30±7,37 p<0,05	1,15±0,03 p<0,05	1,42±0,09 p<0,05	1,65±0,08 p<0,05
АМІНФ <sub>4</sub> , 1/10 LD <sub>50</sub>	603,2±14,3 p<0,05	326,80±9,23 p<0,05	296,2±10,1 p<0,05	1,37±0,05 p<0,05	2,36±0,17 p<0,05	3,00±0,08 p<0,05
АМІНФ <sub>4</sub> , 1/100 LD <sub>50</sub>	523,00±4,54 p<0,05	537,20±6,98 p<0,05	418,50±4,90 p<0,05	1,11±0,05 p<0,05	1,52±0,08 p<0,05	2,14±0,05 p<0,05
Контроль	459,30±2,19	436,7±16,1	471,5±11,2	1,05±0,05	1,10±0,06	0,94±0,14

лекс з гемоглобіном, що має виражену антиокиснювальну активність [11]. З другого боку, гаптоглобін розглядається як білок гострої фази [12], концентрація якого може збільшуватися у відповідь, зокрема, на тканинне ушкодження печінки, що чітко реєструвалося попередніми електронно-мікроскопічними дослідженнями цього органа у щурів, затравлених АМІНФ та його оксіетильованими похідними.

Перша лінія захисту організму від вільних радикалів і токсичних продуктів їх метаболізму включає до себе фермент каталазу. Виявлено, що АМІНФ та АМІНФ<sub>4</sub> дозою 1/10 LD<sub>50</sub> на 10-ту добу перорального надходження до організму щурів викликають підвищення (p<0,05) активності ферменту у крові порівняно з інтактними тваринами, а у наступні терміни спостереження — зниження (p<0,05). Затравлення щурів АМІНФ та АМІНФ<sub>4</sub> дозою 1/100 LD<sub>50</sub> супроводжувалося підвищенням (p<0,05) активності каталази крові протягом 20 діб з подальшим поступовим зниженням (табл. 2).

Виявлені зміни активності антиокиснювальної системи у щурів при введенні досліджуваних хімічних речовин чітко свідчать про її поступове виснаження завдяки можливого

розгортання вільнорадикальних процесів та їх неспецифічної ланки — перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Підтвердженням цього стали результати щодо вмісту у сироватці крові експериментальних тварин продукту ПОЛ — МДА (табл. 2). Протягом усіх термінів спостереження АМІНФ та АМІНФ<sub>4</sub> сприяли при порівнянні з контролем його поступовому підвищенню (p<0,05), особливо при дозі 1/10 LD<sub>50</sub>.

### Висновки

1. Досліджувані хімічні речовини дозою 1/10 LD<sub>50</sub> викликають зниження у печінці щурів вмісту аскорбінової кислоти, починаючи з 20-ї доби затравлення, що свідчить, з одного боку, про зниження її синтезу, а з другого — про виснаження її внеску в антиокиснювальну систему організму. Дозою 1/100 LD<sub>50</sub> речовини сприяли підвищенню вмісту аскорбінової кислоти протягом 30 діб затравлення, що відображає посилення її синтезу у щурів та формування захисно-протекторної реакції на надходження ксенобіотиків.

2. Амінометилізононілфенол та його оксіетильоване похідне викликають у крові щурів зниження вмісту гаптоглобіну й активності каталази: дозою 1/10 LD<sub>50</sub>, починаючи з 10-ї

доби затравлення, а дозою 1/100 LD<sub>50</sub> — з 20-ї доби. Підвищення рівня цих показників протягом перших десяти діб експерименту відображає адаптивну реакцію організму щурів на введення ксенобіотиків.

3. Амінометилізононілфенол та його оксіетильоване похідне сприяють поступовому виснаженню антиокиснювальної системи в організмі щурів (найбільш швидко при дозі 1/10 LD<sub>50</sub>) на фоні поступового накопичення продукту перекисного окиснення ліпідів — малонового діальдегіду.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ларионов М. В. Обзор научной литературы по проблеме влияния экологических факторов на здоровье человека / М. В. Ларионов, В. Б. Любимов, Т. А. Перевозчикова // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 2/6. — С. 1204–1210.
2. Баренбойм Г. М. Оценка биологической опасности органических ксенобіотиков / Г. М. Баренбойм, М. А. Чиганова, А. В. Аксенов // Методы оценки соответствия. — 2011. — № 7. — С. 28–33.
3. Saha D. Xenobiotics, oxidative stress, free radicals vs. antioxidants: dance of death to heaven's life / D. Saha, A. Tamrakar // Asian J. Res. Pharm. Sci. — 2011. — Vol. 1. — Iss. 2. — P. 36–38.
4. Особенности определения аскорбиновой кислоты в витаминно-минеральном комплексе *Gesticare* / О. Л. Левашова, С. Н. Коваленко // Актуальні питання фармацевтичної





і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 26–29.

5. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 68–70.

6. Дубинина Е. Е. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Софронова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 8. – С. 16–19.

7. Федорова Т. Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.

8. Влияние различных способов введения аскорбиновой кислоты на процессы перекисного окисления липидов в печени крыс после кровопотери / Д. А. Ксейко, Т. П. Генинг, Р. Р. Бурнашев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 748–751.

9. Токаев Э. С. Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени / Э. С. Токаев, Н. П. Блохина, Е. А. Некрасов // Вопросы питания. – 2007. – № 4. – С. 4–8.

10. Возможности использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 18–25.

11. Состояние антирадикальной и антиперекисной защиты у больных канцерогенезом / В. И. Жуков, И. М. Васильева, Ю. А. Винник [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, т. 1 (104). – С. 126–131.

12. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клинике / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 1996. – 280 с.

#### REFERENCES

1. Larinof M.V., Lyubimov V.B., Pervozchikova T.A. Review of scientific literature on issue of influence of ecological factors on the health of man. *Fundamental'nye usskedovaniya* 2015; 2-6; 1204-1210.

2. Barenboym G.M., Chiganova M.A., Aksenov A.V. Estimation of biological danger of organic xenobiotiks. *Metody otsenki sootvetstviya* 2011; 7; 28-33

3. Saha D., Asian J. Res. Pharm. Xenobiotics. Oxidative stress, free radicals vs. antioxidants : dance of death to heaven's life. *Asian J. Res. Pharm. Sci* 2011; 1, Iss. 2: 36-38.

4. Levashova O.L., Kovalenko S.N. Features of determination of ascorbic acid in a vitamin-mineral complex *Gesticare. Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2011; XXIV (2): 26-29

5. Kamyshnikov V.S. Clinical-biochemical laboratory diagnostics. Minsk, Interpresservis, 2003; 2: 68-70.

6. Dubinina E.E., Efimova L.F., Sofronova L.N et al. The Comparative analysis of activity of superoxide dismutase and katalase of red corpuscles

and whole blood for newborn children at the chronic hypoxia. *Laboratornoe delo* 1988; 8: 16-19.

7. Fedorova T.N., Korshunova T.S., Larsky E.G. Reactions with thiobarbituric acid for determination of malonic dialdehyde of blood by the method of fluorometrics. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 25-28.

8. Kseyko D.A., Gening T.P., Burnashev R.R. et al. Influence of different ways of introduction of ascorbic acid on the processes of oxidation of lipids in the liver of rats after less of blood. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 5: 748-751.

9. Tokarev E.S., Blokhina N.P., Nikrasov Ye.A. Bioactive substances making better the functional state of liver. *Voprosy pitaniya* 2007; 4: 4-8.

10. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N et al. Possibilities of the use of antioxidants and antihypoxant in experimental and clinical medicine. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 8: 18-25

11. Zhukov V.I., Vasilieva I.M., Vinnik Yu.A et al. State of antiradical and antiperoxide defence for patients with cancerogenesis. *Visnyk problem biologii ta medytsyny* 2013; 4 (1/104): 126-131.

12. Lifshits V.M., Sidelnikova V.I. The Biochemical analyses in the clinic. Voronezh. Publishing House of the VGU, 1996: 280.

Надійшла 13.04.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. О. Мардашко

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 616.831-005-036.2-085.22

А. В. Демченко<sup>1, 2</sup>, В. І. Боброва<sup>3</sup>, А. В. Ревенько<sup>1</sup>, Н. О. Нікуліна<sup>2</sup>

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНІУС ПЛЮС У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ ТА ВЕГЕТАТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ПОЧАТКОВИХ ПРОЯВАХ НЕДОСТАТНОСТІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

<sup>2</sup> Університетська клініка, Запоріжжя, Україна,

<sup>3</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
Київ, Україна

УДК 616.831-005-036.2-085.22

А. В. Демченко<sup>1, 2</sup>, В. І. Боброва<sup>3</sup>, А. В. Ревенько<sup>1</sup>, Н. А. Никулина<sup>2</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНИУС ПЛЮС У БОЛЬНЫХ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ И ВЕГЕТАТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,

<sup>2</sup> Университетская клиника, Запорожье, Украина,

<sup>3</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,  
Киев, Украина

Обследовано 65 больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК), среди них 40 женщин и 25 мужчин. Этиологическими факторами заболевания были атеросклероз церебральных артерий в сочетании с артериальной гипертензией. Средний возраст составил 43,0 (40,0–48,0) года. Больные в зависимости от схемы лечения были разделены на две группы: основную (n=35) и контрольную (n=30). Пациенты основной группы принимали Гениус плюс по 1 капсуле три раза в день в течение 2 мес.

После лечения Гениус плюс у больных НПНМК с психоэмоциональными и вегетативными расстройствами установлено уменьшение проявлений вегетативной дисфункции, улучшение психоэмоционального состояния, оцененного по тесту тревожности Спилбергера — Ханина, шкалам астенического состояния и депрессии Бека, что подтверждалось достоверным снижением суммарного балла по каждому тесту, а также улучшением активного внимания в виде сокращения среднего времени поиска цифр по таблицам Шульце и вербальной памяти по тесту Лурия.

**Ключевые слова:** начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, психоэмоциональные и вегетативные расстройства, экстракт гинкго, L-5-гидрокситриптофан.

UDC 616.831-005-036.2-085.22

A. V. Demchenko<sup>1, 2</sup>, V. I. Bobrova<sup>3</sup>, A. V. Revenko<sup>1</sup>, N. O. Nikulina<sup>2</sup>

## EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF GENIUS PLUS AMONG THE PATIENTS WITH PSYCHOEMOTICAL AND VEGETATIVE DISORDERS AT THE INITIAL STATES OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

<sup>1</sup> Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine,

<sup>2</sup> University clinic, Zaporizhzhya, Ukraine,

<sup>3</sup> Shupyk National Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The propose is to study clinical efficiency of the combined drug GeniusPlus among the patients with psychoemotional and vegetative disorders at initial manifestations of chronic cerebral ischemia (IMCCI).

**Materials and methods of investigation.** There were examined 65 patients with the IMCCI, among them there were 40 women and 25 men. Etiological factors of the disease were cerebral arteriosclerosis in combination with arterial hypertension. The average age was 43.0 (40.0–48.0) years. Patients were divided into 2 groups depending on the treatment management: basic (n=35) and control (n=30). Patients of the main group took Genius Plus by 1 capsule three times a



day during 2 months. The patients of the main and control groups received basic therapy that included antihypertensive and lipid-lowering drugs (for medical reasons). Also, there were recommended daily exercise, healthy diet, following the schedule of work and rest, sleep hygiene. Patients of both groups were not taking drugs with psychotropic action (antidepressants, tranquilizers, anticonvulsants, Phenibut) and didn't have any bad habits. Groups were compared to their age, sex, education level and clinical disease.

**Results and conclusions.** After the treatment with the help of Genius Plus the number of complaints of headache, sleep disturbances, irritability, fatigue and performance decrement were reduced. From the other hand, attention and memory were improved. After Genius Plus usage patients with psychoemotional and vegetative disorders were diagnosed with decreased manifestations of autonomic dysfunction, improvement of psychoemotional state that was estimated due to the Spielberger-Khanin anxiety test, asthenic state scales and Beck depression inventory, which was confirmed by a significant decrease of the total score for each test. Also, it was observed an improvement of active attention expressed as a reduced average time of a search of numbers due to the Schulte tables and verbal memory according to Luria's test.

**Key words:** initial manifestations of chronic cerebral ischemia, psychoemotional and autonomic disorders, ginkgo extract, L-5-hydroxytryptophan.

Початкові прояви недостатності мозкового кровообігу (ППНМК) — пріоритетна проблема сучасної ангіоневрології. Їх клінічні ознаки мають органічний характер та є наслідком ішемічних змін головного мозку на фоні зниження резервних можливостей центральної та церебральної гемодинаміки. У клінічній картині ППНМК одними з перших проявів виявляються вегетативні та психоемоційні розлади. Встановлений тісний взаємозв'язок між цереброваскулярною патологією та порушеннями функції вегетативної нервової системи [6]. Надсегментарні вегетативні розлади проявляються у вигляді перманентного або пароксизмального синдрому вегетативної дисфункції (СВД) [10]. Одним з найчастіших проявів СВД є психоемоційний дисбаланс, який, як правило, тяжко переноситься хворими, значно погіршує якість їх життя і сприяє збільшенню патогенетичного хибного кола стрес-індукованих порушень центральної нервової системи [3; 8].

Сьогодні спостерігається швидкий ритм життя сучасної людини, що може призводити до розвитку астеничних та тривожно-депресивних розладів і, як наслідок, порушення сну та когнітивних функцій [11]. Астеничний синдром — це один з найбільш поширених синдромів у хворих на СВД при ППНМК, який характеризується зни-

женням толерантності до фізичних і психічних навантажень, лабільністю настрою, дратівливістю, головним і м'язовим болем, вегетативними порушеннями та порушеннями сну [2]. Взаємозв'язок тривожних розладів з порушеннями сну, помірними або тяжкими, і перш за все з інсомнією, підтверджений у низці сучасних наукових досліджень [4]. Також сьогодні не викликає сумніву взаємозв'язок між інсомнією та когнітивними розладами. Достатній рівень бадьорості та якість попереднього сну необхідні для збереження когнітивних функцій. Наявність когнітивної дисфункції залежить від стану лімбічної системи, присутності та вираженості супровідних тривожних або депресивних розладів [7].

Тому актуальним є ретельний аналіз стану когнітивних функцій, сну, наявності астенії, тривожності та/або депресії в осіб з ППНМК, коли найбільш ефективні лікувальні заходи. При проведенні корекції виявлених змін, у першу чергу, приділяється увага нефармакологічним засобам, які включають дотримання режиму дня з достатньою тривалістю нічного сну, заняття фізичною культурою з проведенням ранкової зарядки, фітотерапію і різні фізіотерапевтичні процедури, раціональну психотерапію та музикотерапію. Терапія СВД з астеничним або тривожно-

депресивним синдромом обов'язково повинна включати корекцію емоційних розладів навіть субпорогового рівня [9].

Нині найперспективнішим напрямом у лікуванні тривожних, тривожно-депресивних й астеничних станів, порушень сну є фітофармакотерапія. Лікування когнітивних розладів, зокрема суб'єктивних, повинно бути спрямоване на профілактику подальшого їх прогресування. Сьогодні особливо актуальними є комбіновані фітопрепарати, які дозволяють обмежити поліпрагмазію та підвищити рівень безпеки лікування при збереженні високих стандартів ефективності терапії [2].

Саме з таких міркувань увагу привертає засіб натурального походження Геніус плюс, який містить у своєму складі рослинний компонент L-5-гідрокситриптофан (5-НТР), що є амінокислотою, отриманою шляхом екстракції з насіння африканського дерева грифонії. Також 5-НТР утворюється в організмі людини при перетворенні незамінної амінокислоти L-триптофану на серотонін, який і є одним із головних нейромедіаторів центральної нервової системи. Серотонін впливає на емоційний стан людини, зокрема на відчуття емоційного благополуччя. Маючи антидепресивну дію, 5-НТР знімає нервову напругу, забезпечує гарний сон, нівелює тривожні симптоми [15; 17].





Крім того, важливо застосовувати засоби, які впливають на когнітивну сферу, та засоби, що покращують кровообіг. Одним з найбільш перспективних засобів фармакотерапії когнітивних порушень у лікарській практиці слід визнати препарати гінґо. Основні біологічні ефекти препаратів гінґо проявляються такими фармакологічними ефектами: антиоксидантний, мембраностабілізуювальний, нейромедіаторний, нейротрофічний і вазотропний (вазорегулювальний і антиагрегантний) [5]. Відомо, що провідна роль у реалізації когнітивних функцій належить гіпокампу, тому пряма нейропластична дія екстракту гінґо на нейрони гіпокампа зі збільшенням кількості міжнейронних зв'язків свідчить про нього як про своєрідний «активатор» пізнавальної сфери [1]. Лікування препаратами гінґо безпосередньо сприяє підвищенню якості життя пацієнтів та відіграє ключову роль в інтегральній оцінці зменшення проявів фізичної та розумової астенії [1; 5; 16].

За результатами проведених досліджень, доведені висока безпека застосування екстракту гінґо, порівняно з плацебо, та практичне позбавлення ризику передозування і потенціалу взаємодії між іншими ліками, що дозволяє безпечно застосовувати його в комплексній терапії хворих, особливо з коморбідними станами [14].

Саме комбінація 5-НТР та екстракту гінґо білоба використана у засобі Геніус плюс, який нині представлений в Україні. До складу Геніус плюс входять: сухий екстракт листя гінґо білоба — 40 мг та екстракт насіння грифонії/L-5-гідрокситриптофан — 50 мг.

**Метою** нашої роботи стало вивчення клінічної ефективності комбінованого фітопрепарату Геніус плюс у хворих із

психоемоційними та вегетативними розладами при ППНМК.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 хворих на ППНМК, серед них 40 жінок і 25 чоловіків. Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних артерій та/або його поєднання з артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів становив 43,0 (40,0–48,0) роки.

У пацієнтів із ППНМК на початку спостереження відмічались скарги на головний біль (72,3 %), зниження концентрації уваги (86,2 %) та пам'яті (60,0 %), швидку втомлюваність (66,2 %), порушення сну (58,5 %), дратівливість (58,5 %), зниження працездатності (55,4 %).

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ППНМК за шкалою оцінки вищих психічних функцій — Mini Mental State Examination (MMSE), батареєю тестів на лобну дисфункцію, Монреальською шкалою когнітивної оцінки (MoCA), таблицями Шульте і тестом Лурія. За результатом тестування за скринінговими шкалами, загальні бали свідчили про відсутність об'єктивних когнітивних порушень, проте за таблицями Шульте у 81,5 % хворих встановлено подовження часу пошуку чисел (понад 40 с), що свідчило про зниження активної уваги, та за тестом Лурія — після заучування слів у 56,9 % пацієнтів виявлено зниження вербальної пам'яті. Психоемоційний стан хворих оцінювали за тестом тривожності Спілбергера — Ханіна, шкалою астеничного стану (ШАС) та шкалою депресії Бека. Тривожний синдром діагностувався у 15,4 % хворих, тривожно-депресивний — у 72,3 % пацієнтів (легкий — 89,4 % та помірний — 5,6 %), астеничний стан слабого ступеня виявлено у 20,3 %, помірного — у 71,9 % і виражено-

го — у 7,8 % хворих. У 92,3 % обстежених хворих при ППНМК була виявлена дисфункція ВНС, яка проявлялася, насамперед, змінами в серцево-судинній системі: лабільність артеріального тиску (63,1 %), зміна частоти серцевих скорочень (41,5 %). В обстежених хворих загальний бал за опитувальником Вейна становив  $(34,32 \pm 10,69)$  бала.

При обстеженні неврологічного статусу в 78,5 % пацієнтів виявлялася розсіяна неврологічна симптоматика у вигляді незначних окорухових порушень (26,2 %), пожвавлення сухожилкових рефлексів (56,9 %), легкого похитування у пробі Ромберга (50,8 %) та невпевненості при виконанні пальценосової проби (44,6 %).

Хворі залежно від схеми лікування були розділені на дві групи: основну ( $n=35$ ) та контрольну ( $n=30$ ). Пацієнти основної групи отримували лікування Геніус плюс по 1 капсулі тричі на день протягом 2 міс. Пацієнти основної та контрольної груп приймали базисну терапію, що включала антигіпертензивні, гіполіпідемічні препарати (за показаннями), а також були рекомендовані щоденні фізичні вправи, правильне харчування, дотримання режиму праці та відпочинку, гігієна сну. Пацієнти обох груп не приймали препарати з психотропною та вегетотропною дією (антидепресанти, транквілізатори, антиконвульсанти, фенібут), а також не мали шкідливих звичок. Групи були порівнюваними за віком, статтю, рівнем освіти, клінічною картиною захворювання.

Клінічна ефективність Геніус плюс оцінювалася за динамікою скарг та бальних оцінок за опитувальником Вейна, тестом тривожності Спілбергера — Ханіна, ШАС та шкалою депресії Бека, швидкістю сенсорних реакцій за таблицями Шульте та тестом слухомовної пам'яті Лурія.





Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoftInc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики подані у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення —  $M \pm SD$ , або медіани та міжквартильного інтервалу —  $Me (Q1-Q3)$  залежно від розподілу ознаки. Попарне порівняння показників двох зв'язаних вибірок проводили за допомогою параметричного t-критерію Стюдента, непараметричного T-критерію Вілкоксона. Для аналізу якісних показників застосовували критерій Мак-Немара. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерія Спірмена. Відмінності вважали значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Після лікування Геніус плюс (табл. 1) достовірно зменшилася кількість скарг на головний біль, порушення сну, дратівливість, швидку втомлюваність та зниження працездатності, зросла концентрація уваги та поліпшилася пам'ять порівняно з групою контролю, у якій достовірно знизилася кількість скарг тільки на головний біль і дратівливість.

Відомо, що емоційні розлади тривожно-депресивного характеру можуть зумовлювати суб'єктивні когнітивні порушення, але майже у половини пацієнтів з активними скаргами на зниження пам'яті було відсутнім їх об'єктивне підтвердження. Однак тяжка депресія може викликати також і об'єктивні порушення когнітивних функцій і навіть імітувати деменцію (так звана псевдоде-

менція). Тому всім пацієнтам зі скаргами на зниження пам'яті та уваги слід також ретельно оцінювати й емоційну сферу [13]. Необхідно наголосити, що когнітивні розлади найчастіше виявляються тільки при проведенні спеціального нейропсихологічного діагностичного обстеження. Отже, психоемоційні переживання і когнітивні розлади можна розглядати як взаємно підсилювальні складові психопатологічного симптомокомплексу цереброваскулярної патології, що формують свого роду хибне коло [12]. У всіх обстежених хворих при тестуванні за скринінговими шкалами MMSE, MoCA та батареї тестів на лобну дисфункцію когнітивні розлади не були діагностованими. Проте, при подальшому нейропсихологічному обстеженні, за результатами дослідження активної уваги за таблицями Шульте, у 82,9 % пацієнтів основної групи та 80,0 % контрольної групи виявлено зниження швидкості сенсомоторних реакцій. При дослідженні слухомовної пам'яті за тестом Лурія, після

заучування слів, 42,9 % хворих основної групи та 43,3 % контрольної змогли повторити 9—10 слів. Встановлений помірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю заучених слів за тестом Лурія та рівнем особистісної тривожності за тестом Спілбергера — Ханіна ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

У результаті лікування Геніус плюс у хворих основної групи значно покращився психоемоційний стан: зменшилися прояви тривоги й астенії.

Вже наприкінці першого тижня застосування препарату 54,3 % пацієнтів основної групи повідомляли про суб'єктивне значне покращання загального самопочуття, поліпшення психоемоційного стану. Ще 31,4 % пацієнтів основної групи повідомляли про суб'єктивне помірне покращання загального почуття та поліпшення психоемоційного стану наприкінці першого тижня лікування. Досить швидке суб'єктивне покращання загального самопочуття та психоемоційного стану сприяло підвищенню прихильності хворих до лікування.

Динаміка скарг у пацієнтів з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу після лікування Геніус Плюс

Таблиця 1

Скарги	Група пацієнтів	До лікування, %	Після лікування, %	P
Головний біль	Основна	71,4	42,9	$\chi^2=11,08$ ; 0,001
	Контрольна	73,3	50,0	
Зниження концентрації уваги	Основна	74,3	40,0	$\chi^2=10,08$ ; 0,002
	Контрольна	76,7	60,0	
Зниження пам'яті	Основна	60,0	34,3	$\chi^2=7,11$ ; 0,008
	Контрольна	60,0	40,3	
Дратівливість	Основна	57,1	25,7	$\chi^2=5,79$ ; 0,016
	Контрольна	60,0	36,7	
Зниження працездатності	Основна	54,3	25,7	$\chi^2=8,10$ ; 0,004
	Контрольна	56,7	40,0	
Порушення сну	Основна	57,1	25,7	$\chi^2=9,09$ ; 0,003
	Контрольна	60,0	36,0	
Швидка втомлюваність	Основна	65,7	34,3	$\chi^2=7,69$ ; 0,006
	Контрольна	66,7	50,0	



Динаміка змін показників  
нейропсихологічного тестування

Тест, шкала	Групи пацієнтів	До лікування	Після лікування	p
Реактивна тривожність, бали	Основна Контрольна	45,51±9,53 45,88±8,66	41,57±8,10 45,44±7,97	<0,01 >0,05
Особистісна тривожність, бали	Основна Контрольна	49,26±9,37 49,57±6,59	46,14±7,67 48,73±6,29	<0,01 >0,05
ШАС, бали	Основна Контрольна	85,80±15,36 84,03±12,22	76,89±12,23 80,60±10,04	<0,001 <0,05
Шкала Бека, бали	Основна Контрольна	11,20±4,36 11,13±3,53	9,31±3,64 10,57±3,16	<0,01 >0,05
Таблиці Шульте, с	Основна Контрольна	46,81±7,49 45,76±6,46	42,53±6,48 44,36±6,43	<0,05 >0,05
Тест Лурія, слова	Основна Контрольна	7,0 (7,0–9,0) 7,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,5–9,0) 7,5 (7,0–9,0)	<0,05 >0,05

Достовірно ( $p < 0,01$ ) знизилися загальні бали за тестом тривожності Спілбергера — Ханіна, як реактивної, так і особистісної, шкалою Бека, а також за ШАС. Психоемоційний стан пацієнтів контрольної групи за тестом Спілбергера — Ханіна та шкалою Бека суттєво не змінився, за винятком ШАС (табл. 2).

Крім того, після лікування Геніус плюс достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшився середній час пошуку чисел за таблицями Шульте, що свідчило про покращання активної уваги в осіб основної групи, також збільшилася ( $p < 0,05$ ) кількість слів за тестом Лурія, що підтверджувало покращання вербальної пам'яті у цієї категорії пацієнтів.

Особливістю клінічних проявів дисфункції ВНС у хворих з вегетативними розладами на фоні ППНМК є поліморфність, з домінуванням проявів з боку серцево-судинної системи. За результатом лікування Геніус плюс спостерігалось зменшення вираженості СВД у обстежених хворих. Наприкінці лікування у хворих основної групи виявлено зменшення загального показника за опитувальником Вейна з (34,23±12,44) до (29,11±10,70) бала ( $p < 0,05$ ), а у хворих контрольної групи майже відсутньою була динаміка загального показника: (34,43±8,39) бала на початку спостереження та (33,17±7,72) бала наприкінці ( $p > 0,05$ ). Крім того, після лікування Геніус плюс достовірно зменшилася кількість хворих з лабільністю артеріального тиску (з 65,7 до 37,1 %;  $p < 0,05$ ), зі скаргами на періодичні почуття серцебиття (з 42,9 до 20,0 %;  $p < 0,05$ ), пітливість (з 60,0 до 34,3 %;  $p < 0,05$ ).

Під час лікування препаратом Геніус плюс у обстежених хворих відсутніми були небажані ефекти та побічні явища.

Таким чином, після лікування Геніус плюс у хворих на

ППНМК з психоемоційними і вегетативними розладами встановлено зменшення проявів вегетативної дисфункції, покращання психоемоційного стану, оціненого за тестом тривожності Спілбергера — Ханіна, шкалою депресії Бека та ШАС, що підтверджено достовірним зниженням сумарного бала за кожним тестом, а також покращання активної уваги у вигляді скорочення середнього часу пошуку чисел за таблицями Шульте та вербальної пам'яті за тестом Лурія. Після лікування препаратом Геніус плюс достовірно зменшилася кількість скарг на головний біль, порушення сну, дратівливість, швидку втомлюваність і зниження працездатності, зросла концентрація уваги та поліпшилася пам'ять.

Препарат Геніус плюс виробництва «ІнтерХІМ» (Одеса, Україна) може бути рекомендований до застосування у хворих на ППНМК з психоемоційними і вегетативними розладами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Экс-

периментальная клиническая фармакология. — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57–63.

2. Бурчинский С. Г. Астенический синдром и цереброваскулярная патология: возможности патогенетической фармакотерапии / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. — 2015. — Том 23, вип. 3 (84). — С. 107–111.

3. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. М. Вейн. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 752 с.

4. Голенков А. В. Нарушения сна при психических расстройствах / А. В. Голенков // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства–2». — 2014. — Вып. 22. — С. 22–28.

5. Мищенко Т. С. Применение экстракта гинкго билобы в лечении пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко, И. А. Лапшина // Міжнародний неврологічний журнал. — 2015. — № 5 (75). — С. 130–134.

6. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т. В. Мокина, Д. А. Дощаников, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 5. — С. 246–249.

7. Преображенская И. С. Когнитивные нарушения и расстройства сна / И. С. Преображенская // Эф-



фективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2015. – № 3, вып. 23. – С. 20–28.

8. *Вегетативно-сосудистая дистония: диагностика и лечение с включением современных методов физиотерапии* / Н. И. Самосюк, И. З. Самосюк, С. Н. Федоров [и др.] // *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. – Vol. 5 (7). – P. 117–152.

9. *Сова С. Г. Соматизированная депрессия — взгляд интерниста на синдром вегетативной дисфункции* / С. Г. Сова // *Здоров'я України XXI сторіччя*. – 2012. – № 8. – С. 54–55.

10. *Тутер Н. В. Панические расстройства: неврологические и психиатрические аспекты* / Н. В. Тутер // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 84–97.

11. *Филатова Е. Г. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов* / Е. Г. Филатова, М. В. Наприенко // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – № 3. – С. 18–23.

12. *Хойфт Г. Геронтопсихосоматика и возрастная психотерапия: учеб. пособие* / Г. Хойфт, А. Крузе, Г. Радебольд. – М.: Academia, 2003. – С. 63–111.

13. *Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике* / Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал*. – 2006. – Т. 11, прил. 1. – С. 4–13.

14. *Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers* / Markowitz J. S., Donovan J. L., DeVane C. L. [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 576–581.

15. *Poldinger W. A functional-dimensional approach to depression: Serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine* / W. Poldinger, B. Calanchini, W. Schwarz // *Psychopathology*. – 1991. – N 24. – P. 53–81.

16. *Stefanache F. Monitoring of efficacy and safety of Bilobil intens in patients with moderate and severe cognitive impairment and peripheral circulation impairments* / F. Stefanache // *Krka Archives*. – 2011.

17. *Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depres-*

*sive episode* / P. Jangid, P. Malik, P. Singh [et al.] // *Asian J Psychiatr.* – 2013. – N 6. – P. 29–34.

## REFERENCES

1. Arushanyan E.B., Beyer E.V. Nootropic properties of drugs of ginkgo biloba. *Eksperimentalnaya klinicheskaya farmakologiya* 2008; 71 (4): 57-63.

2. Burchinsky S.G. Asthenic syndrome and cerebrovascular pathology: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy. *Ukrainskiy visnyk psikhonevrologii* 2015; 3 (84): 107-111.

3. Veyn A.M. Vegetative impairments: clinic, diagnostics, treatment. Moscow, "Medical News Agency, 2003.

4. Golenkov A.V. Sleep disturbances in mental disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya* 2014; 22: 22-28.

5. Mischenko T.S., Mischenko V.M., Lapshina I.O. Use of ginkgo biloba extract for treatment of patients with chronic vascular diseases of brain. *Mizhnarodnyy nevrologichnyy zhurnal* 2015; 5 (75): 130-134.

6. Mokina T.V., Doshchannikov D.A., Antipenko Ye.A., Gustov A.V. Interrelation of vegetative function and degree of manifestation of cognitive deficit in patients suffering from dyscirculatory encephalopathy. *Byulleten sibirskoy meditsiny* 2008; 5: 246-249.

7. Preobrazhenskaya I.S. Cognitive impairments and sleep disorders. *Effektivnaya farmako-terapiya. Nevrologiya i psikiatriya* 2015; 3 (23): 20-28.

8. Samosyuk N.I., Samosyuk I.Z., Fedorov S.N., Chuhraeva E.N., Zukov W. Vegetative-vascular dystonia: diagnosis and treatment with the inclusion of modern methods of physiotherapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(7): 117-152. ISSN 2391-8306.D0I10.5281/zenodo.19327.

9. *Sova S.G. Somatized depression — an internist's view of the syndrome of autonomic dysfunction*. *Zdorovya Ukrainy XXI storichchya* 2012; 8: 54-55.

10. *Tuter N.V. Panic impairments: neurologic and psychiatric aspects*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2007; 107 (11): 84-97.

11. *Filatova E.G., Naprienko M.V. Therapy for memory and attention impairments in young patients*. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika* 2013; (3): 18-23.

12. *Hoyft G., Kruze A., Radebold G. Gerontopsychosomatics and age-related psychotherapy*. Moscow, Academia, 2003: 63-111.

13. *Yakhno N.N. Cognitive disorders in a neurological clinic*. *Nevrologichesky Zhurnal* 2006; 11 (1): 4-13.

14. *Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L., Sipkes L., Chavin K.D. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 576-581.

15. *Poldinger W., Calanchini B., Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: Serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine*. *Psychopathology* 1991; 24: 53-81.

16. *Stefanache F. Monitoring of efficacy and safety of Bilobil intens in patients with moderate and severe cognitive impairment and peripheral circulation impairments*. *Krka*. 2011.

17. *Jangid P., Malik P., Singh P., Sharma M., Gulia A. K. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode*. *Asian J Psychiatr.* 2013; 6: 29-34.

Надійшла 15.03.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. А. С. Сон





З. Р. Кочерга

# ОСОБЛИВОСТІ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *GST-S* І АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

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

УДК 575.113+547.466.+613.952+618.333

З. Р. Кочерга

## ОСОБЕННОСТИ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФИЗМА ГЕНОВ *GST-S* И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

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

Для определения аллельного полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз *GSTT1* и *GSTM1* и изучения взаимосвязи ферментативной активности глутатионовой системы у здоровых новорожденных и новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) проведено исследование пуповинной крови 57 здоровых доношенных детей и 62 со ЗВУР. Выявлено достоверное отличие между частотами делеционного варианта гена *GSTM1* у здоровых новорожденных и новорожденных со ЗВУР (45,61 и 70,58 % соответственно). Доказано преимущество носителей сочетаний делеционных вариантов аллелей генов *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» в группе новорожденных со ЗВУР (12,90 %) по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных (3,5 %). Определено достоверное преимущество активности *GPO* и *GST* у здоровых новорожденных в 1,35 и 2,03 раза ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к преобладанию фермента *GRD* у здоровых новорожденных по сравнению с новорожденными со ЗВУР.

**Ключевые слова:** аллельный полиморфизм, система детоксикации ксенобиотиков, синдром задержки внутриутробного развития.

UDC 575.113+547.466.+613.952+618.333

Z. R. Kocherga

## CLINICAL FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM IN *GST-S* GENES AND GLUTATHIONE SYSTEM ENZYME ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

Umbilical blood of 57 healthy full-term newborns and 62 with intrauterine growth retardation (IUGR) has been examined with the aim to determine allelic polymorphism in glutathione S-transferase *GSTT1* and *GSTM1* genes and study of functional status of enzymatic systems detoxifying xenobiotics in healthy and IUGR newborns. Allelic polymorphism of *GST* genes (*GSTT1* and *GSTM1*) was determined due to the use of modified protocol of multiplex polymerase chain reaction by M. Arand, R. Muhlbauer. Homozygous state of deletion allele in a person ("null genotype") coincided with the absence of the corresponding amplifications, indicating the presence of *GSTM1* «+» and *GSTM1* «-» genotypes.  $\chi^2$  Pearson criterion was used to perform the statistical analysis of the acquired data; on the condition that the sample size didn't exceed 10 observations we used  $\chi^2$  criterion with Yates' correction. The glutathione system includes reduced glutathione and enzymes which provide regeneration of reduced glutathione from the oxidized form: glutathione peroxidase (*GPO*), glutathione reductase (*GRD*) and glutathione-S-transferase (*GST*). Significant difference was found between the frequencies of *GSTM1* gene variant in healthy newborns and newborns with IUGR 45.61 and 70.58 % respectively for the allelic variants of *GSTM1* «-» and 54.39 and 29.41% for allelic variants of *GSTM1* «+». It has been established that the number of carriers with combination of allelic variants of *GSTM1* «-»/*GSTT1* «-» genes in group of IUGR newborns (12.90%) prevailed such indices in healthy newborns (3.50%). The study revealed that the *GPO* and *GST* activity levels in healthy newborns were 1.35 and 2.03 times higher ( $p < 0.05$ ). The tendency for *GRD* enzyme predominance was noticed in healthy newborns as compared to IUGR newborns. The obtained findings may be the indicative of better functioning of antiradical protective systems in healthy newborns in comparison with IUGR ones.

**Key words:** allelic polymorphism, xenobiotic detoxification system, syndrome of intrauterine growth restriction.





## Вступ

В умовах сучасного антропогенного навантаження вивчення особливостей функціонування детоксикаційних систем плода і новонародженого від моменту зачаття дитини до неонатального періоду її життя є вкрай актуальним та необхідним. Дослідження останніх років продемонстрували, що генетично детерміновані функції ферментів детоксикації впливають на чутливість організму до дії негативних факторів довкілля та, як наслідок, можуть підвищувати ризик виникнення багатьох патологічних станів [1].

Серед численних генів сімейства *GST* гени *GSTM1* і *GSTT1* найбільш часто вивчали у зв'язку з асоціаціями з розвитком різних захворювань [2]. Найчастішими поліморфними варіантами для генів *GSTT1* і *GSTM1* є великі делеції, які асоційовані з повною відсутністю ферментативної активності, що робить носіїв таких алелів більш чутливими до несприятливих екзогенних впливів [3; 4].

Ефективність детоксикації ксенобіотиків у організмі залежить від функціональної повноцінності ферментних систем, що відповідають за їх біотрансформацію. З позиції функціональної геноміки, вкрай важливим є визначення активності ферментних систем біотрансформації ксенобіотиків, адже існування функціональних відмінностей між алелями в межах одного локусу зумовлюють алельну диференціацію в експресії рівня білка, ефективності транспортної функції, активності, термостабільності ферменту, імунної відповіді тощо, тому поєднане вивчення алельного поліморфізму генів *GST-s* й активності ферментів глутатіонової системи є важливим доповненням до вивчення ролі глутатіонової системи у стійкості до екзо- і ендогенних чинників. До

цих ферментів належать глутатіонпероксидаза (*GPO*), глутатіонредуктаза (*GRD*) та глутатіон-S-трансфераза (*GST*). У зв'язку з вищевикладеним, вивчення стану системи глутатіону, зокрема при синдромі затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), може мати не лише науково-теоретичне, а й практичне значення.

**Мета** роботи — вивчення алельного поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1* і *GSTM1* та ферментної активності глутатіонової системи у здорових новонароджених і новонароджених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

## Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження була пуповинна кров 119 новонароджених Івано-Франківської області, з них 57 — здорових доношених дітей та 62 новонароджених зі ЗВУР. Алельний поліморфізм *GSTT1* та *GSTM1* генів *GSTs* визначали із використанням модифікованого протоколу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за М. Arand, R. Muhlbauer [5]. Ампліфікацію виділеної ДНК проводили в ампліфікаційній суміші з трьома парами специфічних праймерів у автоматичному термоциклері Applied Biosystems 2700. Ампліфіковані фрагменти розділяли із використанням горизонтального електрофорезу в 2 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм. Аналізували отримані амплікони за допомогою трансільюмінатора «Біоком» з подальшим архівуванням у персональному комп'ютері за допомогою відеосистеми «ViTran» (Російська Федерація). Гомозиготному стану делеційного алеля в особи («нульовому генотипу») відповідала відсутність відповідних ампліфікатів, що свідчило про наявність генотипів *GSTT1*«-» та *GSTM1*«-».

Функціональний стан ферментативної системи детоксикації ксенобіотиків вивчали у цих же новонароджених. Активність *GPO* оцінювали з реакції взаємодії відновленого глутатіону з гідроперекисом третбутилу [6], *GRD* визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при 340 нм, зумовленого окисненням НАДФ • Н [7]. Активність *GST* оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленим глутатіоном і 1-хлор-2,4-динітробензолом [8]. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса (Програма Statistica 10.0, StatSoft Inc.) та відношення шансів (Odds Ratio (OR)).

## Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що делеційний варіант гена *GSTT1* реєструвався з однаковою частотою у здорових новонароджених і у новонароджених з недоношеністю або ЗВУР — відповідно 19,30 та 19,35 % [ $\chi^2=0,00$ ; OR=1,00 (0,40–2,50);  $p<0,05$ ] (табл. 1). Була виявлена вірогідна різниця між частотами делеційного варіанта гена *GSTM1* у новонароджених зі ЗВУР і здорових новонароджених Івано-Франківської області — 66,13 та 45,61 % відповідно [ $\chi^2=5,08$ ; OR=2,33 (1,11–4,89);  $p>0,05$ ] для алельного варіанта *GSTM1*«-» та 33,87 і 54,39 % для алельного варіанта *GSTM1*«+» [ $\chi^2=5,08$ ; OR=0,43 (0,20–0,90);  $p>0,05$ ].

При порівнянні частот комбінацій генотипів у здорових новонароджених і новонароджених зі ЗВУР найбільша різниця спостерігалася для поєднань алельних варіантів *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» — 3,50 та 12,90 % відповідно (табл. 2).

У результаті метаболічних перетворень речовин в організмі людини утворюються вільні радикали, які характеризуються високою хімічною активністю, спричинюють процеси пероксидації ліпідів, білків, нук-



Розподіл частот генотипів генів *GSTM1*, *GSTT1* у здорових новонароджених і новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку

Ген	Генотип	ЗВУР, n=62	Здорові, n=57	$\chi^2$	OR	95%CI	p
<i>GSTM1</i>	<i>GSTM1</i> «-»	41 (66,13 %)	26 (45,61 %)	5,08*	2,33	1,11–4,89	<0,05
	<i>GSTM1</i> «+»	21 (33,87 %)	31 (54,39 %)	5,08*	0,43	0,20–0,90	<0,05
<i>GSTT1</i>	<i>GSTT1</i> «-»	12 (19,35 %)	11 (19,30 %)	0,00	1,00	0,40–2,50	>0,05
	<i>GSTT1</i> «+»	50 (80,65 %)	46 (80,70 %)	0,00	0,99	0,40–2,48	>0,05

Примітка. \* — різниця достовірна

Таблиця 2

Розподіл частоти поєднань генотипів генів *GSTM1*, *GSTT1* у новонароджених Прикарпаття

Поєднання генотипів	ЗВУР, n=62	Здорові, n=57	$\chi^2$	OR	95%CI	p
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «+»	17 (27,42 %)	22 (38,60 %)	1,68	0,60	0,28–1,30	>0,05
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «-»	4 (6,45 %)	9 (15,79 %)	2,66	0,37	0,11–1,27	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «+»	33 (53,23 %)	24 (42,11 %)	1,47	1,56	0,76–3,20	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «-»	8 (12,90 %)	2 (3,50 %)	2,29	4,07	0,83–20,01	>0,05

лейнових кислот. Вони вступають у взаємодію зі структурами клітини, призводять до їх пошкодження, найчастіше мембрани, і зумовлюють розвиток патологічного процесу [8]. Ушкоджувальний вплив вільних радикалів зменшують ферменти антиоксидантного захисту, зокрема системи глутатіону. У нашому дослідженні ферментів глутатіонової системи встановлено, що активність глутатіонпероксидази (*GPO*) у здорових новонароджених статистично достовірно у 1,35 разу переважала таку у новонароджених зі ЗВУР. Цей факт може бути доказом того, що при ЗВУР антиоксидантний статус організму є нижчим, ніж у здорових новонароджених, оскільки глутатіонпероксидаза — один із найважливіших ферментів, що запобігає виникненню і розвитку процесів пероксидації. За рахунок руйнування та інактивації перекису водню і гідроперексидів, зниження активності *GPO* у дітей зі ЗВУР опосередковано може вказувати на накопичення пероксидних радикалів токсичних сполук кисню.

Відомо, що у реакціях, які каталізуються *GPO*, утворюється окиснений глутатіон (*GSSG*), для його відновлення в клітинах існує спеціальний фер-

мент — *GRD* [8]. Саме *GRD* підтримує високу внутрішньоклітинну концентрацію відновленого глутатіону (*GSH*), каталізуючи зворотне *NAFDFH*-залежне відновлення *GSSG* з утворенням двох молекул *GSH*. Нами виявлено тенденцію до переваги *GRD* у здорових новонароджених порівняно із такою у новонароджених зі ЗВУР. Не менш важливими в системі детоксикації ксенобіотиків і зниження активності прооксидантних чинників є глутатіон-S-трансфераза, яка кон'югує з *GSH* токсичні продукти і тим самим сприяє їх виведенню з організму [9]. Отримані результати переконливо доводять високу активність *GST* у здорових новонароджених — у 2,05 разу порівняно із новонародженими зі ЗВУР.

Отримані результати можуть свідчити про краще функціонування у здорових новонароджених захисних протирадикальних систем порівняно із такими у новонароджених зі ЗВУР. Об'єктивним показником функції генів детоксикації ксенобіотиків є активність ферментів, які кодуються генами.

### Висновки

Виявлена достовірна різниця між частотами поліморфного

варіанта *GSTM1*«-» у новонароджених зі ЗВУР і здорових новонароджених: 66,13 % у новонароджених із недоношеністю або ЗВУР і 45,61 % — у здорових новонароджених [ $\chi^2=5,08$ ;  $OR=2,33$  (1,11–4,89);  $p>0,05$ ].

При порівнянні частот комбінацій генотипів у здорових новонароджених і новонароджених зі ЗВУР найбільша різниця спостерігалась для поєднань алельних варіантів *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» — 3,50 та 12,90 % відповідно.

Виявлено достовірну перевагу активності *GPO* та *GST* у здорових новонароджених у 1,35 та 2,03 разу ( $p<0,05$ ) порівняно з такою у дітей зі ЗВУР.

Встановлено тенденцію до збільшення активності ферменту *GRD* у здорових новонароджених Прикарпаття порівняно із такою у новонароджених зі ЗВУР.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment* / P. J. Landrigan, C. A. Kimmel, A. Correa, B. Eskenazi // *Environ Health Perspect.* — 2004. — Vol. 112, № 2. — P. 257–265.

2. *Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight.* / B. E. Lee, Y. C. Hong, H. Kim [et al.] // *Environ Health*



Perspect. – 2010. – Vol. 118. – P. 437–443.

3. Шунько Є. Є. Впровадження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Том I, № 1. – С. 10–16.

4. Low level maternal smoking and infant birth weight reduction: genetic contributions of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms / A. Danileviciute, R. Grazuleviciene, A. Paulauskas [et al.] // BMC Pregnancy Child birth. – 2012. – Vol. 26, N 12. – P. 161.

5. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Anal. Biochem. – 1996. – Vol. 236. – P. 184–186.

6. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслягина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19–21.

7. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival / L. Christiansen, C. Brasch-Andersen, L. Bathum [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2006. – Vol. 127, N 7. – P. 597–599.

8. Hayes J. D. Glutathione Transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Ann Rev Pharm Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

9. Особливості активності глутатион-S-трансферази в організмі дітей в умовах дії різних факторів забруднення довкілля / С. О. Печеник, Н. С. Лук'яненко, Г. Р. Акоюн [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 3 – С. 76–80.

#### REFERENCES

1. Landrigan P.J., Kimmel C.A., Correa A., Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect* 2004; 112, 2: 257-265.

2. Lee B.E., Hong Y.C., Kim H. et al. Interaction between GSTM1 GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 437-43.

3. Shunko Ye.Ye. Implementation of the further development of perinatal care concept in Ukraine. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna* 2011; 1: 10-16.

4. Danileviciute A., Grazuleviciene R., Paulauskas A. et al. Low level maternal smoking and infant birth weight reduction: genetic contributions of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms. *BMC*

*Pregnancy Child birth* 2012; 26, 12: 161.

5. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J. et al. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Anal. Biochem.* 1996; 236: 184-186.

6. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslyagina I.A. Activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes at chronic liver diseases in infants. *Laboratornoe delo* 1990; 8: 19-21.

7. Christiansen L., Brasch-Andersen C., Bathum L., Kruse T.A., Christensen K. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. *Mech Ageing Dev* 2006; 127, 7: 597-599.

8. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases. *Ann Rev Pharm Toxicol* 2005; 45: 51-88.

9. Pechenyk S.O., Lukianenko N.S., Akopian H.R., et al. Clinical features of glutathione-S-transferase in child's organism under the influence of different contamination factors. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2007; 3: 76-80.

Надійшла 3.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. О. Старець

УДК 616.31-002-06-084

А. В. Пасечник, Л. С. Кравченко, А. М. Пасечник, В. И. Лунгу, П. А. Лозенко

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.31-002-06-084

А. В. Пасечник, Л. С. Кравченко, А. М. Пасечник, В. И. Лунгу, П. А. Лозенко  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведенные нами исследования доказывают высокую эффективность сочетанного локального применения нового мукозального геля «Апиор» и пульсирующего электромагнитного поля для профилактики и лечения воспалительных осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после экстракции зубов. По сравнению с пациентами, у которых противовоспалительная терапия проводилась традиционными методами, у больных, в схему лечения которых включали местное применение апигеля и магнитотерапию, отмечено снижение частоты выявления отека, гиперемии слизистой оболочки десен, дискомфортных ощущений в области проведенной операции. Наблюдались более быстрое уменьшение болезненности, воспаления, нормализация скорости кровотока в тканях слизистой полости рта после операции. Новый метод сокращает сроки восстановления структурно-функциональной целостности слизистой оболочки, способствует профилактике развития воспалительных осложнений, повышая эффективность лечения.

**Ключевые слова:** магнитотерапия, мукозальный апигель, воспаление, микроциркуляция, экстракция зубов.





UDC 616.31-002-06-084

A. V. Pasechnik, L. S. Kravchenko, A. M. Pasechnik, V. I. Lungu, P. A. Lozenko

## EFFICIENCY OF LOCAL THERAPY IN PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS AFTER TEETH EXTRACTION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**The aim** of our research was studying of efficiency of local combined application of a new mucosal gel "Apor" and magnetotherapy for prevention and restorative treatment of complications after teeth extraction.

**Materials and methods.** Examination of 48 persons at the age of 23–48 after teeth extraction was conducted.

All patients were divided into 2 groups: the control, which had a base scheme of treatment, including hygienic treatment of wound surface in the oral cavity with "Kanistad" gel, analgetics by indication; the 2nd group — additionally from the first days after extraction of tooth had local applications on the region of operating wound mucosal gel "Apor" on the basis of biologically active substances with anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, anaesthetic effects.

Conducted researches proved high efficiency of the combined local application of mucosal gel "Apor" and pulsating electromagnetic field in a prophylactic and medical treatment of inflammatory complications in patients at the early post-operative period after teeth extraction. As compared with patients who had traditional anti-inflammatory therapy, the patients treated with local application of apigel and magnetotherapy had decline of edema incidence, gingival mucosa hyperemia, discomfort in the area of conducted operation. There occurred more rapid improvement of inflammation, normalization of blood stream in the tissues of oral mucosa after the operation. The new method reduces terms of renewal of structural-functional integrity of oral mucosa, helps in preventing development of inflammatory complications, which proves efficiency of medical treatment.

**Results.** The developed method of prophylaxis of post-operative complications after extraction of teeth with the use of local influence of mucosal gel and magnetotherapy should be used from the first days after the surgical treatment, especially against a background of preceding inflammatory processes, and also in case of removal of two and more teeth.

**Key words:** magnetotherapy, mucosal apigel, inflammation, microvasculature, teeth extraction.

Экстракция зубов относится к одному из распространенных и повсеместно применяемых видов стоматологической помощи. Известно, что более чем у четверти пациентов после такого хирургического вмешательства в связи с травматизацией и раневым повреждением развиваются осложнения, сопровождающиеся возникновением боли, воспаления, других функциональных и структурных нарушений, ухудшением общего состояния и качества жизни [1; 2].

Несмотря на то, что для профилактики осложнений после экстракции зубов применяются различные препараты общего и местного действия (антибиотики, асептики, анальгетики и др.), частота их возникновения остается высокой [3]. Профилактика послеоперационных осложнений и восстановительное лечение при их развитии эффективны в ранние сроки после экстракции зубов. Поэтому разработка методов профилактики острых воспалительных процессов и восстановительной коррекции их течения в ранние сроки после хирургических операций по

удалению зубов для предупреждения возникновения тяжелых осложнений (остеомиелиты, периоститы) является актуальной задачей в стоматологии.

В последнее время для профилактики хирургических осложнений в стоматологии стали применяться различные методы физиотерапии, обладающие противовоспалительным, анальгетическим и регенерационным действием [4; 5]. Интерес представляет магнитотерапия, применение которой пока еще не получило достаточного распространения в оперативной стоматологии. Методики ее просты и доступны в практической деятельности, имеется аппаратура отечественного производства для проведения процедур.

Учитывая вышеизложенное, цель нашего исследования — изучение эффективности местного сочетанного применения нового мукозального геля «Апиор» и магнитотерапии для предупреждения и восстановительного лечения осложнений после экстракции зубов.

## Материалы и методы исследования

Проведено обследование 48 человек в возрасте 23–48 лет после экстракции зубов. Экстракция зубов проводилась по показаниям данных клинкорентгенологических и лабораторных обследований, анализа, установления заболеваний, являющихся причиной удаления зубов. После удаления зуба пациентам выполняли репозицию фрактурированных стенок альвеолярного отростка (сжимали лунку) и на нее накладывали стерильный марлевый тампон на 15–20 мин. Пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало: осмотр, пальпацию, сбор анамнеза, рентгенографию челюстей, изучение вида микрофлоры в лунке. Изучали клиническое состояние лунки (наличие гиперемии, отека, болезненности, воспалительной инфильтрации, температурной реакции). Все обследования проводили как перед удалением зуба, так и в динамике лечения (на 1, 2, 5, 7 и 10-е сутки после экстракции зубов).





Все пациенты были разделены на две группы: контрольную, которая получала базовую схему лечения, включающую гигиеническую обработку раневой поверхности в полости рта гелем «Канистад», анальгетики по показаниям; 2-я группа — дополнительно с первых дней после экстракции зуба получала местно на область операционной раны аппликации мукозального геля «Апиор» на основе биологически активных веществ с противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным, обезболивающим эффектами [6] экспозицией 10–15 мин и сразу после этого проводили сеанс магнитотерапии пульсирующим электромагнитным полем низкой частоты с помощью аппарата «Полюс-3», используя величину индукции 30 мТл, лечебную частоту 12,5 Гц в течение 10–15 мин. Процедуры проводили на протяжении 7–10 дней.

Определяли пробу Шиллера — Писарева в числах (баллах) и оценивали по окрашиванию: сосочков — 2 балла, десневого края — 4 балла, слизистой оболочки альвеолярного отростка — 8 баллов. Полученную сумму баллов делили на количество зубов. Таким образом, определяли йодное число Свракова:

— слабо выраженный процесс воспаления — до 2,30 балла;

— умеренно выраженный процесс воспаления — 2,67–5,00 баллов;

— интенсивный процесс воспаления — 5,33–8,00 баллов [7].

Динамика состояния местного иммунитета оценивалась по содержанию секреторного иммуноглобулина А, лизоцима. Уровень секреторного иммуноглобулина А определяли по методу радиальной иммунодиффузии [8] с использованием антисывороток к SIgA российского производства и микропланшетов фирмы Ну-

land (США). Изучение содержания лизоцима в ротовой жидкости проводили фотоколориметрическим методом с использованием индикаторных микроорганизмов *Micrococcus Lisodeicticus* (Биохимреактив, Санкт-Петербург) [9].

Состояние регионарной гемодинамики в зоне оперативного вмешательства изучали методом фотоплетизмографии (ФПГ). Для регистрации кровотока в режиме отраженного света использовали датчик со светодиодом AJI-107 с длиной волны 0,9 мм и фотоприемник с фотодиода ФД-26 к. Регистрировали ФПГ на электрокардиографе 6NEK-6 [10].

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с помощью t-критерия Стьюдента с использованием программы "Microsoft Excel 2000" на P-IV.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У большинства (87 %) больных в области операционного вмешательства в первые часы после экстракции зубов отмечались слабая или умеренно выраженная боль, отек мягких тканей и слизистой оболочки, гиперемия слизистой оболочки, у 13 % наблюдалось повышение температуры тела. У всех пациентов группы, которая получала традиционное лечение, сохранялась клиническая симптоматика первых суток. Применение апигеля с магнитотерапией у больных в раннем послеоперационном периоде уже к концу 2-го дня после операции приводило к достоверному снижению, по сравнению с контрольной группой, основных клинических проявлений осложнения. Так, боль у больных, получивших одну процедуру, исчезала уже через 1–1,5 ч у 48 %, при этом у больных при экстракции двух и более зубов через 3–6 ч она возникала вновь (у 14 %). Значительно менее выраженными в основной группе

больных на 2-й день после операции были отек (42 %) и гиперемия (34 %) слизистой оболочки.

Включение в состав комплексной терапии сочетанного применения аппликаций гелем «Апиор» и магнитотерапии повышало эффективность профилактики возникновения основных осложнений, развивающихся после экстракции зубов. Частота возникновения боли, отека слизистой оболочки, гиперемии слизистой в области операционного воздействия, повышение температуры тела на 2-е сутки после операции была в 1,8–2 раза меньше, чем в контрольной группе, получавшей базовое лечение.

Через 3–4 дня после начала лечения гиперемия слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба в основной группе определялась умеренной у 5 (25,0 %) человек, незначительной — у 15 (75,0 %) человек. В контрольной группе умеренная гиперемия выявлялась у 11 (55,0 %) пациентов, незначительная у 9 (45,0 %) человек. На 6–7-й день проводимого лечения гиперемия слизистой оболочки лунки в основной группе была незначительной у 3 (15,0 %) человек, а в контрольной группе умеренной — у 2 (10,0 %) пациентов, незначительной — у 8 (40,0 %) человек.

Йодное число Свракова [7] при обследовании на 1-е сутки после удаления зубов составило в основной группе в среднем (6,8±0,6) балла, а в контрольной — (6,6±0,8) балла (интенсивный воспалительный процесс). На 3-й день после проводимого лечения йодное число Свракова в основной группе определялось в среднем (3,5±0,6) балла (умеренно выраженный воспалительный процесс), а в контрольной группе — (4,8±0,8) балла (умеренно выраженный воспалительный процесс). На 7-й день после экстракции зу-



бов и проведенного лечения йодное число Свракова в основной группе составило ( $2,1 \pm 0,8$ ) балла (слабо выраженный воспалительный процесс), а в контрольной группе — ( $3,8 \pm 0,7$ ) балла (умеренно выраженный воспалительный процесс).

На 5-е сутки после удаления зубов при сочетанном применении апигеля и магнитотерапии отмечалось полное купирование такого значимого симптома, как боль, тогда как в контрольной группе он сохранялся в 32 % случаев. Под влиянием данной процедуры быстрее происходило восстановление мягких тканей в области оперативного вмешательства. Заживление послеоперационной раны в основной группе к 5-м суткам наблюдалось у 83 % пациентов, в то время как в контрольной группе оно произошло лишь у 36 % больных.

На 7-е сутки в основной группе больных отсутствовало большинство признаков послеоперационного осложнения. Только у 8 % больных сохранялись такие признаки локального воспаления, как отек и гиперемия слизистой оболочки. При этом отсутствие болевых ощущений и заживление раны отмечено у всех пациентов, в то время как у пациентов, получавших общепринятое лечение, лишь у 75 и 64 % больных соответственно.

На 10-е сутки в группе с применением мукозального геля и магнитотерапии отсутствовали какие-либо проявления осложнений, в то время как в контрольной группе еще сохранялись боль, отек и гиперемия слизистой оболочки в 20 и 42 % случаев.

Частота возникновения постэкстракционных, воспалительных осложнений [11] у обследуемых пациентов после предпринятого лечения была следующая: в основной группе из 20 человек в постэкстракционном периоде разви-

лся альвеолит у 2 (10,0 %) пациентов, в контрольной группе (при использовании геля «Камистад») — у 5 (25,0 %) из 20 обследуемых проявился альвеолит, т. е. в 2,5 раза чаще.

Проведен анализ микробиологических обследований, выполненных у 18 пациентов, который выявил в ассоциативных связях микроорганизмы у 5 (27,8 %) больных и в монокультуре — у 13 (72,2 %) больных. Ассоциации представляли собой в основном сочетание двух разновидностей микроорганизмов: золотистый и эпидермальный стафилококки. У 9 обследованных при традиционной терапии на 7-й день высевались из лунки удаленного зуба золотистый (53,4 %), эпидермальный (17,6 %) стафилококки, грибы рода *Candida* (4,3 %). При применении нового местного реабилитационного метода у пациентов высевался в основном эпидермальный стафилококк (15,8 %), при этом численность *Streptococcus* и *Lactobacillus*, основных резидентных бактерий полости рта, возрастала в среднем на 7,6 %. Микробиологические исследования лунки удаленного зуба в постэкстракционный период выявили, что под влиянием предложенного способа местного применения геля «Апиор» и магнитотерапии в комплексной реабилитации создаются условия для нормализации микрофлоры полости рта за счет бактериостатического действия мукозального геля, снижающего количество патогенных микроорганизмов, предупреждающего инфицирование лунки и, таким образом, способствующего ускоренному заживлению.

Применение разработанного локального метода в раннем послеоперационном периоде повышает эффективность восстановительной коррекции течения осложнений после экстракции зубов, способствует

более быстрому купированию основных проявлений местного воспаления и ускорению в 2 раза по сравнению с традиционной терапией времени заживления послеоперационной раны.

Учитывая важное значение кровоснабжения тканей для полноценного заживления послеоперационной раны, были изучены фотоплетизмографические показатели, показатели состояния сосудов в области удаленного зуба у больных в разные сроки после экстракции зубов (табл. 1). Показано, что непосредственно после операции происходит существенное снижение кровенаполнения в области лунки удаленного зуба за счет выраженного гипертонуса артериальных сосудов и нарушения венозного оттока. Под влиянием сочетанного применения мукозального геля «Апиор» и низкочастотного электромагнитного поля отмечена достоверная позитивная коррекция локальной гемодинамики уже после первых процедур, в виде восстановления до значений физиологической нормы всех изучаемых показателей фотоплетизмограммы. В то же время в контроле, хотя и наблюдались достоверные положительные сдвиги основных показателей гемодинамики, они не достигали нормальных величин. Показано, что коррекция нарушенного кровотока в области удаленного зуба как в основной, так и в контрольной группах осуществлялась за счет улучшения тонуса и эластичности артериальных сосудов, обеспечивающих улучшение кровообращения по артериальному руслу на фоне уменьшения явлений венозного застоя.

Состояние локального иммунитета полости рта влияет на развитие воспаления при острой травматизации тканей. Ключевую роль в системе антимикробной защиты ротовой полости отводят ферменту



Таблица 1

**Динамика показателей локального кровотока  
при восстановительной терапии после экстракции зубов**

Группа пациентов	Норма	Исходные значения (после операции)	После 5 процедур	После курса лечения
<b>Фотоплетизмографический индекс</b>				
Конт- рольная	0,97± ±0,03	0,83±0,03	0,87±0,03 p<0,05	0,89±0,03 p<0,05
Основная		0,81±0,03	0,92±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,98±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
<b>Показатель венозного оттока</b>				
Конт- рольная	60,90± ±1,47	79,00±1,27	71,20±1,71 p<0,05	73,30±1,27 p<0,05
Основная		78,70±1,13	62,30±1,22 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	60,70±1,31 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
<b>Показатель тонуса сосудов</b>				
Конт- рольная	15,70± ±0,11	22,50±0,18	22,00±0,15 p<0,05	17,10±0,15 p<0,05
Основная		22,10±0,12	16,30±0,11 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	15,80±0,13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05

*Примечание.* В табл. 1, 2: p — достоверность отличий от исходного уровня; p<sub>1</sub> — достоверность отличий между группами.

лизоциму [9]. Поэтому для оценки взаимосвязи местного иммунитета и неспецифической защиты в полости рта у пациентов обеих групп было проведено определение концентрации секреторного иммуноглобулина А и уровня лизоцима в ротовой жидкости. Изучение локального иммунитета на 2-е сутки после проведения экстракции зубов показало, что у всех пациентов наблюдалось снижение содер-

жания SIgA ротовой жидкости. Сравнительный анализ показателей секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости пациентов основной и контрольной групп выявил преимущество иммунокорригирующего действия разработанного сочетанного локального комплекса по сравнению с традиционным применением. Это проявлялось в более выраженном восстановлении содержания секреторного им-

муноглобулина А до нормальных показателей. В контрольной группе, хотя до конца лечения определялось повышение этого показателя, он исходного уровня не достигал (табл. 2).

Применение аппликаций мукозального геля «Апиор» и магнитотерапии способствовало повышению содержания лизоцима в ротовой жидкости, которое сохранялось на более высоком уровне до конца наблюдения по сравнению с показателями у пациентов, которым применяли базовую терапию. Содержание SIgA в ротовой жидкости при нашем наблюдении коррелировало с уровнем лизоцима, что свидетельствовало о мобилизации иммуномодулирующего эффекта применяемой терапии.

Таким образом, включение в базовую терапию постэкстракционного периода локального сочетанного применения аппликаций мукозального геля «Апиор» и пульсирующего низкочастотного электромагнитного поля оказывает выраженное анальгетическое, противовоспалительное, репаративное, иммуностимулирующее действие, проявляющееся в купировании клинических признаков местного воспаления, нормализации локального кровотока, обменных процессов в послеоперационной области, активации регенерации тканей, и способствует профилактике осложнений и быстрому восстановительно-

Таблица 2

**Динамика состояния локального иммунитета  
у пациентов после экстракции зубов  
под влиянием проведенной восстановительной терапии**

Показатель	До операции	После операции, день					
		Основная группа, n=20			Контрольная группа, n=20		
		1	3	7	1	3	7
SIgA, г/л	0,22±0,01	0,13±0,01 p<0,05	0,17±0,01 p<0,05	0,23±0,01 p>0,05	0,12±0,01 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,15±0,01 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,19±0,01 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Лизоцим, мкг/мл	0,28±0,05	0,15±0,03 p<0,05	0,19±0,03 p<0,05	0,26±0,04 p>0,05	0,14±0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,16±0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,20±0,04 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05





му лечению после операции экстракции зубов.

### Выводы

Включение в базовую терапию разработанного локального метода сочетанного применения аппликаций мукозального геля «Апиор» и переменного магнитного поля низкой частоты в послеоперационном периоде повышает эффективность профилактики осложнений после экстракции зубов.

Применение разработанной методики в раннем послеоперационном периоде оказывает восстановительную коррекцию клинических признаков постэкстракционного течения, способствуя более быстрому купированию боли, основных проявлений местного воспаления и ускорению заживления послеоперационной раны.

Использование нового местного метода лечения в комплексной терапии при экстракции зубов обеспечивает устранение развивающегося дисбаланса показателей локального иммунитета, восстановление нормальных показателей локального кровотока в послеоперационных областях.

Разработанный метод профилактики послеоперационных осложнений после экстракции зубов с использованием локального воздействия мукозального геля и магнитотерапии целесообразно использовать с первых суток после хирургического лечения, особенно на фоне предшествующих воспалительных процессов, а также при удалении двух зубов и более.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гараев З. И. Снижение риска развития осложнений при экстракции зубов / З. И. Гараев, Р. А. Джавадов, Х. Б. Насибов // Современная стоматология. – 2015. – № 3. – С. 74–76.
2. Фролков В. К. Применение пунтурной магнитотерапии для профилактики осложнений после экстракции и имплантации зубов / В. К. Фролков, Д. И. Иванов, С. А. Радзиевский // Вопросы курортологии, физиотерапии. – 2010. – № 1. – С. 48–49.

3. Кулаков А. А. Комплексная антибиотико- и пробиотикотерапия как профилактика послеоперационных осложнений при экстракции зубов / А. А. Кулаков, И. В. Бондаренко, А. А. Воробьев // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 35–39.

4. Иванов Д. Ю. Магнитопунктура в профилактике и восстановительном лечении осложнений после экстракции зубов и дентальной имплантации / Д. Ю. Иванов // Стоматология. – 2012. – № 4. – С. 54–58.

5. Рыболовлев Е. В. Магнитопунктура переменным магнитным полем в лечении и реабилитации больных после удаления зубов / Е. В. Рыболовлев // Клиническая имплантология и стоматология. – 2014. – № 4. – С. 26–28.

6. Пат. України 94885 МПК (2014.01) А61К31/00, А61К35/00 Гель для лікування реакцій слизової оболонки порожнини рота на променевою терапію / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М.; заявник і патенто-власник Одес. нац. мед. ун-т. – № u2014046943; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23.

7. Свраков Д. Пародонтопатии (этиология, клиника, лечение). – София: Медицина и физкультура, 1962. – 212 с.

8. Кабирова М. Ф. Метод определения содержания всех классов иммуноглобулинов полости рта для изучения некоторых параметров местного иммунитета / М. Ф. Кабирова, Т. С. Чемикосова, Е. А. Маковская // Научно-практическая конференция стоматологов РБ: сб. ст. – Уфа: изд-во УГМИ, 2000. – С. 14–17.

9. Сторожук П. Г. Определение активности лизоцима слюны / П. Г. Сторожук, И. В. Сафарова, В. В. Еричев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 6. – С. 13–15.

10. Александров М. Т. Исследование оптических свойств тканей фотоплетизмографическим методом / М. Т. Александров, В. К. Осипов, В. А. Черноусова // Стоматология. – 2006. – № 1. – С. 27–29.

11. Павлов Б. Л. Частота альвеолита после удаления зубов / Б. Л. Павлов, Т. Г. Гапаненко // Стоматология. – 2004. – № 5. – С. 8–12.

### REFERENCES

1. Garaev Z.I., Dzhavadov R.A., Nasibov Kh.B. Decline of risk of development of complications at extraction of teeth. *Sovremennaya stomatologiya* 2015; 3: 74-76.
2. Frolov V.K., Ivanov D.I., Radzievskiy S.A. Application of puncture magnetotherapy for the prophylaxis of complications after extraction and im-

plantation of teeth. *Voprosy kurortologii, fizioterapii* 2010; 1: 48-49.

3. Kulakov A.A., Bondarenko I.V., Vorobyev A.A. Complex antibiotic and probiotic therapy as a prophylaxis of post-operation complications at extraction of teeth. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2013; 3: 35-39.

4. Ivanov D.Yu. Magnetopuncture in prophylaxis and restoration treatment of complications after extraction of teeth and dental implantation. *Stomatologiya* 2012; 4: 54-58.

5. Rybolovlev Ye.V. Magnetopuncture by alternating magnetic field in the medical treatment and rehabilitation of patients after deleting teeth. *Klinicheskaya implantologiya i stomatologiya* 2014; 4: 26-28.

6. Kravchenko L.S., Solodenko G.M. Pat. Ukraine 94885 MPC (2014.01) A61C31/00 patent, A61C35/00. *Gel for likuvannya reaktsiy slyzovoyi obolonky porozhnyny rota na promenevu terapiyu; declarant and patentoobladatel* Odes. nats. med. un-t; u201404694 zayavl. 05.05.2014; opubl. 10.12.2014, byul. 23.

7. Svrakov D. Parodontopathy (etiology, clinic, medical treatment). Sofia, *Meditsina i fizkultura*, 1962: 212 p.

8. Kabirova M.F., Chemikosova T.S., Makovskaya E.A. Method of determinations of content of all classes of immunoglobulins of oral cavity for the study of some parameters of local immunity. *Nauchno-prakticheskaya konferentsiya stomatologov RB: a set of articles*. Ufa, edit. Office of the UGMI, 2000: 14-17.

9. Storozhuk P.G., Safarova I.V., Eriчев V.V. Determination of activity of saliva lysozym. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2000; 6: 13-15.

10. Aleksandrov M.T., Osipov V.K., Chernousova V.A. Research of optic properties of tissues by the photoplethysmographic method. *Stomatologiya* 2006; 1: 27-29.

11. Pavlov B.L., Gapanenko T.G. Alveolitis rate after deleting teeth. *Stomatologiya* 2004; 5: 8-1.

Поступила 21.03.2017  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова





З. В. Чумак<sup>2</sup>, О. О. Зелінський<sup>1</sup>, М. В. Шаповал<sup>1</sup>

## ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ТЕЛОМЕРАЗИ В КЛІТИНАХ ЕНДОМЕТРІЯ

<sup>1</sup> Одеське відділення Асоціації акушерів-гінекологів, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Одеський міський центр з проблем клімактерію, Одеса, Україна

УДК 618.145-007.61:576.316.24

З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал

### ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТЕЛОМЕРАЗИ В КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ

<sup>1</sup> Одесское отделение Ассоциации акушеров-гинекологов, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Одесский городской центр по проблемам климактерия, Одесса, Украина

Проведено изучение активности теломеразы в 30 образцах эндометриальной ткани, с морфологически установленной гиперплазией эндометрия, которые были распределены на группы исследования согласно с классификацией, предложенной ВОЗ в 1994 г. Контрольную группу составили 11 препаратов эндометрия, полученные у женщин в процессе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям. В результате анализа была выявлена определенная тенденция к повышению активности теломеразы в пролиферативном эндометрии относительно секреторного и установлено статистически достоверное повышение фермента у части эндометриальных клеток в образцах с атипичной комплексной гиперплазией, которая определяет повышенную пролиферативную активность на фоне имеющихся или приобретенных в процессе жизнедеятельности клетки мутагенных нарушений, что может приводить к неоплазии.

**Ключевые слова:** теломераза, теломера, гиперплазия эндометрия, неоплазия.

UDC 618.145-007.61:576.316.24

Z. V. Chumak<sup>2</sup>, O. O. Zelinsky<sup>1</sup>, M. V. Shapoval<sup>1</sup>

### PROSPECTS FOR THE TELOMERASE ACTIVITY CLINICAL SIGNIFICANCE DETERMINING IN THE CELLS OF THE ENDOMETRIUM

<sup>1</sup> Odessa Department of Association of Obstetricians and Gynaecologists, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> Odessa City Centre of Climacteric Problems, Odessa, Ukraine

**Objective.** Definition of the clinical significance of telomerase activity in ordinary cells and various types of hyperplastic endometrium.

**Materials and methods.** For the study of samples in 30 women aged 38 to 53 years old with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia was conducted: 1st group — simple endometrial hyperplasia without atypia (SG) — 7 samples of the endometrium; 2nd group — complex hyperplasia without atypia (CH) — 8 samples; 3rd group — simple hyperplasia with atypia (SGA) — 8 samples; 4th group — complex hyperplasia with atypia (CGA) — 7 samples. Control study was for 5th group — proliferation phase (PP) — 6 samples; 6th group — phase secretion (SP) — 5 samples.

**Results and discussion.** Some tendency to increase telomerase activity in proliferative endometrium and inhibition type in secretory phase were determined. Analyzing the data of enzyme activity in the cells of hyperplastic endometrium, the reactivation of telomerase at the complex atypical hyperplasia and slightly reduced rate at Integrated hyperplasia without atypia were discovered. In groups of simple hyperplasia and atypical hyperplasia simple changes in telomerase activity were found.

**Conclusions.** The statistical analysis of the performed molecular genetic studies allow to consider the telomerase activity as a highly promising diagnostic criteria of endometrial proliferative processes and recommend its feasibility determination for differential diagnosis of benign and malignant proliferative processes which may be taken into account in the determination of the further treatment mode.

**Key words:** telomerase, telomeres, endometrial hyperplasia, neoplasia.

#### Вступ

Одними з найбільш поширених патологічних станів слизової оболонки тіла матки є дифузні гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), які становлять від 15 до 50 % серед гінекологічних захворювань

у цілому за відсутності тенденції до зниження [10]. Їх здатність до імітації періодичної нормалізації циклу, рецидивів та малігнізації, багатофакторність процесів ГПЕ, що залежить від прояву морфологічних змін, потребує подальшого вивчення характеру етіопа-

тогенетичних механізмів їх розвитку.

Досягнення у галузі молекулярної біології, генетики, імунології суттєво розширили пошук нових високоінформативних ранніх маркерів діагностики та предикторів малігнізації [2; 7; 8; 11; 12; 15].



Останнє має суттєве значення як у формуванні груп ризику, так і у визначенні перспективи терапевтичного або хірургічного методів лікування [7] та критеріїв ефективності лікувальних заходів ГПЕ [9; 10].

При дослідженні іморталізації клітин, у цілому, протягом останніх років багато уваги приділяється вивченню активності теломерази — ферменту, який відновлює теломерні повтори, втрачені в процесі поділу клітин [4; 5; 13]. Відомо, що реактивація теломерази продовжує реплікативне життя соматичних клітин, збільшує їх здатність до поділу, що і відбувається при малігнізації тканини й призводить до її росту [3]. За фізіологічних умов, рівень теломерази ретельно регулюється [6; 8], тому що вкорочення теломер, обмежений поділ, насамкінець призводять до сенесенсу клітини [3; 4].

Результатами багатьох досліджень було встановлено високу активність теломерази у клітинах 85 % пухлин, за рахунок чого довжина теломер підтримується на певному рівні й забезпечує безмежний поділ [5]. Існує припущення, що зниження теломеразної активності в соматичних клітинах — це набута в процесі еволюції властивість, спрямована на їх захист у подальшому від процесів малігнізації [3; 5].

На основі фундаментальних досліджень механізмів активності теломерази були знайдені засоби блокування процесу підтримки довжини теломер, що може використовуватись у розробках протиракової терапії [7; 9]. Незважаючи на інтенсивний пошук активаторів теломерази, їх ідентифіковано відносно мало [3].

Ендометрій — одна із небагатьох соматичних тканин, якій притаманна активність теломерази і пов'язана з цим морфологічна пластичність, регулярна проліферативна та секреторна мінливість [1; 7; 8; 11]. Слід констатувати, що резуль-

тати досліджень з вивчення активності теломерази в ендометріальній тканині при гіперпластичних станах досить суперечливі та маловизначенні.

**Мета** роботи — визначення клінічної значущості активності теломерази у клітинах нормального й різних типах гіперпластичного ендометрія.

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

Проведено клініко-лабораторне обстеження та взяття зразків ендометрія у 30 жінок віком від 38 до 53 років з патогістологічно верифікованим діагнозом «гіперплазія ендометрія» (основна група). Паралельно вивчено 11 зразків ендометрія, отриманого в результаті підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (контрольна група). Згідно з класифікацією ВООЗ (1994), були сформовані такі групи: I група — проста гіперплазія ендометрія без атипії (ПГ) — 7 зразків ендометрія, середній вік —  $(45,38 \pm 1,66)$  року; II група — комплексна гіперплазія без атипії (КГ) — 8 зразків, середній вік  $(45,25 \pm 1,69)$  року; III група — проста гіперплазія з атипією (ПГА) — 8 зразків, середній вік  $(46,75 \pm 1,53)$  року; IV група — комплексна гіперплазія з атипією (КГА) — 7 зразків, середній вік  $(43,86 \pm 1,94)$  року). Контрольне дослідження склали групи з морфологічно незмінним ендометрієм — 11 зразків, із них: V група — фаза проліферації (НП) — 6 зразків, середній вік  $(38,67 \pm 0,67)$  року; VI група — фаза секреції (НС) — 5 зразків, середній вік  $(38,40 \pm 0,93)$  року.

Відносну активність теломерази визначали із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з барвником SYBR Green TRAP (telomeric repeat amplification protocol) за методикою Н. Wege et al. [14], який дозволяє у клітинних і тканинних екстрактах реєструвати дуже низькі рівні активності теломерази. У режи-

мі реального часу кількісного TRAP аналізу (RQ-TRAP) розроблена методика, яка забезпечує новий інструмент для швидкої і надійної кількісної оцінки активності теломерази. Аналіз у реакційній суміші з 2 мкл екстрактів тканин; 0,1 мкг прямого праймеру; 0,05 мкг зворотного праймеру і 12,5 мкл мастерміксу LightCycler 480 SYBR Green I (Roche Applied Biosystems). Послідовності праймерів були використані за N. W. Kim et al. (1994). Для підвищення точності дослідження в кожному зразку ми застосовували від 4 до 6 проб матеріалу клітин й обчислювали їх середню величину.

Результати досліджень опрацьовувалися статистично за допомогою варіаційної статистики з критерієм Стьюдента, за допомогою статистичного методу виконано розрахунки відношення шансів та відносного ризику, проведено ризикометричну оцінку діагностичної цінності визначення активності теломерази за допомогою стандартних комп'ютерних систем.

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

Розрахунок основних операційних характеристик діагностичних тестів, застосований у роботі для різних патоморфологічних форм гіперпластичних процесів ендометрія, показав, що найбільші рівні відносного ризику були притаманні КГА —  $RR=1,43$  (ДІ 95 % — 0,65; 3,11), причому  $RRR=0,43$ . Чутливість тесту Se — 0,67, специфічність Sp — 0,67, що дозволяє застосовувати його у скринінгових програмах. Натомість для інших показників значення RR та RRR були меншими, так само як і значення специфічності та чутливості тестів. Наведені дані представлені у табл. 1.

Втім, з огляду на малу чисельність вибірки статистично значущих відмінностей між підгрупами визначено не було



(OR<sub>min</sub><1,0). Виявлене OR у групах з КГ та КГА — 1,67 і 4,0 відповідно підтверджує наявність сильного зв'язку між активністю теломерази та даними формами гіперпластичного процесу (табл. 2). Наведене дозволяє розглядати визначення активності теломерази як перспективний високоінформативний діагностичний критерій при проліферативних процесах ендометрія.

У результаті проведення дослідження для визначення активності теломерази був застосований метод ПЛР у реальному часі за протоколами TRAP, що дозволило провести кількісне визначення показників. Результати досліджень подані на рис. 1.

За результатами проведеного аналізу даних дослідження ендометрія при двофазному менструальному циклі була визначена певна тенденція до підвищення активності теломерази в проліферативному типі, що становило (1,25±0,07) е. а. порівняно з секреторним ендометрієм — (1,18±0,05) е. а., що дає підстави розглядати підвищення активності ферменту як критерій стану проліферативних процесів у цілому та констатувати її інгібіцію у фазу секреції. Результати роботи значною мірою збігаються з даними інших авторів (Л. В. Адамян і соавт., 2006, Rainer Lehner et al., 2002).

Можна вважати не менш важливим положення про наявність відповідного паралелізму між активацією та інгібіцією активності теломерази й стероїдогенезом, що може свідчити на користь одного з провідних факторів розвитку ГПЕ — абсолютної або відносної гіперестрогенії [1].

При аналізі даних активності ферменту в клітинах гіперпластичного ендометрія, науковий інтерес становлять і результати констатації реактивації теломерази при комплексній атиповій гіперплазії (1,54±0,05) е. а. (p<0,05). Цей

Таблиця 1  
Ризикометрична оцінка діагностичної цінності визначення активності теломерази у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показник	ПГ	КГ	ПГА	КГА
Абс. ризик в основній групі (EER)	0,43	0,75	0,5	0,86
Абс. ризик в контрольній групі (CER)	0,60	0,60	0,60	0,60
Відносний ризик (RR)	0,71	1,25	0,83	1,43
Стандартна помилка відносного ризику (S)	0,57	0,42	0,51	0,39
Нижня межа 95 % ДІ (CI)	0,23	0,55	0,31	0,65
Верхня межа 95 % ДІ (CI)	2,18	2,84	2,26	3,11
Зниження відносного ризику (RRR)	0,29	0,25	0,17	0,43
Різниця ризиків (RD)	0,17	0,15	0,10	0,25
Чутливість (Se)	0,50	0,67	0,57	0,67
Специфічність (Sp)	0,33	0,50	0,33	0,67

Таблиця 2

Відношення шансів виявлення фактора ризику в групах порівняння

Показник	ПГ	КГ	ПГА	КГА
Шанс знайти фактор ризику в основній групі в контрольній групі	0,75	2,50	1,00	6,00
Відношення шансів (OR)	1,50	1,50	1,50	1,50
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,50	1,67	0,67	4,00
Стандартна помилка відношення шансів (S)	1,19	1,24	1,16	1,41
Нижня межа довірчого інтервалу (CI)	0,05	0,15	0,07	0,25
Верхня межа довірчого інтервалу (CI)	5,15	18,9	6,41	63,9

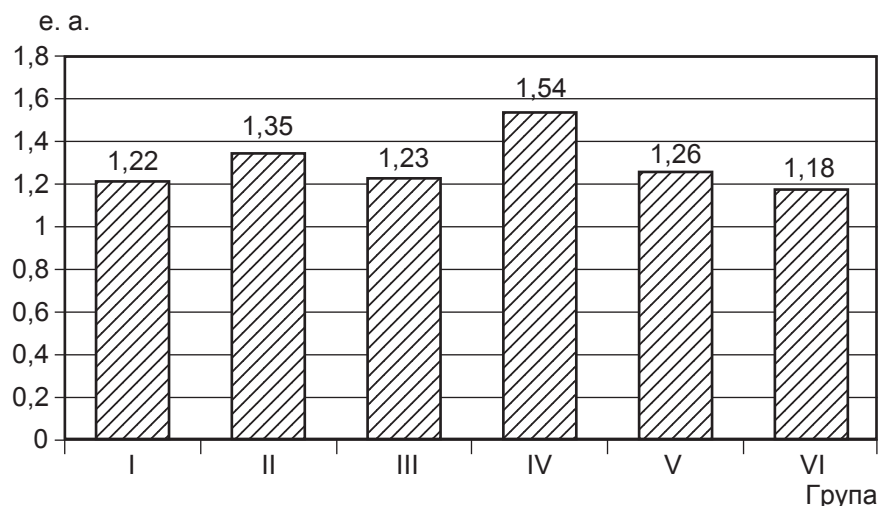


Рис. 1. Активність теломерази у клітинах ендометрія, M±m

показник дещо зменшений при комплексній гіперплазії без атипії (1,35±0,07) е. а. (p<sub>II</sub>-p<sub>IV</sub><0,05). У групах простої гіперплазії та простої атипової гіперплазії достовірних змін активності теломерази не виявлено —

(1,22±0,10) і (1,23±0,08) е. а. відповідно.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що підвищена проліферативна активність клітин при комплексній атиповій гіперплазії може бути





зумовлена реактивацією теломери, внаслідок якої відновлюється довжина теломер і клітини набувають збільшеного реплікативного потенціалу. Збільшення тривалості їх життя може включати механізми нарощування додаткових генетичних порушень, які в подальшому призводять до розвитку процесів малігнізації. Наявність уже існуючих додаткових мутацій та біохімічних маркерів при реплікації теломери може потенціювати неоплазію [7; 9].

Отримані дані дещо суперечать результатам, у яких встановлено підвищення експресії гена *hTERT* лише при раку ендометрія та відсутність його змін при простій і атиповій гіперплазіях [2]. Аналогічні результати були отримані при вивченні теломеразної активності при аденокарциномі та проліферативному й секреторному ендометрії. Авторами констатовано незначне підвищення активності ферменту у фазу проліферації та її зростання при ендометріодній карциномі [16]. У проведеному дослідженні отримано дані, що збігаються з результатами праць Y. Dong et al. (2004), які встановили підвищення сигналу мРНК *hTERT* при аденокарциномі й атиповій гіперплазії.

Протиріччя результатів існуючих і проведених досліджень можуть базуватися на відмінностях методик визначення активності теломери *in vivo* та на клітинних лініях у лабораторних умовах, експериментальних дослідженнях, що ускладнює деталізацію з'ясування механізмів [6; 9].

## Висновки

Статистичний аналіз проведених молекулярно-генетичних досліджень дозволяє розглядати активність теломери як перспективний високоінформативний діагностичний критерій розвитку проліферативних процесів ендометрія. Встановлена реактивація те-

ломерази в клітинах ендометрія при комплексній атиповій гіперплазії дозволяє рекомендувати доцільність визначення її активності для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних проліферативних процесів та може враховуватись у перспективі визначення лікувальної тактики.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Исследование гена каталитической субъединицы теломеразы (HTERT) в нормальном и гиперплазированном эндометрии / Л. В. Адамян, Х. З. Гусаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Спецвыпуск. – С. 94.
2. Адамян Л. В. Ген каталитической субъединицы теломеразы (HTERT) и сочетанные заболевания матки / Л. В. Адамян, Х. З. Гусаева, И. А. Марченко // Вестник ВолГМУ. – 2009. – № 1 (29). – С. 84–87.
3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – СПб. : Наука, 2003. – С. 467.
4. Берестяная А. Н. Роль теломер в процессе клеточного старения / А. Н. Берестяная, Д. М. Гродзинский // Научный вестник Ужгородского университета. Серия Биология. – 2012. – Вып. 33. – С. 5–16.
5. Богданов А. А. Теломеры и теломераза / А. А. Богданов // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 12. – С. 12–18.
6. Зверева М. Э. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности / М. Э. Зверева, Д. М. Щербакова, О. А. Донцова // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 155–202.
7. Егоров Е. Е. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья / Е. Е. Егоров // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 184–197.
8. Теломераза: методы определения активности / Д. А. Скворцов, М. Э. Зверева, О. В. Шпанченко [и др.] // Acta Nature. – 2011. – Т. 1. – № 1 (8). – С. 51–72.
9. Функции теломераз: удлинение теломер и не только / М. П. Рубцова, Д. П. Василькова, А. Н. Малявко [и др.] // Acta Nature. – 2012. – Т. 4, № 2 (13). – С. 44–61.
10. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, Е. А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 40–44.

11. Akbay E. A. Differential Roles of Telomere Attrition in Type I and II Endometrial Carcinogenesis / E. A. Akbay, C. M. Contreras, S.A. Perera // The American Journal of Pathology. – 2008. – Vol. 173, N 2. – P. 536–544.

12. Immunohistochemical and genetic profile of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium / Y. P. Geels, L. J. M. van der Putten, A. A. van Tilborg [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2015. – Vol. 137 (2). – P. 2–7.

13. Monaghan P. Organismal stress, telomeres and life histories / P. Monaghan // The Journal of Experimental Biology. – 2014. – Vol. 217. – P. 57–66.

14. SYBR Green real-time telomeric repeat amplification protocol for the rapid quantification of telomerase activity / H. Wege, M. S. Chui, H. T. Le [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2003. – Vol. 32, N 2. – P. 31.

15. Knockdown of hTERT end Treatment with BIBR1532 Inhibit Cell Proliferation and Invasion in Endometrial Cancer Cells / W. Kong, N. Lv, Z. Weiya [et al.] // J Cancer. – 2015. – Vol. 6, N 12. – P. 1337–1345.

16. Quantitative Analysis of Telomerase hTERT mRNA and Telomerase Activity in Endometrioid Adenocarcinoma and in Normal Endometrium / L. Rainer, E. Takayuki, A. James [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2002. – Vol. 84. – P. 120–125.

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Gusayeva H.Z. Investigation of the gene of the catalytic subunit of telomerase (HTRT) in the normal and hyperplastic endometrium. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolesney* 2006; spec. issue: 94
2. Adamyan L.V., Gusaeva H.Z., Marchenko I.A. Human telomerase reverse transcriptase (HTRT) and associated diseases of uterus. *Vesnik VolG-MU* 2009; 1(29): 4-87.
3. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. Sankt-Peterburg. "Nauka": 2003: 467.
4. Berestyayana A.N., Grodzinskiy D.M. The role of telomeres in the process of cell aging. *Naukovy visnyk Uzhgorodskogo universitetu. Biologiya*. 2012; 33: 5-16.
5. Bogdanov A.A. Telomeres and telomerase. *Sorosovskiy obrasovatelnyy zhurnal* 1998; 12: 12-18.
6. Zvereva M.E., Shcherbakova D.M., Dontsova O.A. Telomerase: Structure, functions and ways of regulation of activity. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 2010; 50: 155-202.
7. Yegorov E.E. Telomeres, telomerase, carcinogenesis and health





measures. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3(2): 184-197.

8. Skvortsov D.A., Zvereva M.E., Shpanchenko O.V. et al. Telomerase: Methods for determining the activity. *Acta Nature*. 2012; 4; 2(13): 44-61.

9. Rubtsova M.P., Vasilkova D.P., Malyavko A.N. et al. Telomerase functions: telomere lengthening and not only. *Acta Nature*. 2012; 4; 2 (13): 44-61.

10. Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Asaturova A.V., Kogan E.A. Frequency of detection and structure of endometrial hyperplasia in different age periods. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 3: 40-44.

11. Akbay E.A., Contreras C.M., Herrera S.A., Van Tilborg A.A. Differential

Roles of Telomere Attrition in Type I and II Endometrial Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology* 2008; 173 (2): 536-544.

12. Yvette P. Geels, Louis J. M. van der Putten et al. Immunohistochemical and genetic profile of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynec. Oncol.* 2015, March; 137(2): 2-7.

13. Monaghan P. Organismal stress, telomeres and life histories. *The Journal of Experimental Biology* 2014; 217: 57-66.

14. Wege H., Chui M.S., Le H.T. et al. SYBR Green real-time telomeric repeat amplification protocol for the rapid quantification of telomerase ac-

tivity. *Nucleic Acids Res* 2003 Jan 15; 31(2).

15. Kong W., Lv N., Weiya Z. et al. Knockdown of hTERT end Treatment with BIBR1532 Inhibit Cell Proliferation and Invasion in Endometrial Cancer Cells. *J Cancer* 2015; 6 (12): 1337-1345.

16. Rainer Lehner, Takayuki Enomoto, James A., et al. Quantitative Analysis of Telomerase hTERT mRNA and Telomerase Activity in Endometrioid Adenocarcinoma and in Normal Endometrium. *Gynecologic Oncology* 2002; 84: 120-125.

Надійшла 14.03.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Г. Марічереда

УДК 616.728.3-007.24-005.2-053.87-085.844.6.821.2

О. О. Якименко, Н. М. Богдан

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ НЕОКАРИПАЗИМ-400 ТА ПРЕСОТЕРАПІЇ У ЖІНОК В МЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.728.3-007.24-005.2-053.87-085.844.6.821.2

Е. А. Якименко, Н. М. Богдан

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НЕОКАРИПАЗИМ-400 И ПРЕСОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье представлены вопросы комплексного лечения с применением электрофореза неокарипазим-400 и пресотерапии у женщин в менопаузальном периоде, страдающих остеоартрозом коленных суставов по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. К исследованию в динамике привлечено 60 женщин в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст  $62,51 \pm 7,67$  года), с клиническими проявлениями остеоартроза коленных суставов в менопаузальном периоде (средняя продолжительность менопаузы  $8,50 \pm 0,43$  года). Выявлено, что назначение комплексного лечения с применением электрофореза неокарипазим-400 и пресотерапии является эффективным методом лечения данной категории больных, улучшает на 53 % клиническое течение остеоартроза и повышает качество жизни.

**Ключевые слова:** остеоартроз, женщины, менопауза, комплексная терапия.

UDC 616.728.3-007.24-005.2-053.87-085.844.6.821.2

О. О. Yakimenko, N. M. Bogdan

**EFFICACY OF COMPLEX TREATMENT WITH INCLUSION OF ELECTROPHORESIS NEOKARYPAZYM-400 AND PRESSURE THERAPY FOR WOMEN IN MENOPAUSE SUFFERING FROM KNEE OSTEOARTHRITIS**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose of research:** to estimate efficiency of complex medical treatment with application of electrophoresis neocaripazim-400 and pressure therapy in women with osteoarthritis of knee joints in the menopausal period.

**Materials and methods.** 60 women were included in research at the age 50–70 (middle age of  $62.51 \pm 7.67$  years old), with the diagnosed osteoarthritis of knee joints after the criteria of the American College of Rheumatologists (ASR).

Patients were divided into 2 groups according to treatment mode. All the patients (30 patients) of the 1st group were treated with non-steroid anti-inflammatory agents (meloxicam in the dose 15 mg every day, ones a day) and chondroprotectors (piascledin 300 ones a day, during 3 months). All pa-



tients of the 2nd group (30 persons) against a background of a standard medicinal anti-inflammatory and anaesthetic therapy was indicated a complex therapy with application of electrophoresis with neocaripazim-400 (by sinusoidal modulated currents (SMS) on the straightened mode 50% 50 Hz, by intensity of current 0.04–0.06 mA/cm<sup>2</sup>).

**Results.** After the conducted complex therapy with the inclusion of electrophoresis with neocaripazim and pressure therapy in the 2 group there was a reliable improvement of the knee joints OA clinical course, more pronounced, than in 1st group, where standard medicinal therapy was used. Use of complex therapy with electrophoresis with neocaripazim-400 and pressure therapy in women suffering from OA in menopausal period improves clinical course of OA: by 53.9% ( $p < 0.05$ ) decreases intensity of pain syndrome and by 56.3% ( $p < 0.05$ ) decreases WOMAC index after all the parameters — pain syndrome decreased by 64%, flexibility — by 63.3%, functional failure by 39.2% as compared with the group of patients treated by a standard scheme.

**Key words:** osteoarthritis, women, menopause, complex therapy.

Робота є фрагментом науково-дослідних тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії Одеського національного медичного університету «Особливості патогенезу метаболічного синдрому при патології серцево-судинної системи і сполучної тканини і способи корекції виявлених порушень», № держреєстрації 0105U008888, та «Лікування і профілактика соціально значимих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу значимих факторів ризику», № держреєстрації 0115U006646.

## Вступ

Остеоартроз (ОА) становить 17 % у структурі захворюваності та посідає перше місце серед захворювань суглобів. Остеоартроз колінного суглоба (ОАКС) у структурі ОА великих суглобів становить 69,7 %, що зумовлює медико-соціальну значущість проблеми [1; 2]. За останні роки наукові дослідження цієї проблеми присвячені переважно вирішенню окремих питань лікування та реабілітації таких хворих [1; 3]. Більшість дослідників вважають ОА вторинним синдромом, зумовленим травмою, запаленням або порушенням обмінних процесів. З такою точкою зору важко не погодитися. Виходячи з цього, відновне лікування ОАКС має передбачити усунення дії пер-

винного пускового фактора [2–4].

Обговорюються загальні фактори ризику ОА і серцево-судинних захворювань, які, за даними деяких авторів [2; 5], у жінок розцінюються як пізні метаболічні порушення постменопаузального періоду.

Одним із факторів, який сприяє ранньому виникненню та обтяжує перебіг ОАКС, є метаболічний синдром (МС). Надмірна маса тіла, як один із проявів МС, — важливий фактор ризику розвитку ОА, переважно осьових суглобів, унаслідок наявності не тільки надмірного механічного навантаження на суглоби, а й обмеження фізичної активності, що призводить до слабкості сухожилково-м'язового апарату та порушення конгруентності суглобових поверхонь. Збільшення маси тіла створює умови перевантаження для функціонування колінних суглобів [1; 2; 5].

Клінічне обстеження хворого та рентгенологічне дослідження є основними в діагностиці ОАКС. Як відомо, консервативне лікування остеоартрозу — тривале. Важливу роль у лікуванні ОА відіграє етапність і регулярність застосування лікувальних засобів. Прояви хвороби серйозно обмежують рухові можливості хворих, на значний термін знижують їх працездатність [1; 4; 6].

Тому розробка і наукове обґрунтування комплексних про-

грам фізичної реабілітації є необхідними і виправданими.

**Мета** дослідження — оцінити ефективність комплексного лікування із застосуванням електрофорезу неокаріпазім-400 та пресотерапії у жінок з остеоартрозом колінних суглобів у менопаузальному періоді.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження увійшли 60 жінок віком від 50 до 70 років (середній вік  $(62,51 \pm 7,67)$  року), зі встановленим діагнозом ОАКС за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), що мають I–II рентгенологічну стадію за Kellgren–Lawrence, менопаузальний період (середня тривалість менопаузи —  $(8,50 \pm 0,43)$  року) та МС (індекс маси тіла більше  $25 \text{ кг/м}^2$ , САТ/ДАТ —  $149,0 \pm 1,5/87,0 \pm 0,9$  мм рт. ст., окружність талії (ОТ) —  $(95,40 \pm 0,94)$  см, рівень глюкози —  $(5,90 \pm 0,03)$  ммоль/л, інсуліну —  $(14,60 \pm 0,07)$  мкОД/мл).

Пацієнти були поділені на дві групи за способом лікування. Усім пацієнтам (30 осіб) I групи проводилося лікування нестероїдними протизапальними препаратами (мелоксикам в дозі 15 мг щодня, один раз на добу) і хондропротекторами (піаскледин 300 — 1 таблетка на добу, протягом 3 міс.). Усім пацієнтам II групи (30 осіб) на фоні стандартної медикаментозної протизапальної та знеболювальної терапії при-



**Динаміка інтенсивності  
больового синдрому до  
та після стандартного  
медикаментозного лікування  
у I групі, до та після  
комплексного лікування  
із застосуванням  
електрофорезу  
неокарипазим-400  
і пресотерапії у II групі, M±m**

Термін спостереження	Інтенсивність болю за ВАШ
I група, n=30	
До лікування	5,92±0,07
Після лікування	3,75±0,04*
II група, n=30	
До лікування	5,93±0,09
Після лікування	2,73±0,03*. **

*Примітка.* У табл. 1–4: \* — достовірність відмінності показників до та після лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* — достовірність відмінності показників після лікування в I та II групах ( $p < 0,05$ ).

значалася комплексна терапія із застосуванням електрофорезу неокарипазим-400 (за допомогою синусоїдальних модульованих струмів на випрямленому режимі 50 % 50 Гц, інтенсивністю струму 0,04–0,06 мА/см<sup>2</sup>, сила струму до слабого впливу, з прокладкою, змоченою неокарипазимом-400 з двох електродів, на ділянки колінних суглобів, тривалістю 10–15 хв, щодня курсом 14–16 процедур) та пресотерапія з використанням апарата Doctor Life (костюм з електронним управлінням для пресомасажу ніг). Для пресотерапії використовуються спеціальні чоботи-ботфорти, в яких нагнітається повітря, що впливає на стопи, гомілки, коліна та стегна; тиск 80–100 мм рт. ст., тривалість процедури 20–30 хв протягом 8–10 днів, з повторенням курсу за показаннями через 3 міс.

Усім пацієнтам безпосередньо і в динаміці проводили клініко-лабораторне дослідження, що включало антропометрію з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

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

визначення АТ, окружності живота та колінних суглобів, вимірювання за допомогою кутоміра рухливості колінних суглобів, загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (показники запалення), ліпідограма. Проводили оцінку больового синдрому за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), болю та зниження якості життя за індексом WOMAC. Індекс WOMAC розраховувався за трьома розділами: вираженість болю в колінному суглобі (5 питань), обмеження рухливості в суглобі (2 питання), труднощі у вико-

нанні повсякденної діяльності (17 питань). Пацієнти оцінювали своє самопочуття (відповідаючи на питання) в балах від 0 до 100 (0 балів — без труднощів, 100 балів — неможливо). При аналізі враховувалася сумарний індекс WOMAC, а також індекси по кожному з розділів. За допомогою ВАШ пацієнтом оцінювалася вираженість болю в колінному суглобі в спокої та при ходьбі в балах від 0 до 100 (0 балів — відсутність болю, 100 балів — нестерпний біль).

Усім пацієнтам проводили рентгенографію колінних суглобів з оцінкою рентгенологічної стадії за I. Kellgren і I. Lawgense та ультразвукове дослідження колінних суглобів. Консультацію ендокринолога і гінеколога одержали всі пацієнтки.

Обробку результатів проводили безпосередньо і в динаміці через 3 міс. за допомогою пакета програм аналізів у системі Microsoft Excel. Достовірність відмінності одержаних даних досліджували за допомогою двостороннього t-критерію Стьюдента, критерію  $\phi$  Фішера.

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

Після проведеної комплексної терапії з включенням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії у II групі спостерігалось достовірне покращання клінічного перебігу ОА колінних суглобів, більш виражене, ніж у I групі, хворим якої призначалася стандартна медикаментозна терапія. Достовірно знизилася на 53,9 % ( $p < 0,05$ ) інтенсивність болю за ВАШ (табл. 1) і покращилася якість життя на 56,3 % ( $p < 0,05$ ) за всіма позиціями індексу WOMAC (табл. 2).

Проведена оцінка рухливості колінних суглобів за допо-

могою кутоміра у пацієнтів різних груп до та після лікування. На 45 % ( $p < 0,05$ ) збільшення рухливості колінних суглобів спостерігалось у тій групі пацієнтів, де застосовувалася комплексна терапія із включенням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії. У групі жінок з ОАКС, які отримували медикаментозну терапію, рухливість колінних суглобів збільшилася на 25 % ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні вмісту біохімічних показників запалення в динаміці у хворих I групи, які отримували медикаментозну терапію, вміст серореактивного білка (СРБ) знизився на 32 %, фібриногену — на 19 %, серомукоїду — на 18,8 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — на 22 % та інтерлейкіну 1А — на 19 % ( $p < 0,05$ , крім серомукоїду). У II групі, яка отримувала комплексне лікування з включенням електрофорезу неокарипазиму-400 та пресотерапії, вміст СРБ знизився на 40,6 %, фібриногену — на 27 %,



**Динаміка індексу WOMAC до та після стандартного медикаментозного лікування в I групі і до та після комплексного лікування із застосуванням електрофорезу неокаріпазім-400 і пресотерапії у II групі**

Термін спостереження	Шкала індексу WOMAC			
	Вираженість болю	Скутість	Функціональна недостатність	WOMAC сумарно
I група, n=30				
До лікування	134,17± ±12,30	52,31± ±4,90	398,36± ±35,30	574,37± ±55,40
Після лікування	75,33± ±6,90*	35,07± ±3,10*	298,81± ±27,50*	425,42± ±38,30*
% зниження	43,3	32,9	24,9	25,9
II група, n=30				
До лікування	154,31± ±13,30	63,27± ±6,10	447,73± ±45,50	652,57± ±67,30
Після лікування	55,33± ±6,90*, **	23,22± ±3,10*, **	272,25± ±27,30*, **	285,17± ±29,40*, **
% зниження	64	63,3	39,2	56,3

Таблиця 3

**Динаміка вмісту показників запалення у жінок у менопаузальному періоді з остеоартрозом колінних суглобів під впливом проведеної комплексної терапії із застосуванням електрофорезу неокаріпазім-400 та пресотерапії у I групі та стандартної медикаментозної терапії у II групі, M±m**

Показник	I група, n=30		II група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СРБ, мг/л	9,20±0,01	6,30±0,02*	9,10±0,01	5,40±0,02*, **
Фібриноген, г/л	5,23±0,05	4,24±0,05*	5,12±0,03	3,73±0,03*, **
Серомукоїд, од.	0,320± ±0,002	0,260± ±0,002	0,320± ±0,003	0,170± ±0,004*, **
ШОЕ, мм/год	18,00±1,06	14,00±1,03*	18,00±1,02	9,00±1,01*, **
IL-1A, пг/л	7,30±0,02	5,90±0,04*	7,40±0,03	4,80±0,02*, **

Таблиця 4

**Динаміка антропометричних даних у I та II групах до та після комплексного лікування**

Термін спостереження	Окружність колінного суглоба, см	
	Правого	Лівого
I група, n=30		
До лікування	45,98±0,30	45,92±0,30
Після лікування	43,89±0,30*	43,9±0,29*
% зниження	4,54	4,39
II група, n=30		
До лікування	45,97±0,29	45,93±0,29
Після лікування	41,76±0,24*, **	42,70±0,23*, **
% зниження	9,16	7,03

серомукоїду — на 46 % ШОЕ — на 50 % та IL-1A — на 35 %, що свідчить про достовірно значніше зменшення вираженості запального процесу, ніж у I групі пацієнток, яка отримувала стандартну медикаментозну терапію (табл. 3).

За допомогою сантиметрової стрічки було виміряно окружність колінних суглобів у хворих з ОАКС у менопаузальному періоді в обох групах дослідження до та після проведеного лікування (табл. 4)

У групі пацієнток, які отримували комплексну терапію із застосуванням електрофорезу неокаріпазім-400 та пресотерапії, спостерігалось зниження окружності колінних суглобів правого і лівого — у середньому на 9,16 і 7,03 % відповідно порівняно з показниками до лікування. У I групі, яка отримувала стандартну медикаментозну терапію, зниження окружності колінних суглобів становило: правого — 4,54 % і лівого — 4,39 % ( $p < 0,01$ ).

Також в обох групах було досліджено показники ліпідограма. У II групі, яка отримувала комплексне лікування із застосуванням електрофорезу неокаріпазім-400 та пресотерапії у поєднанні з медикаментозною терапією, вміст загального холестерину (ЗХ) знизився на 8,6 %, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) — на 11 %, тригліцеридів (ТГ) — на 10,5 % та коефіцієнта атерогенності (КА) — на 23,5 %. У групі, яка отримувала стандартну медикаментозну терапію, вміст ЗХ знизився на 5,3 %, ХС ЛПНЩ — на 10,9 %, ТГ — на 5,5 % і КА — на 19,4 %, що свідчить про достовірно (53,6 %;  $p < 0,05$ ) значніше зменшення вираженості ліпідного обміну, ніж у пацієнтів I групи (табл. 5).





Таблиця 5

**Динаміка показників ліпідограми у жінок  
у менопаузальному періоді, хворих на остеоартроз  
колінних суглобів, під впливом проведеної  
комплексної терапії, M±m**

Показник	ЗХ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	КА
I група, n=30					
До лікування	5,60± ±0,02	5,12± ±0,05	1,19± ±0,07	1,80± ±0,04	3,87± ±0,41
Після лікування	5,30± ±0,02*	4,56± ±0,05*	1,18± ±0,07	1,70± ±0,03*	3,12± ±0,13*
% зниження	5,3	10,9	—	5,5	19,4
II група, n=30					
До лікування	5,80± ±0,02	5,11± ±0,05	1,19± ±0,07	1,90± ±0,04	3,95± ±0,45
Після лікування	5,30± ±0,02*	4,54± ±0,05*	1,18± ±0,07	1,70± ±0,03*	3,02± ±0,10*
% зниження	8,6	11	—	10,5	23,5

Примітка. \* — достовірність відмінності показників до та після лікування (p<0,05). КА — коефіцієнт атерогенності.

### Висновки

1. Застосування комплексної терапії з включенням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії у жінок з остеоартрозом колінних суглобів в менопаузальному періоді достовірно покращує клінічний перебіг ОА: на 53,9 % (p<0,05) знижує інтенсивність больового синдрому за шкалою ВАШ та на 56,3 % (p<0,05) зменшує індекс WOMAC за всіма позиціями: вираженість болю зменшилась на 64 %, скутість — на 63,3 %, функціональна недостатність — на 39,2 % порівняно з групою хворих, які отримували стандартну медикаментозну терапію.

2. Комплексне лікування із застосуванням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії на 45 % (p<0,05) збільшує показники рухливості та зменшує окружність колінних суглобів: правого в середньому на 9,16 % і лівого — на 7,0 %, (p<0,01) порівняно з I групою хворих, які отримували стандартну медикаментозну терапію.

3. Призначення комплексного лікування із застосуванням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії у жінок з остеоартрозом колінних суглобів у менопаузальному періоді знижує показники ліпідного обміну на 53,6 % (p<0,05), а коефіцієнт атерогенності — на 23,5 % (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів, які отримували стандартну медикаментозну терапію.

4. Застосування комплексної терапії із включенням електрофорезу неокарипазим-400 та пресотерапії дозволяє зменшити ураження опорно-рухового апарату, больовий синдром на 53,9 % (p<0,05), скоротити термін лікування за рахунок покращання кровообігу, поліпшити якість життя на 56,3 % (p<0,05) у жінок з остеоартрозом колінних суглобів у менопаузальному періоді та може бути терапією вибору.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Національний підручник з ревматології / за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. — К. : Моріон. — 2013. — 672 с.

2. Поворознюк В. В. Остеоартроз: современные принципы лечения [Электронный ресурс] / В. В. Поворознюк // Здоровье Украины. — 2015. — Режим доступа : <http://health-ua.com/articles/469>

3. Талькут В. А. Консервативное лечение больных с гонартрозом на ранних стадиях / В. А. Талькут, К. В. Маколинец // Ортопедия, травматология и протезирование — 2013. — № 4. — С. 122–127.

4. Бурьянов А. А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе / А. А. Бурьянов // Практикующий лікар. — 2014. — № 4 — С. 18–24.

5. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. — 2015. — Vol. 23. — P. 22–30.

6. Уніфікований клінічний протокол «Первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації по остеоартрозу». Київ — 2016 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

### REFERENCES

1. Kovalenko V.M., Shyba N.M. (eds.) *Natsional'nyi pidruchnyk z revmatologii* [National textbook of rheumatology]. Kyiv, Morion 2013, 672 p.

2. Povoroznyuk V.V. Osteoarthritis: modern principles of treatment. *Zdorov'e Ukrainy 2015* [Electronic resource]. URL: <http://health-ua.com/articles/469>.

3. Talcut V.A., Makolinets K.V. Conservative treatment of patients with gonarthrosis in the early stages. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniya* 2013; 4: 122-127.

4. Burianov A.A. Joint pain. Osteoarthritis. Diagnosis and treatment at the present stage. *Praktikuyuchy likar* 2014; 4: 18-24.

5. Wang X., Hunter D., Xu J. et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015; 23: 22-30.

6. *Unified Clinical Protocol "primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) care and rehabilitation in osteoarthritis"* Kyiv 2016. URL: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

Надійшла 24.03.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. М. Ігнат'єв



О. В. Бондар, І. Л. Маланченко

# РОЛЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.19-006.6-08

А. В. Бондарь, И. Л. Маланченко

## РОЛЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

**Цель работы** — оценить роль неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) в составе комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ), сравнить результаты лечения в зависимости от схемы и режима ПХТ, проследить эффективность лечения, что определяется степенью патоморфоза опухоли и показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Лечение МР РМЖ (или первично иноперабельного РМЖ) складывается из предоперационного лечения, местного лечения (операция или лучевая терапия (ЛТ), или сочетание ЛТ с операцией) и адъювантной терапии.

Предоперационная ПХТ впервые была использована для лечения МР РМЖ с целью перевода процесса в операбельное состояние и увеличения продолжительности жизни пациенток.

Необходимость начинать лечение МР РМЖ с ПХТ продемонстрировали A. Fourquet et al.

Преимущества лечения, включающего на первом этапе ПХТ, представили также V. F. Semiglazov et al.

Таким образом, МР РМЖ является системным заболеванием, следовательно, и успех в его лечении связан с прогрессом и индивидуализацией системной терапии.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак молочной железы, комплексное лечение, неoadъювантная полихимиотерапия, патоморфоз опухоли.

UDC 618.19-006.6-08

O. V. Bondar, I. L. Malanchenko

## THE ROLE OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH REGIONAL BREAST CANCER

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The concept of "regional breast cancer" (RBC) includes tumors with different clinical and biological characteristics. This group includes IIIa stage, IIIb stage, IIIc stage and partially IIb stage cancer comply with the TNM classification (6th edition).

**Work objective:** (a) to evaluate the neoadjuvant polychemotherapy role in the complex treatment of patients with RBC, (b) to compare the treatment results depending on the scheme and regime of polychemotherapy (PCT), (c) to monitor the effectiveness of treatment that is determined by the degree of tumor pathomorphosis and indicators of the overall and disease-free survival.

**Application of PCT in the neoadjuvant mode at RBC.** RBC treatment (or primary inoperable RBC) includes preoperative (induction) treatment, local treatment (surgery or radiation therapy (RT), or the RT with surgery combination) and adjuvant therapy.

Preoperative chemotherapy was first used for the treatment of regional breast cancer with the goal of the process translation into an operable condition and increase the life expectancy of female patients.

**Clinical and morphological forecasting factor.** Fixation of tumor to chest wall, tumor ulceration, swelling and redness of the breast skin substantially burden the prognosis of the disease, which allowed C. Haagensen and A. P. Stout to attribute these symptoms to signs of inoperability. According to Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, the most frequent of these symptoms is a skin edema. The presence of skin edema in patients without systemic therapy is accompanied by a 10-year disease-free survival (DFS), that is equal to 0%. The fate of these patients suggests that, with the advent of breast skin edema, the breast cancer becomes a system disease, and its treatment is impossible without systemic therapy.

**Pathomorphosis in the neoadjuvant PCT application.** For example, as reported by H. M. Kuerer et al., for regional breast cancer patients with complete morphological effect (CME), both in a mammary gland and in lymph nodes, the 5-year DFS made 87%, which is significantly higher than for patients with no CME, — 58% ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** With regard to the above, RBC is a systemic disease, and therefore the success in its treatment is associated with the progress and individualization of the systemic therapy.

The presented literature review provides (a) an opportunity to assess the important role of systemic polychemotherapy in the complex treatment of regional breast cancer patients, (b) the difference in treatment results depending on the scheme and mode of polychemotherapy, (c) the efficacy of neoadjuvant treatment, which is determined by the degree of a tumor pathomorphosis and indicators of the overall and disease-free survival.

**Key words:** regional breast cancer, complex treatment, neoadjuvant polychemotherapy, tumor pathomorphosis.



## Вступ

Визначення «місцево-розповсюджений рак молочної залози» (МР РМЗ) включає в себе новоутворення з різними клінічними і біологічними характеристиками. Як правило, під цим терміном розуміють РМЗ за наявності, принаймні, однієї з ознак: розповсюдження пухлини на шкіру молочної залози; розповсюдження пухлини на грудну стінку; метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах; метастази в іпсилатеральних підключичних лімфатичних вузлах; іпсилатеральні аксиллярні метастази, спаяні між собою або фіксовані до інших структур; відносно велика пухлина у невеликій молочної залозі [1]. Під таке визначення потрапляє рак IIIa стадії, IIIb стадії, IIIc стадії і частково IIb стадії за класифікацією TNM (6-та редакція) [1; 2].

За оцінкою G. N. Hortobagyi et al., щороку в світі виявляється 300–350 тис. нових випадків захворювання на МР РМЗ [3].

**Мета роботи:** оцінити роль неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у складі комплексного лікування хворих на МР РМЗ, порівняти результати лікування залежно від схеми та режиму поліхіміотерапії, визначити ефективність лікування залежно від ступеня патоморфозу пухлини і показників загальної та безрецидивної виживаності.

### Застосування поліхіміотерапії у неад'ювантному режимі при МР РМЗ

Лікування МР РМЗ (або первинно неоперабельний РМЗ) складається з передопераційного (індукційного) лікування, місцевого лікування (операція або променева терапія (ПТ), або поєднання ПТ з операцією) і ад'ювантної терапії [4; 5]. Ця тактика, загальноприйнята сьогодні, склалася не відразу.

Раніше МР РМЗ був ідентифікований як неоперабельний. Тут, перш за все, можна посилатися на класичні роботи

C. Haagensen [4]. За його визначенням, операбельність при РМЗ повинна являти собою не просто технічну спроможність повного видалення пухлини, а й можливість досягнення за допомогою операції стійкого регіонарного контролю за хворобою [5].

Передопераційна хіміотерапія вперше була використана для лікування МР РМЗ з метою переведення процесу в операбельний стан і збільшення тривалості життя пацієнток. Перші публікації щодо застосування системної хіміотерапії на передопераційному етапі з'явилися в 60–70-х роках ХХ ст. [6]. Передопераційна хіміотерапія дає можливість не тільки виконати операцію у хворих на МР РМЗ, а і зменшити у деяких випадках обсяг втручань до органозберігаючих, впливати вже на першому етапі лікування на віддалені мікрометастази, які не можуть бути визначені звичайними методами досліджень, зменшити ймовірність метастазування під час проведення операції [6].

### Клініко-морфологічні фактори прогнозу

Фіксація пухлини до грудної стінки, виразкова форма пухлини, набряк і почервоніння шкіри молочної залози істотно обтяжують прогноз хвороби, що дозволило C. Haagensen і A. P. Stout зарахувати ці симптоми до ознак інооперабельності [4]. За даними РОНЦ ім. М. М. Блохіна РАМН, найчастіша з цих ознак — набряк шкіри. Наявність набряку шкіри у хворих без системної терапії супроводжується 10-річним безрецидивним виживанням (БРВ), що дорівнює 0 %. Доля цих хворих свідчить про те, що з появою набряку шкіри молочної залози РМЗ стає системною хворобою, і його лікування неможливе без системної терапії [1; 6].

Від локалізованого МР РМЗ відрізняється не тільки ступенем розповсюдженості пухлини — при цьому варіанті зростає частота пухлин з несприятливим прогнозом і знижується частота щодо сприятливих ха-

рактеристик. Так, за даними РОНЦ ім. М. М. Блохіна РАМН, частота рідкісних морфологічних форм раку з відносно доброякісним перебігом (слизовий, папілярний, тубулярний і мозковий) при ранньому РМЗ (T1-2N0 M0) становить 11 %, а при МР РМЗ — 2 % [6; 7].

Ад'ювантна терапія при МР РМЗ у більшості випадків проводиться за такими ж схемами, що і при первинно операбельному РМЗ. Проте оптимальна кількість курсів передопераційної хіміотерапії при МР РМЗ не встановлена, зазвичай проводяться 2–4 курси в передопераційному періоді. Усі випадки МР РМЗ належать до варіантів високого ризику рецидиву хвороби, навіть якщо в результаті передопераційного лікування був отриманий позитивний місцевий ефект. При виборі ад'ювантної терапії враховується первинний ступінь розповсюдження хвороби, проведена передопераційна терапія, біологічні характеристики пухлини (PE, RP, HER2 neu) [8].

Незважаючи на те, що комбінація CMF залишається одним з найбільш популярних режимів індукційної хіміотерапії, все більшого поширення набувають комбінації на основі антрациклінів (FAC, FEC, AC, EC) і таксанів (паклітаксел, доксорубіцин або таксотердоксорубіцин) [1].

Необхідність починати лікування МР РМЗ із ПХТ продемонстрували A. Fourquet et al. Автори порівняли ефективність двох послідовностей у проведенні ПХТ і променевої терапії у 390 хворих на РМЗ T2-3N0-1M0. Половина хворих отримували 4 курси ПХТ за схемою CAF, а потім місцеве лікування; решта — спочатку місцеве лікування, потім ПХТ. Чотирирічна виживаність першої підгрупи становила 89 %, другої — 80 % (p=0,046) [9].

Переваги лікування, що включає на першому етапі ПХТ, навели також V. F. Semiglazov et al. У їхньому дослідженні 271 хвора на РМЗ IIb–IIIa стадій були рандомізовані на гру-





пи для проведення: ПХТ за схемою TMF (тіофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил) у поєднанні з променевою терапією (1-ша група зі 137 пацієнтів) або проведення тільки передопераційної променевої терапії (2-га група з 134 пацієнтів). Усім була виконана радикальна мастектомія і проведено 4–6 курсів ПХТ за схемою TMF. Під час морфологічного дослідження повна регресія пухлини спостерігалася у 29 % випадків у 1-й групі та в 19 % — у 2-й [10].

A. Fornasiero et al. 57 хворим на РМЗ III стадії як передопераційне лікування проводили три курси ПХТ епірубіцином 100 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, циклофосфаном по 400 мг/м<sup>2</sup> з 1-го по 3-й день і Г-КСФ по 5 мкг/кг з 4-го по 12-й день. Періодичність курсів — 14 днів. Клінічний ефект спостерігався у 93 % хворих. Після радикальної мастектомії або квадрантектomії з променевою терапією всі пацієнтки отримували 4 курси ПХТ за схемою CMF. Віддалені результати виявилися дуже добрими — 5-річна БРВ — 68 % [11].

P. Therasse et al. 448 хворим на РМЗ РМЗ проводили ПХТ за однією зі схем: А — циклофосфан 75 мг/м<sup>2</sup> з 1-го по 14-й день всередину, епірубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> на 1-й і 8-й день внутрішньовенно і 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> на 1-й і 8-й день — 6 курсів кожні 28 днів; Б — епірубіцин 120 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, циклофосфан 830 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день і Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно з 2-го по 13-й день — 6 курсів кожні 14 днів. Середній час до прогресування хвороби становив 34 і 33,7 міс., 5-річна загальна виживаність — 53 і 51 % у групах А і Б відповідно. Таким чином, інтенсифікація дози при ПХТ за схемою ЕС не привела до поліпшення результатів лікування [12].

### Патоморфоз при застосуванні неoad'ювантної поліхіміотерапії

Найбільш важливими факторами прогнозу і щодо за-

гальної, і щодо безрецидивної виживаності після передопераційної хіміотерапії вважають ступінь терапевтичного патоморфозу в пухлині (ступінь морфологічної регресії пухлини) та кількість уражених лімфатичних вузлів [6].

Наприклад, за даними Н. М. Kuerer et al., у хворих на РМЗ РМЗ з повним морфологічним ефектом (ПМЕ) і в молочній залозі, і в лімфатичних вузлах 5-річна БРВ становила 87 %, що значно більше, ніж у хворих з відсутністю ПМЕ, — 58 % (p<0,01) [8].

Таким чином, клінічна регресія пухлини після передопераційної хіміотерапії та ступінь терапевтичного патоморфозу відображають чутливість пухлини до проведеного лікування. Це дозволяє в резистентних випадках визначити оптимальний підхід до терапії, що проводиться, вже в післяопераційному періоді [2; 6].

Втім, не зважаючи на проведення передопераційної терапії, все одно визначається наявність залишкової пухлини у 70–90 % випадків, що потребує проведення операції та променевої терапії. Молекулярні характеристики пухлини підвищують можливості індивідуалізації лікування.

### Висновки

Таким чином, РМЗ РМЗ є системною хворобою, успіх лікування якої пов'язаний з прогресом системної терапії.

Представлений літературний огляд надає можливість оцінити важливу роль системної поліхіміотерапії у складі комплексного лікування хворих на РМЗ РМЗ, відмінність результатів лікування залежно від схеми та режиму поліхіміотерапії, ефективність неoad'ювантного лікування, що визначається ступенем патоморфозу пухлини і показниками загальної та безрецидивної виживаності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Портной С. М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / С. М. Портной. — М., 1997. — 306 с.

2. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при местно-распространенном и метастатическом раке молочной железы // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М., 2006. — С. 27–30.

3. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update / G. N. Hortobagyi, M. Kaufmann, A. Goldhirsch [et al.] // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 1940–1949.

4. Haagensen C. Carcinoma of the breast: criteria of operability / C. Haagensen, A. Stout // Ann. Surg. — 1943. — Vol. 118. — P. 1032–1052.

5. Haagensen C. Carcinoma of the breast. Results of treatment / C. Haagensen, A. P. Stout // Ann. Surg. — 1942. — Vol. 116. — P. 801–815.

6. Шомова М. В. Местно-распространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Шомова М. В. — М., 1999. — 45 с.

7. Летагин В. П. Актуальные вопросы лечения первичного рака молочной железы / В. П. Летагин // Маммология. — 1992. — № 1. — С. 52–56.

8. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective / H. M. Kuerer, G. F. Schwartz, A. K. Lange, A. K. Topham // Surg. Oncol. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 4, N 4. — P. 657–669.

9. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors / A. Fourquet, F. Campana, S. Scholl [et al.] // International Congress of Radiation Oncology, Kyoto, 21–25 June 1993. — Kyoto, 1993. — P. 112.

10. Семиглазов В. Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. Е. Клецель. — СПб., 2006. — 350 с.

11. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma / A. Fornasiero, C. Ghiotto, O. Daniele [et al.] // Tumori. — 2001. — Vol. 87, N 4. — P. 223–228.

12. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials / A. G. Taghian, J. H. Jeong, E. P. Mamounas [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 24. — P. 3927–3932.

### REFERENCES

1. Portnoy S.M. Breast cancer: (factors of prognosis and treatment). The-





sis for MD. Moscow, "Rossiyskiy onkologicheskiy nauchnyy tsentr im. N.N. Blokhina RAMN", 1997, 306 p.

2. Clinical recommendations of ESMO for diagnosis, treatment and follow-up for locally advanced and metastatic breast cancer. *Minimalnye klinicheskie rekomendatsii Yevropeyskogo obschestva meditsinskoi onkologii (ESMO)* [The minimum clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO)]. Moscow, 2006, 27-30.

3. Hortobagyi G.N., Kaufmann M., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-9.

4. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Ann. Surg.* 1943; 118: 1032-1052.

5. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. Results of treatment. *Ann. Surg.* 1942; 116: 801-815.

6. Shomova M.V. Locally advanced breast cancer (treatment and prognostic factors). Abstract for MD degree, Moscow, 1999, 45 p.

7. Letyagin V.P. Topical issues of treatment of primary breast cancer. *Mammologiya* 1992; 1: 52-56.

8. Kuerer H.M., Schwartz G.F., Lange A.K., Topham A.K. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 4: 657-669.

9. Fourquet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors. International Congress of Radiation Oncology 1993. June 21-25. Kyoto, 1993: 112.

10. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel' A.Ye. Non-invasive and invasive breast tumors. St. Petersburg, 2006. 350 p.

11. Fornasiero A., Ghiotto C., Daniele O., Favaretto A.G., D'Amanzo P., Ziade A. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma. *Tumors* 2001; 87 (4): 223-228.

12. Therasse P. et al. (2003). Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(24): 3927-3932.

Надійшла 11.04.2017

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

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

О. Ф. Дзыгал, Ю. В. Грубнік

## КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОНАННЯ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТУВАННЯ У ХВОРИХ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

А. Ф. Дзыгал, Ю. В. Грубнік

### КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Для лечения 98 больных циррозом печени (ЦП) и снижения портальной гипертензии выполняли миниинвазивные операции портокавального шунтирования (ПКШ). Оценивали эффективность выполненных хирургических операций. Селективную декомпрессию портальной системы выполняли посредством создания дистального спленоренального анастомоза, частичную декомпрессию портальной системы устраняли путем создания портокавальных анастомозов.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют в пользу выполнения операций ПКШ у больных ЦП, вследствие чего улучшается клиническое состояние пациентов, устраняется декомпрессия портальной системы, снижается количество осложнений и отсутствует летальность. При непосредственном и отсроченном послеоперационном наблюдении у пациентов с ЦП отмечается позитивная динамика выраженности варикозного расширения вен пищевода и портальной гипертензивной гастропатии.

Сделан вывод, что выполнение селективного и парциального ППШ с целью коррекции портальной гипертензии у больных ЦП является эффективным хирургическим способом лечения основного заболевания, гарантирует предупреждение пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде наблюдения и обеспечивает выживаемость у больных с компенсированной или субкомпенсированной функцией печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная декомпрессия, варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензивная гастропатия.

UDC 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

O. F. Dzygal, Yu. V. Grubnik

### PORTO-CAVAL SHUNTING EFFICACY CRITERIA IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Article is devoted to the improvement of miniinvasive surgical treatment of patients with liver cirrhosis (LC) with portal hypertension.

**The aim of the work** is the determination of patients with LC and portal hypertension surgical treatment effectiveness throughout the immediate and long-term postoperative period.



**Material and methods.** Miniinvasive operations of porto-caval shunting (PCS) were carried out for 98 patients with liver cirrhosis (LC) treatment and portal hypertension. The efficiency of surgical operations was evaluated. Portal system selective decompression was reached by distal spleno-renal anastomosis, portal system partial decompression was eliminated by porto-caval anastomosis creation. The patients were under the observation directly after the operation — within 3–6 months and during the postponed period — till 4–5 years. The number of complications and lethality cases, as well as the dynamics of the degree of varicose veins of the esophagus and the severity of portal hypertensive gastropathy, were chosen as criteria for the effectiveness of the performed operations. Authors provided indications and contraindications to PCS operations.

**Results.** Data of clinical observations are in favour of PKS in patients with LC which results in patients' clinical condition improvement, encephalopathy reduction, decrease of complications episodes and lack of lethality. During immediate and delayed postoperative follow-up, patients with CP have a positive dynamics of varicose veins of the esophagus and portal hypertensive gastropathy. There were no lethality in case of such operations performing.

**Conclusions.** Authors conclude that both selective and partial PKS are effective methods for portal hypertension correction because it results in the main disease treatment, guarantees the esophageal and gastric bleedings prevention in the postponed period and provides survival of patients with the compensated or subcompensated liver function. Both selective and partial PKS efficacy is confirmed by varicose veins of the esophagus manifestation improvement as well as by a decrease in the number of patients with a severe intensity of this pathology. A similar positive picture as a result of portal system decompression operations in patients with LC is registered in case of portal hypertensive gastropathy severity evaluation.

**Key words:** liver cirrhosis, portal decompression, varicose veins of the esophagus, portal hypertensive gastropathy

Підвищення ефективності лікування хворих на цироз печінки (ЦП) — актуальна проблема сучасної абдомінальної хірургії, яка має також соціальне й економічне значення [1; 2]. Один із провідних патогенетичних чинників ЦП та водночас його ускладнень — підвищення тиску крові в портальній вені. Наслідком портальної гіпертензії у вказаного контингенту хворих є кровотеча з варикозних розширених вен стравоходу і шлунка [3].

Найбільш дієвим засобом усунення портальної гіпертензії є намагання досягти селективної або парціальної декомпресії у портальній системі, ефективність якої визначається особливостями клінічного стану пацієнтів протягом післяопераційного періоду. Одним із способів хірургічного лікування хворих на ЦП, ускладнений портальною гіпертензією, є портокавальне шунтування (ПКШ), яке полягає у створенні штучного каналу між порожнистою та ворітною венами для відтоку венозної крові в обхід печінки [2; 4].

Маючи певний досвід хірургічної корекції портальної гі-

пертензії у хворих на ЦП із вираженими судинними ускладненнями, повідомляємо про позитивні результати при виконанні операцій ПКШ. Зрозуміло, що найголовнішим аргументом на користь застосування подібного методологічного підходу є критерії ефективності виконаних операцій. Саме тому ми провели ретроспективний аналіз ефективності лікування хворих на ЦП з портальною гіпертензією при виконанні їм ПКШ.

**Мета роботи** — визначення ефективності хірургічного лікування портальної гіпертензії у хворих на ЦП при виконанні їм операцій ПКШ протягом безпосереднього та віддаленого післяопераційного терміну.

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

Протягом останніх 7 років під нашим наглядом було проліковано 262 хворих на ЦП віком від 36 до 69 років. Жінок було 164 (62,6 %), чоловіків — 98 (37,4 %). Вік 67 (25,6 %) пацієнтів перевищував 40 років, 97 (37,0 %) хворих — 50 років, 56 (21,4 %) хворих був понад 60 років. Діагноз ЦП встанов-

лювали на підставі клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, виконання УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії тощо.

При надходженні до клініки всім пацієнтам виконували фіб्रोезофагогастроуденоскопію для визначення наявності та ступеня вираженості варикозного розширення вен стравоходу та шлунка, іншої судинної патології, локалізації джерела крововиливу та оцінку ризику його рецидиву. Ступінь розширення вен стравоходу оцінювали за [5], вираженість портальної гіпертензивної гастропатії — за [6].

Операцію ПКШ було виконано 98 (37,4 %) пацієнтам середнім віком (54,7±9,6) року (від 42 до 67). З урахуванням класифікації печінкової дисфункції за Child-Pugh [7], досліджувані були рандомізовані так (рис. 1): з компенсованим ЦП (I стадія) — 31 (31,6 %) хворий, з субкомпенсованим ЦП (II стадія) — 50 (51,0 %), з декомпенсованим ЦП (III стадія) — 17 (17,4 %).



Селективної декомпресії портальної системи досягали шляхом виконання дистального спленоренального анастомозу у 67 (68,4 %) хворих з числа всіх, яким виконували ПКШ. У 31 (31,6 %) хворого парціальної декомпресії портальної системи досягали шляхом створення портокавальних анастомозів діаметром 7–10 мм з інтерпозиційною вставкою або за типом «бік-у-бік».

Після операцій ПКШ спостерігали за хворими протягом безпосереднього післяопераційного періоду (3–6 міс.), а також протягом віддаленого періоду (до 4–5 років). Ефективність оперативних втручань визначали за наявністю або відсутністю ускладнень і випадків летальності хворих, а також за динамікою ступеня варикозного розширення вен стравоходу та вираженості портальної гіпертензивної гастропатії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Варикозне розширення вен стравоходу зареєстровано в усіх хворих, яким було виконано оперативне лікування (рис. 2).

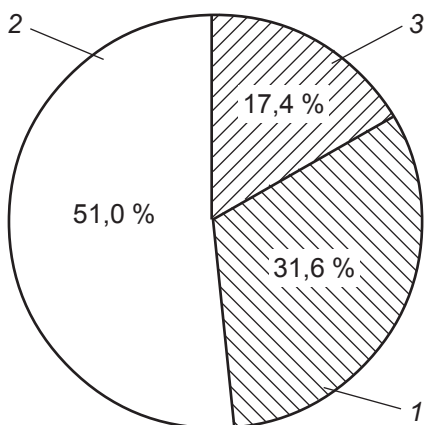


Рис. 1. Розподіл хворих на цирроз печінки за ступенем його вираженості згідно з класифікацією Child-Pugh: 1 — I стадія; 2 — II стадія; 3 — III стадія

У більшості хворих 68 (69,4 %) пацієнтів відзначено розширення вен III ступеня, максимальної вираженості (IV ступінь) розширення вен стравоходу визначено у 25 (25,5 %) хворих.

Ураження шлунка (портальна гіпертензивна гастропатія) було виявлено у 79 (80,6 %) хворих на ЦП з портальною гіпертензією. З-поміж них у 57 (57,1 %) хворих визначено легкий ступінь портальної гіпертензивної гастропатії (рис. 3).

Основним показанням до виконання дистального спленоренального анастомозу вважали рецидивні кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка та не ефективність ендоскопічної їх ерадикації. Протипоказаннями до цього оперативного втручання вважали тромбоз селезінкової вени, наявність даних в анамнезі про напади гострого панкреатиту, набряково-асцитичний синдром (який коригується діуретичними фармакологічними препаратами або який є резистентним щодо сечогінної терапії), а також клінічні ознаки печінкової енцефалопатії.

Показаннями до парціальної декомпресії портальної си-

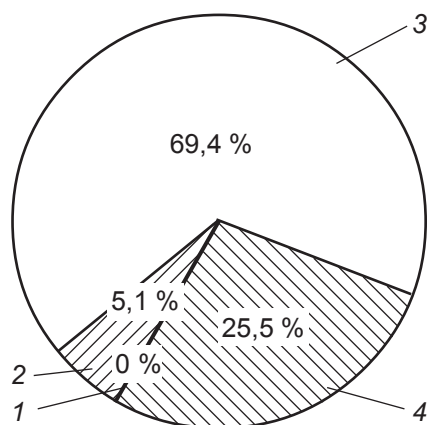


Рис. 2. Розподіл оперованих хворих за ступенем вираженості варикозного розширення вен стравоходу: 1 — I ступінь; 2 — II ступінь; 3 — III ступінь; 4 — IV ступінь

стеми вважали рецидивні кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка при безуспішності ендоскопічного лікування, неможливість виконати дистальний спленоренальний анастомоз, варикозне розширення вен стравоходу IV ступеня на тлі вираженого та стійкого асцитичного синдрому (в тому числі діуретикорезистентного та за відсутності ознак стенозу інтрапечінкового відділу нижньої порожнистої вени). Наявність клінічних ознак печінкової енцефалопатії також розцінювали як протипоказання до оперативного втручання.

У 84 (85,7 %) хворих показаннями до виконання ПКШ у плановому порядку були стравохідно-шлункові кровотечі в анамнезі. У 14 (14,3 %) хворих ПКШ виконано з профілактичною метою. Показаннями до виконання різних типів ПКШ у цих пацієнтів були рецидивне варикозне розширення вен стравоходу III–IV ступеня, наявність стійкого до лікування асциту в поєднанні з варикозним розширенням вен стравоходу.

У 57 (58,2 %) пацієнтів для декомпресії портальної систе-

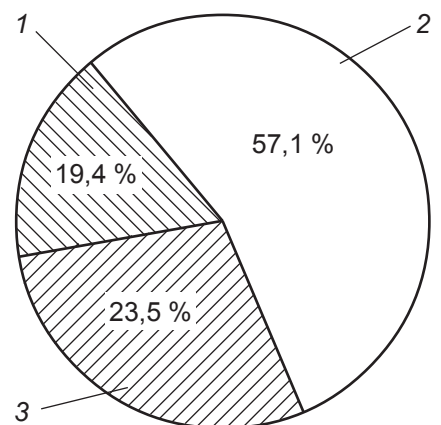


Рис. 3. Розподіл оперованих хворих за ступенем вираженості портальної гіпертензивної гастропатії: 1 — відсутня; 2 — легкий ступінь; 3 — тяжкий ступінь



ми виконано селективне розвантаження гастроєзофагального венозного басейну шляхом накладання дистального спленоренального анастомозу. При технічній неможливості його виконання, а також за наявності супровідного вираженого асцитичного синдрому у 38 (38,8 %) пацієнтів здійснювали часткове шунтування системи портальної вени, використовуючи різні конструкції анастомозів малого діаметра — у переважній більшості виконували мезентерико-кавальний Н-анастомоз. У трьох спостереженнях встановлено кризьяремний внутрішньопечінковий портосистемний шунт. Показаннями до нього був стійкий до дії сечогінних препаратів асцит, поєднаний з III ступенем варикозно розширених вен стравоходу.

Протягом безпосереднього післяопераційного періоду тромбоз портокавального анастомозу діагностований у 5 пацієнтів з мезентерико-кавальним Н-анастомозом. Випадків тромбозу інших видів портокавальних шунтів не зареєстровано. Стравохідно-шлункові кровотечі протягом перших 3 міс. післяопераційного періоду відзначалися у 11 хворих. У 8 пацієнтів джерелом геморагії були варикозно розширені вени, причому при виконанні контрольної фіброєзофагогастрокопії у цей термін виявлено поступове зниження ступеня варикозного розширення вен стравоходу. Спостерігали зменшення напруженості та звивистості варикозних вузлів та спадання венозних стовбурів при інсуфляції повітря в просвіт стравоходу.

Відзначено переважання III ступеня варикозної трансформації вен у післяопераційному періоді у 54 (55,1 %) пацієнтів (рис. 4). У 10 (10,2 %)

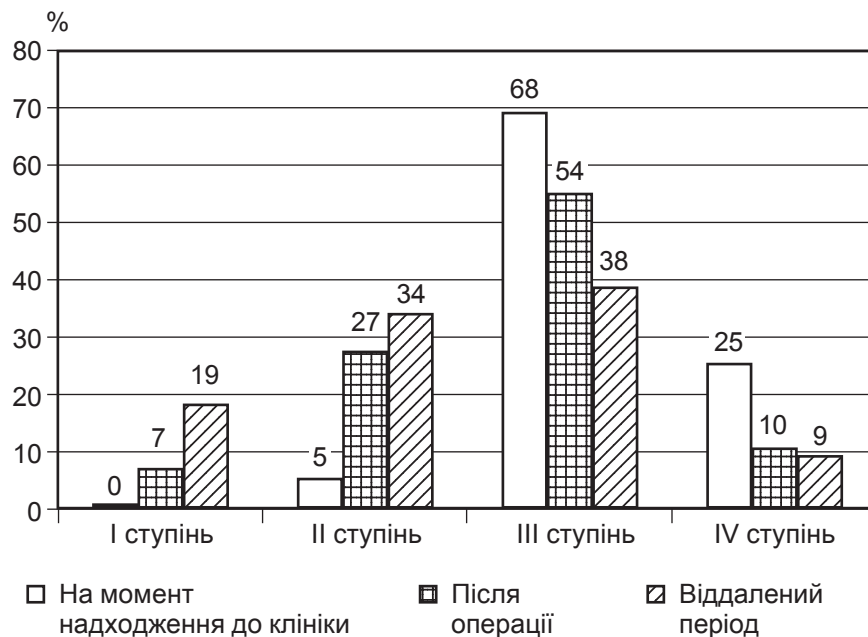


Рис. 4. Зміна вираженості варикозного розширення вен стравоходу у хворих на цироз печінки протягом післяопераційного періоду після операцій портокавального шунтування

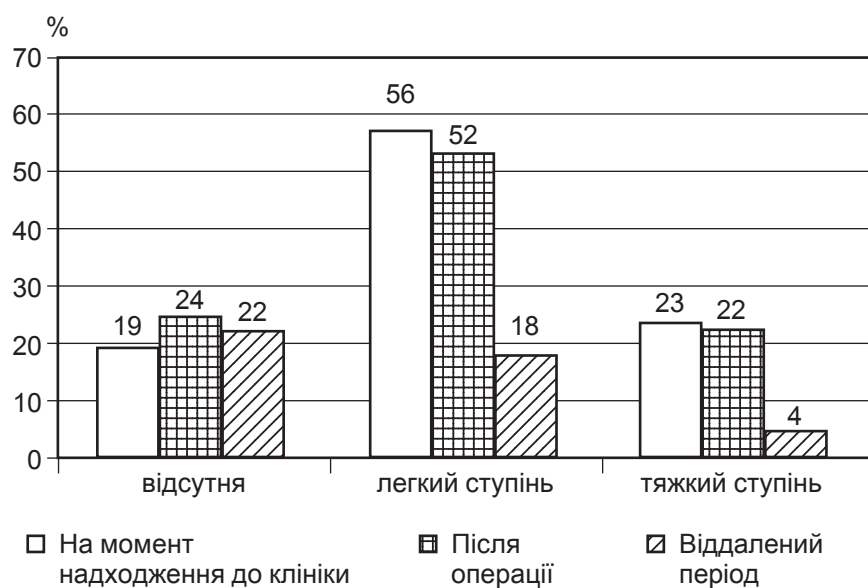


Рис. 5. Зміна тяжкості портальної гіпертензивної гастропатії у хворих на цироз печінки протягом післяопераційного періоду після операцій портокавального шунтування

оперованих зберігався IV ступінь варикозної трансформації. Кількість хворих з I та II ступенями варикозного розширення вен стравоходу дорівнювала 7 (проти 0 до операції) та 27 (проти 5 до операції) відповідно.

Легкий ступінь вираженості портальної гіпертензивної гастропатії після операції реєст-

рували у 52 (53,1 %) хворих (рис. 5). Ознаки портальної гіпертензивної гастропатії були відсутні у 24 (24,6 %) хворих. Тяжке ураження шлунка серед хворих на ЦП діагностоване у 22 (22,3 %) випадках.

Віддалений період (до 4–5 років) простежено у 44 (44,9 %) пацієнтів з ПКШ, із них дистальний і спленоренальний ана-



стомози виконані в 29 спостереженнях, різні варіанти парціального шунтування — у 15 випадках. Протягом цього періоду не було виявлено жодного випадку рецидивів стравохідно-шлункових кровотеч. Також не зареєстровано тромбозу судинних з'єднань. Але у 3 пацієнтів діагностовано порушення функціонування портокавального анастомозу — стеноз інтерпозиційної вставки мезентерикокавального Н-анастомозу, що проявлялося зростанням ступеня варикозного розширення вен стравоходу і прогресуванням асцити.

Не зареєстровано жодного летального випадку.

Протягом цього терміну після операції у 15 та 17 хворих (див. рис. 4) відзначено II та III ступені розширення вен стравоходу відповідно (проти 27 та 54 випадки безпосередньо після операції). Відносна частота I ступеня варикозного розширення вен стравоходу в 2,6 разу перевищила такий показник безпосередньо після операції.

У половини обстежених протягом віддаленого терміну після операції ПКШ не було відзначено ознак портальної гіпертензивної гастропатії (див. рис. 5). У 18 (40,9 %) хворих діагностовано легкий ступінь циротичного ушкодження шлунка.

### Висновки

1. Операції селективного і парціального ПКШ з метою корекції портальної гіпертензії у хворих на ЦП є ефективним хірургічним способом лікування основного захворювання.

2. Операції з декомпресії портальної системи у вказаного контингенту хворих запобігають стравохідно-шлунковим кровотечам у віддаленому періоді спостереження і забезпе-

чують добру виживаність хворих з компенсованою або субкомпенсованою функцією печінки.

3. Ефективність виконання операцій селективного і парціального ПКШ підтверджується покращанням перебігу варикозного розширення вен стравоходу, а також зменшенням кількості хворих з найтяжчим ступенем вираженості цієї патології.

4. Аналогічний сприятливий результат унаслідок операцій з декомпресії портальної системи у хворих на ЦП відзначається при оцінці вираженості портальної гіпертензивної гастропатії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Рахманова А. Г. Хронические вирусные гепатиты и цироз печени / А. Г. Рахманова. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 413 с.

2. *Randomized trials of endoscopic therapy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus portacaval shunt for emergency and elective treatment of bleeding gastric varices in cirrhosis* / M. J. Orloff, R. J. Hye, H. O. Wheeler [et al.] // *Surgery*. — 2015. — Vol. 157, N 6. — P. 1028–1045.

3. *Blaker H. Pathology of liver cirrhosis and portal hypertension* / H. Blaker, D. Theuer, H. F. Otto // *Radiolog.* — 2001. — Vol. 41. — P. 833–839.

4. *Garbuzenko D. V. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding* / D. V. Garbuzenko // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2016. — Vol. 32, N 3. — P. 467–475.

5. *Paquet K. J. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices — a prospective controlled randomized trial* / K. J. Paquet // *Endoscopy*. — 1982. — Vol. 14, N 1. — P. 4–5.

6. *Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy?* / T. T. McCormack, J. Sims, I. Eyre-Brook [et al.] // *Gut*. — 1985. — Vol. 26, N 11. — P. 1226–1232.

7. *Reddy S. S. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Trans-*

*plant* / S. S. Reddy, J. M. Civan // *Med. Clin. North. Am.* — 2016. — Vol. 100, N 3. — P. 449–464.

### REFERENCES

1. *Rakhmanova A.G. Khronicheskie virusnyie gepatityi i tsiroz pecheni.* SPb., SpetsLit, 2006. 413 p.

2. *Orloff M.J., Hye R.J., Wheeler H.O. et al. Randomized trials of endoscopic therapy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus portacaval shunt for emergency and elective treatment of bleeding gastric varices in cirrhosis.* *Surgery* 2015; 157 (6): 1028-1045.

3. *Blaker H., Theuer D., Otto H.F. Pathology of liver cirrhosis and portal hypertension.* *Radiolog.* 2001; 41: 833-839.

4. *Garbuzenko D.V. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding.* *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (3): 467-475.

5. *Paquet K. J. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices — a prospective controlled randomized trial.* *Endoscopy* 1982; 14 (1): 4-5.

6. *McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I. et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy?* *Gut* 1985; 26 (11): 1226-1232.

7. *Reddy S.S., Civan J.M. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant.* *Med. Clin. North. Am.* 2016; 100 (3): 449-464.

Надійшла 18.04.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. А. Каштальян



І. Д. Дужий, В. М. Попадинець, О. В. Кравець, А. С. Ніколаєнко

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК З УРАХУВАННЯМ ЇХ МІКРОФЛОРИ

Сумський державний університет, Суми, Україна

УДК 617.584-002.44-02:614.14-007.641-08

І. Д. Дужий, В. М. Попадинець, А. В. Кравець, А. С. Николаєнко

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ С УЧЕТОМ ИХ МИКРОФЛОРЫ

Сумской государственной университет, Сумы, Украина

Бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам проводили в день госпитализации 45 больным. В результате исследования нами выявлена такая микрофлора: *Staphylococcus aureus* — у 16 (35,5 %) больных, *Pseudomonas aeruginosa* — у 3 (7 %), *Klebsiella pneumoniae* — у 5 (11 %), *Proteus vulgaris* — у 2 (4,5 %), *Staphylococcus haemolyticus* — у 5 (11 %), *Escherichia coli* — у 5 (11 %). У 20 % обследованных рост микроорганизмов отсутствовал. В процессе посева всем больным проводилось определение чувствительности к антибиотикам. У 84,4 % больных сохранялась чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда, а именно цефазолина и цефтриаксона. Полученные данные чувствительности микрофлоры к антибиотикам дают основания в качестве эмпирически-базовых препаратов применять для лечения трофических язв венозного генеза цефалоспорины II и III поколений.

**Ключевые слова:** трофическая язва, микрофлора ран, антибиотики.

UDC 617.584-002.44-02:614.14-007.641-08

I. D. Duzhyy, V. M. Popadynets, A. V. Kravets, A. S. Nikolayenko

FEATURES OF TREATMENT OF TROPHIC VENOUS ULCERS CONSIDERING THEIR MICROBIocenosis

Sumy State University, Sumy, Ukraine

The aim of research was studying signs of microbial contamination of the wound in case of trophic ulcers of venous origin.

A bacteriological study included 45 patients. The antibiotic sensitivity analysis was on admission day. After our identification of the bacterial spectrum we observed the following: 16 (35.5%) patients had *Staphylococcus aureus*, 3 (7%) patients had *Pseudomonas aeruginosa*, 5 (11%) patients had *Klebsiella pneumoniae*, 2 (4.5%) patients had *Proteus vulgaris*, 5 (11%) patients had *Staphylococcus haemolyticus*, 5 (11%) patients had *Escherichia coli*. Twenty percents of patients had negative cultures. All patients sustained the culture method to determine the antibiotic sensitivity. The cephalosporins, namely, cefazolin and ceftriaxone, were tested effectively sensitive in 84.4% of patients.

**Results.** The data on the antibiotic sensitivity indicate use of the second and third-generation cephalosporins as the empirically first line.

**Key words:** trophic ulcer, microflora, wounds, antibiotics.

### Вступ

Актуальною проблемою хірургії як у медичному, так і соціально-економічному аспектах залишається профілактика і лікування хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок та її ускладнень — трофічних виразок (ТВ). За даними різних авторів, частота таких ускладнень становить близько 16–18 % [1]. У США нараховується близько 1 млн хворих, що страждають на це захворювання [2]. 3-поміж усіх виразок нижніх кінцівок ТВ венозного генезу сягають 70 % і трапляються у 1–2 % працездатного населення та у 4–5 % людей похилого віку [2; 3]. Виразкам такого генезу притаман-

ний рецидивний, довготривалий перебіг, унаслідок чого до 12,5 % працездатного населення змушені достроково припинити свою трудову діяльність [5].

У патогенезі розвитку трофічних порушень при ХВН провідне місце посідає флебодіпертензія, яка ініціює низку патологічних реакцій на її тканинному, клітинному та молекулярному рівнях [3]. У більшості хворих утворенню виразок передують механічне порушення цілісності шкірного покриву внаслідок подряпин і тріщин у побуті або виробництві, укусів комах, що спричиняє розвиток запальної реакції м'яких тканин. Важливим, але недостатньо вивченим питанням зали-

шається роль мікробного фактора у генезі ТВ. За наявності венозного та лімфатичного стазу, що проявляється набряком кінцівок, наведені ушкодження зменшують рівень бар'єрної функції шкіри. Внаслідок цього утворюються сприятливі умови для розповсюдження інфекції, що значно утруднює лікування ТВ. Розповсюдженість інфекції залежить від характеру мікробної контамінації [4; 5].

Сьогодні запропоновано близько 200 різноманітних консервативних та оперативних методів лікування таких хворих [2]. Разом з тим, такий набір методик і засобів лікування вказує на те, що проблема далеко не розв'язана і доско-



налого методу лікування не існує, особливо з огляду на біоценоз ТВ, що й підтверджує, на нашу думку, **актуальність проблеми.**

**Мета** дослідження: вивчити особливості мікробної контамінації рани при трофічних виразках венозного ґенезу, що може бути підґрунтям для більш ефективного лікування таких хворих.

### **Матеріали та методи дослідження**

Нами проаналізовано історії хвороб 45 пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КЗ «Сумський обласний клінічний госпіталь для інвалідів війни» протягом 2016 р. Чоловіків поміж цих хворих було 28 (62 %), жінок — 17 (38 %). Середній вік хворих становив (79,5±4,3) року. В усіх них виявлено ХВН III ст. У структурі захворювання переважав посттромбофлебітичний синдром — 40 (89 %) спостережень. У решти 5 (11 %) хворих діагностовано варикозне розширення вен нижніх кінцівок. Локалізація трофічних виразок у більшості хворих (83 %) була типовою для ХВН: по медіальній поверхні гомілки. У 100 % досліджених супровідним захворюванням була гіпертонічна хвороба.

До 6 міс. на трофічні виразки страждали 18 (40 %) хворих, більше року — 27 (60 %) осіб. Середня тривалість венозних ТВ — 18 міс. Спеціального лікування хворі до даної госпіталізації не отримували. Під спостереженням хірурга ніхто з них не перебував.

Бактеріальне дослідження виразкової поверхні (рани) з визначенням чутливості до антибіотиків обов'язково проводили у день госпіталізації хворих. З цією метою сухим тампоном брали матеріал з поверхні виразки, спочатку у центрі, а потім — на її периферії. Відразу виконували мікроскопію мазка і одночасно робили

посів на відповідне середовище для визначення чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом.

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

У результаті дослідження нами виявлена така мікрофлора: *Staphylococcus aureus* — у 16 (35,5 %) хворих, *Pseudomonas aeruginosa* — у 3 (7 %), *Klebsiella pneumoniae* — у 5 (11 %), *Proteus vulgaris* — у 2 (4,5 %), *Staphylococcus haemolyticus* — у 5 (11 %), *Escherichia coli* — у 5 (11 %), *Staphylococcus epidermidis* — у 5 (11 %). У 4 (9 %) обстежених росту мікроорганізмів не визначено.

Результати дослідження свідчать про полімікробну контамінацію венозних трофічних виразок. Серед виявленої мікрофлори переважали грампозитивні мікроорганізми — 55 %, з яких найчастіше траплявся золотистий стафілокок (76 %). Грамнегативна флора висівалася у 34 % досліджених і в основному була представлена *Escherichia coli* — 38 %.

У 90 % хворих на гострі ТВ, перебіг яких не перевищував 6 міс., мікроорганізми були представлені у вигляді монокультури. Цим мікроорганізмом був епідермальний стафілокок.

При бактеріологічному дослідженні виразок, що тривало не гоїлися (більше року), простежувалася тенденція до збільшення частоти виділення асоціацій мікроорганізмів. Такий біоценоз виразок встановлено у 25 %. У цих випадках найбільш представленим був патогенний штам *Staphylococcus aureus* (65 %). У пацієнтів з хронічними трофічними виразками, звичайно, не вистачає достатньої кількості кисню через погане кровопостачання. З огляду на це, анаеробні бактерії, скориставшись такими умовами, розмножуються й утворюють мікроколонії, витісняючи аеробні бактерії. Крім того, такі фактори, як вік, пригнічення імунітету, лікування та су-

провідні захворювання можуть також впливати на загоєння цих ран.

Загалом мікробна контамінація перевищувала критичний рівень і сягала  $10^5$ – $10^6$  КУО/мл.

У процесі визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків встановлено, що у 38 (84,4 %) хворих зберігалася чутливість до антибактеріальних препаратів цефалоспоринового ряду, а саме цефазоліну та цефтріаксону.

### **Висновок**

Мікробне забруднення виразок зафіксовано у 80 % хворих на трофічні виразки венозного ґенезу, що свідчить про необхідність включати у комплекс лікувальних заходів емпіричну антибіотикотерапію до отримання результатів на чутливість. Разом з тим, отримані дані щодо чутливості мікрофлори до антибіотиків дають підстави як такі емпірично-базові препарати застосовувати цефалоспорини II та III покоління. Проте у разі позитивної динаміки виразкового процесу вважаємо за доцільне не змінювати антибіотик, а за відсутності такої — потрібно перейти на препарат зі збереженою до нього чутливістю.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи наявність позитивної динаміки при лікуванні ТВ, контамінованих резистентною мікрофлорою, слід продовжити спостереження подальших випадків лікування хворих без зміни препарату за наявності резистентності, оскільки, за нашою версією, терапевтичний ефект відбувається не лише через антимікробну дію препаратів, а й за рахунок застосування факторів росту. Окрім цього, доцільне повторне вивчення мікрофлори у хворих цієї групи у динаміці.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса* / А. И. Дронов, В. А. Скомаровский, В. А. Колесник [и др.]





// Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 68–69.

2. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы / В. Н. Оболенский, Г. В. Родоман, В. Г. Никитин, М. А. Карев. // РМЖ. – 2009. – № 25. – С. 1647.

3. Autologous adipose-derived stem cells: Basic science, technique, and rationale for application in ulcer and wound healing / I. Zollino, M. Zuolo, S. Giancesini [et al.] // Phlebology. – 2017. – Vol. 32, iss. 3. – P. 160–171.

4. Sopata M. Antiseptic with modern wound dressings in the treatment of venous leg ulcers: clinical and microbiological aspects / M. Sopata, M. Kucharzewski, E. Tomaszewska // Journal of Wound Care. – 2016. – N 8. – P. 419–426.

5. Puri V. Trophic ulcers — Practical management guidelines / Vinita Puri, N. Venkateshwaran, Nishant Khare // Indian J Plast Surg. – 2012, May-Aug. – N 45 (2). – P. 340–351.

#### REFERENCES

1. Dronov A.I., Skomarovsky V.A., Kolesnik V.A. et al. Modern approaches to the medical treatment of wounds depending on the phases of wound process. *Shpytalna khirurgiya*. 2013; 2: 68-69.

2. Obolenskiy V.N., Rodoman G.V., Nikitin V.G., Karev M.A. Trophic ulcers of lower extremities — a review of the problem. *RMZh*. 2009; 25: 1647.

3. Zollino I., Zuolo M., Giancesini S. et al. Autologous adipose-derived stem

cells: Basic science, technique, and rationale for application in ulcer and wound healing. *Phlebology* 2017; 32, iss. 3: 160-171.

4. Sopata M., Kucharzewski M., Tomaszewska E. Antiseptic with modern wound dressings in the treatment of venous leg ulcers: clinical and microbiological aspects. *Journal of Wound Care*. 2016; 8: 419-426.

5. Puri Vinita, Venkateshwaran N., Khare Nishant Trophic ulcers — Practical management guidelines. *Indian J Plast Surg*. 2012 May-Aug; 45 (2): 340-351.

Надійшла 28.03.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. А. Каштальян

УДК 616.89-085.851.13:612.821

М. М. Пустовойт, Ю. Я. Мединська

## ЧИ ПОВИНЕН ПСИХІАТР БУТИ ПСИХОТЕРАПЕВТОМ: НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОАНАЛІТИЧНІ ПЕРЕТИНИ

Київський інститут психології та психіатрії, Київ, Україна

УДК 616.89-085.851.13:612.821

М. М. Пустовойт, Ю. Я. Медынская

### ДОЛЖЕН ЛИ ПСИХИАТР БЫТЬ ПСИХОТЕРАПЕВТОМ: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОАНАЛИТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСЕЧЕНИЯ

Киевский институт психологии и психиатрии, Киев, Украина

Статья освещает современные открытия нейробиологии и нейрофизиологии, которые имеют прямое отношение к пониманию процессов, происходящих с клиентом во время психотерапии. Представленный материал позволяет понять, какие связи существуют между коммуникативными процессами, разворачивающимися в процессе психоаналитической психотерапии, и изменениями в нейрональных сетях, детерминирующих все особенности психического функционирования личности, в том числе нейрональные корреляты психологической коррекции дефицитарных, патологических способов осмысления реальности клиентами и адаптации к ней.

**Ключевые слова:** нейробиология, нейрофизиология, психоанализ, психоаналитическая психотерапия.

UDC 616.89-085.851.13:612.821

М. М. Pustovoit, Yu. Ya. Medynska

### IF A PSYCHIATRIST MUST BE A PSYCHOTHERAPEUTIST: NEUROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOANALYTIC DISCUSSION

The Kyiv Institute for Psychology and Psychiatry, Kyiv, Ukraine

This article presents modern discoveries in neurobiology and neurophysiology that have direct relevance to understanding the processes of the client in psychotherapy. The materials explain the links between communication processes unfolding in the psychoanalytic psychotherapy and changes in neuronal networks that determine all features of individual mental functioning, including neuronal correlates of psychological treatment of client's pathological ways of understanding reality and adapt to it.

The psychiatrists (irrespectively of the fact if they have narrow biological or wider psychotherapy orientation) should possess basic psychotherapy skills, so that fluently contact with patients, understanding their experience with greater differentiation, which if necessary for adequate diagnosing and therapy.

Psychopharmacotherapy and psychotherapy affect the same neurophysiologic systems, and can be therefore considered as interconnecting, and sometimes changing each other methods of treatment. The "psychotherapeutic position" of psychiatrists as a rule allows to escape the unnecessary confrontations with patient and making trust interrelations, which can become the basis of successful treatment.





Integration of biologic, neurobiologic and psychotherapy education from this standpoint looks expedient and inevitable in future. Biology and psychology of psychical processes, motivation system, natural integration of experience must become interconnecting disciplines in the trade education of medical workers, psychotherapists and psychologists.

**Key words:** neurobiology, neurophysiology, psychoanalysis, psychoanalytic psychotherapy.

Сьогодні як серед психотерапевтів, так і серед психіатрів побутує упередження, що теоретичний фундамент, а отже, і практична точка прикладання зазначених дисциплін різні. Психотерапевти займаються «психологічною роботою», а психіатри — «медичною»; перші спираються на емпіричний досвід, другі — на результати досліджень доказової медицини. Можливо, у нашій країні витоки цього розщеплення теоретичних позицій та їх практичних наслідків започатковані відомим висловом І. Павлова про З. Фрейда, одного із засновників сучасної психотерапії:

«Коли я думаю зараз про Фрейда і про себе, мені уявляються дві партії гірників, які почали копати залізничний тунель в підшві великої гори — людської психіки... Вивчаючи явища іррадіації та концентрації гальмування в мозку, ми можемо нині простежити по хвилинах, де почався нервовий процес, який нас цікавить, куди він перейшов, скільки часу там залишався і в який термін повернувся до вихідного пункту. А Фрейд може тільки з більшим чи меншим блиском і інтуїцією гадати про внутрішні стани людини» [4, с. 195].

Така, виключно фізіологічна, позиція не бере до уваги психопатологію, яка дає можливість визначити патологічні прояви в структурі переживань пацієнта, а отже, виділити основні кластери симптомів і визначити реєстр захворювання, щоб призначити адекватну фармакотерапію. Психотерапія працює з тим же субстратом — з «переживаннями» пацієнта, — намагаючись зрозуміти їх індивідуальний сенс, якими патологічними вони б не здавалися. І на цьому шляху «розуміння», «роблячи психо-

патологічне людським», психотерапевти намагаються пом'якшити хворобливі прояви психічного розладу.

Повернемося ще раз до уявних суперечностей між біологічно- та психологічно-орієнтованими медичними практиками. Можливо, мало відомо, що сам З. Фрейд думав подібним з І. Павловим чином. У своїй роботі «Про нарцисизм» він писав: «Швидше за все ми позбудемося вад нашої теорії, якщо зможемо психологічні терміни замінити фізіологічними або хімічними... Слід очікувати, що [фізіологія і хімія] представлять безліч несподіваних фактів, і сьогодні ми навіть не можемо припустити, які відповіді отримаємо через кілька десятиків років на питання, поставлені перед цими науками в даний час. Ці відповіді можуть розбитися на дрібні шматки нашу штучну гіпотетичну конструкцію» [9, с. 120]. Як свідчить сучасний бум нейрофізіологічних, генетичних, мікробіологічних досліджень та відкриттів на цьому ґрунті, ми живемо саме в ту епоху, коли можливості сучасних методів дослідження роботи мозку дозволяють побачити, що у біологічно орієнтованої психіатрії та психотерапії з'являється спільний фундамент.

Цей фундамент становлять нові наукові дані у сфері нейроанатомії та нейрофізіології, молекулярної біології, біохімії мозкових процесів, здобуті й осмислені протягом останніх десятиліть. І хоча суто філософські дискусії *pro* та *contra* картезіанського дуалізму ще тривають, але наука впевнено доводить: душа і тіло єдині, тіло є біологічним субстратом психічного життя. Як зазначає нейробіолог, нобелівський лауреат у сфері фізіології та медицини Е. Кандель, «свідомість

є біологічним процесом» [5]. Неможливо отримати жодного відчуття, сконструювати жодної думки, пережити жодного почуття, збудувати жодного плану чи вимряти мрії поза межами нейрональних мереж, з яких складається наша центральна нервова система.

Сучасні дослідження біологічних вимірів функціонування психіки отримали потужний поштовх у другій половині ХХ ст. завдяки об'єднанню зусиль науковців з різних сфер, у тому числі обчислювальної математики, комп'ютерних технологій, теорії систем. І хоча на нинішній день ще далеко не все прояснено у сфері нейрофізіології та молекулярної біології мозку, достеменно не відомо, де ж саме у мозку знаходиться центр свідомості, де і як протікають процеси мислення, емоційного реагування тощо, проте обслуговування її складними системами нейрональних шляхів не викликає жодних сумнівів.

Складність клітинної організації тканини нервової системи, зокрема й головного мозку, вражає. Згідно з сучасними даними, кількість нейронів у мозку становить, імовірно,  $10^{11}$ , а кількість синаптичних контактів між нейронами —  $10^{15}$ . Нейрони переплетені дендритами і аксонами, зазвичай не прилягають один до одного, а взаємодіють, в основному, через синапси. Кожен нейрон має в середньому до кількох тисяч окремих входів і сам він посилає сигнал до багатьох інших нейронів. Сигнал поширюється не лише через синапси, а й шляхом транспорту нейротрансмітерів за межі синаптичної щілини у гліальний простір та контакту з іншими нейронами через поверхню їхньої мембрани. Таким чином, процес передачі і обробки інформації



нейронами є багатоканальним та надзвичайно складним [6].

Сучасні нейронауки просунулися достатньо далеко у вивченні законів клітинної та молекулярної взаємодії. Загальновизнані принципи функціонування біологічного субстрату психіки, підсумовані Е. Канделем, є такими [5]:

1. Психіка невіддільна від мозку, який є складним біологічним органом, що володіє велетенськими обчислювальними можливостями, формує відчуття, регулює думки і почуття та керує діями.

2. Кожна психічна функція — від найпростішого рефлексу до творення мистецького шедедру чи наукового відкриття — виконується спеціалізованими нейрональними ланцюгами, які проходять через різні ділянки мозку.

3. Усі ці ланцюги складаються з елементарних ланок — нейронів.

4. Для генерування та передачі сигналу в нейрональних ланцюгах (мережах) використовуються молекули спеціальних речовин.

5. Ці специфічні сигнальні молекули еволюційно консервативні: вони залишаються незмінними протягом мільйонів років еволюції. Деякі з них були у людиноподібних предків, а інші можемо виявити навіть у наших найдавніших родичів — одноклітинних організмів (бактерії, дріжджі) і простих багатоклітинних організмів (мухи, черв'яки, слимаки).

Паралельно з цим у другій половині ХХ ст. було зроблене інше відкриття, зміст якого доповнює та урівноважує ідею «еволюційної консервативності». Йдеться про явище нейропластичності — здатності мозку змінюватися під впливом факторів середовища та досвіду. Це надзвичайно важливе відкриття, яке пов'язує психічний досвід (здатність запам'ятовувати, вчитися, планувати та передбачати розвиток подій) з біологічним субстратом

й описує різні варіанти і підвищення пластичності, що забезпечуються специфічними мікробіологічними механізмами.

Зокрема, у 70-ті роки ХХ ст. було виявлено феномен синаптичної пластичності. У 1973 р. V. T. Bliss, T. Lomo описали феномен довгострокової потенціації (LTP — long term potentiation) [25], паралельно подібне відкриття було зроблене у СРСР О. С. Виноградовою. Йдеться про те, що після припинення інтенсивної нейрональної передачі нейрони залишаються активними і передача імпульсу в синапсах триває ще якийсь час. Як зазначає А. В. Семьянов, з того часу і до 2000-х років «не вичерпується потік робіт, присвячених відкриттю нових рецепторів, ферментів, молекул-передавачів, задіяних у процесі нейропластичності» [8]. Адже синаптична пластичність пояснює здатність до навчання та механізми пам'яті через утворення синаптичних зв'язків, що формують нові нейрональні шляхи. Останні утворюються в ході переживання досвіду та залишаються у функціональному стані на той чи інший період часу. Встановлено, що нейрони кори головного мозку кожних 2–3 дні формують новий синапс, а протягом 1,5 міс. — невелику колатераль. Таким чином, мозок постійно «змінює матеріальну базу нашого мислення» [10].

Іншим механізмом пластичності нервової тканини є нейрональна пластичність — здатність нейрона змінювати характеристики вхідного синаптичного електричного сигналу (гальмування, посилення, скорочення або здовження) завдяки спеціальним властивостям мембрани. Цей процес називається також нейрональною обробкою синаптичного сигналу. І синаптична, і нейрональна пластичність задіяні в процесах навчання та пам'яті [8].

Порівняння впливу синаптичної та нейрональної пластичності на функціонування нейрональних мереж показує, що нейрональна пластичність є найпотужнішим механізмом регуляції передачі сигналу в нейрональних мережах, оскільки синаптична пластичність може задіяти лише певну кількість синапсів (яких у нервовій клітині може бути кілька тисяч), а нейрональна залежить від характеристик мембрани нейрона, яка впливає одночасно на функціонування тіла та всіх відростків нейрона [8]. Чутливість мембрани нейрона забезпечується рецепторами, які розташовані поза межами синапсу та реагують на нейромедіатори, що дифундують за межі синаптичної щілини (так званий спіловер, англ. *spillover* — перелив, розтікання нейротрансмітера).

Пластичність тканини мозку забезпечується також за рахунок функціональної пластичності нейронів. Зокрема, нейрональним мережам властива «вбудована надлишковість», коли одна й та сама інформація обробляється у мозку різними нейрональними підсистемами [3; 5]. У результаті якщо одні нейрональні групи втрачають свою функціональність, інші «беруть на себе» та продовжують виконувати їхні функції. Окрім того, пластичність може бути забезпечена за рахунок нейрогенезу — перетворення стовбурових клітин на нервові навіть у дорослої людини [2; 26; 34].

Вивчення усіх механізмів нейропластичності безпосередньо пов'язане з дослідженням механізмів накопичення досвіду — пам'яті та навчання, відтак — з вивченням ефективності психотерапії, яка, власне, і є для клієнта формою отримання альтернативного досвіду щодо його способу думання, переживання, поведінки.

Як виявилось, короткострокова пам'ять (збереження біохімічної та електричної інформації про отриманий досвід від години до кількох) «обслугову-



ється» такою функціональною характеристикою нейрональних зв'язків, як сила синапсів — інтенсивність передачі імпульсу між ними. А довгострокова пам'ять як здатність зберегти інформацію про пережитий досвід від кількох днів і до багатьох років виникає на основі анатомічних змін нейрональної тканини, у результаті утворення нових відростків нейронів і нових синапсів між ними [1]. Останні нейромолекулярні дослідження 2015 р. показали, що за довгострокову пам'ять відповідають також так звані перинеурональні мережі — впорядковані структури з молекул білків і вуглеводів, які розташовані назовні від нейронів. Перинеурональні мережі обмежують нейрональну пластичність, але одночасно зберігають інформацію дуже тривалий час [15; 35].

У кожному випадку довгострокова пам'ять, у тому числі й пам'ять досвіду, отриманого в ході психотерапії, потребує певних анатомічно-молекулярних змін нейрональних мереж, які є тим тривалішими, що більш значущим для клієнта і систематично (регулярно) повторюваним було переживання нового досвіду.

Вивчення нейрональних мереж дозволяє прояснити не лише функціонування механізмів пам'яті, а й інших складових психічної діяльності, які також трансформуються в ході психотерапії. Зокрема, протягом останніх років були досліджені нейрональні складові мотивації [7; 14; 19; 20; 30], функціонування дзеркальних нейронів [11; 13; 21; 22; 27; 31], патологія нейрональних зв'язків різного типу і локалізації та можливості її корекції [12; 16; 18; 24; 28], вплив досвіду на експресію геному та генетичні детермінанти поведінки і психічних розладів [17; 29; 32; 33].

Дана сфера є однаково значущою як для нейробіології, так і психотерапії, адже наближає нас до розуміння того, які ней-

робиологічні механізми стоять за «лікуванням словом», «лікуванням стосунком», як попередній травматичний та новий зцілюючий досвід карбуються у мозку не лише метафорично, а й дуже буквально — записуються в нейрональній мережі як на дуже складному носії інформації.

Як зазначає Е. Кандель, зв'язок психотерапії (психоаналізу) і нейронаук матиме два важливі наслідки: концептуальний і експериментальний. У концептуальному вимірі нейронауки можуть запропонувати нову основу для майбутнього розвитку психотерапії (психоаналізу), яка є значно ближчою до класичного наукового знання, аніж метапсихологія, на яку актуально спирається психотерапія (психоаналіз). У експериментальному форматі біологічні концепції можуть слугувати стимулом для досліджень і перевірки гіпотез, що стосуються особливостей роботи психіки [23].

Отже, психотерапевтичний процес як емоційний, когнітивний, поведінковий досвід має конкретний нейрональний вимір, навіть якщо сучасна наука ще не в стані досконало його описати. На жаль, психотерапевтична освіта не передбачає глибокого вивчення основ нейроанатомії та нейрофізіології, а біологічно орієнтована психіатрична освіта ігнорує основи психології та психотерапії. Насамкінець і одна, й інша галузі обмежують поле професійної компетенції своїх фахівців. Адже і біологічно орієнтована психіатрія, і психотерапія працюють з тим самим предметом — із психічним досвідом та його біологічним субстратом як носієм, невід'ємною базою суб'єктивності. Вивчати їх одну без одної — це свідомо звужувати своє бачення та обмежувати розуміння.

На думку Е. Канделя, «ми повинні, нарешті, визнати, що в сучасних реаліях клінічне спостереження за пацієнтом в

контексті аналітичної ситуації... не може бути достатньою базою для науки про душу» [23]. Е. Кандель виділяє вісім наукових проблем, які можуть бути розв'язані спільними зусиллями психоаналітиків і нейробиологів, серед них такі: природа позасвідомих психічних процесів; природа психологічної причинності; психологічна причинність і психопатологія; ранні переживання і предрозпорядження до психічних розладів; передсвідоме; сексуальна орієнтація; психотерапія і структурні зміни головного мозку; психофармакологія як доповнення до психоаналізу. І що найцікавіше, автор наводить уже отримані та опрацьовані сучасними нейронауками дані, які стосуються пояснення психоаналітичних концепцій та гіпотез по кожному із вищезваних восьми пунктів [23].

Отже, те, що психологи і психотерапевти називають «перенесенням», «інтерпретацією перенесення», «контейнеруванням», «емоційним інтелектом», «розвитком навиків металізації», «коригуючим емоційним переживанням», «зміною когнітивних схем» тощо, може та повинно бути описане мовою нейрофізіології як формування нових синаптичних зв'язків, побудова нейрональних мереж (додаткових та/або тих, що бракувало), активізація функціональної пластичності нервової тканини, доповнення імпліцитної та експліцитної пам'яті новими молекулярними структурами у різних відділах мозку, зміна експресії геному. Запропонований у даній статті дискурс може стати «містком» для біологічно орієнтованих психіатрів у сферу психотерапії та навпаки.

Для ілюстрації нашої позиції пропонуємо такий клінічний випадок.

### **Клінічний випадок**

До кабінету з оберегою увійшла добре доглянута худорлява жінка середнього зросту





з досить химерно укладеним довгим волоссям. Мала дуже напружений вираз обличчя, ніби вона очікує якоїсь небезпеки. Пильним поглядом оглянула кабінет, прискіпливо подивилася мені прямо в очі й лише після цього присіла. Її рухи були відточено чіткими, акцентованими і дещо манірними. Вона закинула ногу на ногу, випрямила спину, високо підняла голову, аристократично схрестила долоні на колінах і лише після цього запитала:

*Пацієнтка (П):* З ким я розмовляю? Я хочу знати Ваше ім'я і посаду! Я більше нікому не дозволю робити з мене дурну!

*Терапевт (Т):* Мене звуть Пустовойт Михайло Михайлович, я працівник кафедри психіатрії.

(Взяла на письмовому столі ручку і клаптик паперу, записала і поклала собі у кишеню халату. Зайняла попередню позу.)

*П:* Запитуйте — я відповідаю!

*Т:* Як так сталося, що Ви потрапили до лікарні?

*П:* Усі причетні до цієї незаконної справи відповідатимуть перед законом! Це була змова моїх сусідів зі службами внутрішніх справ України! Мої сусіди варять наркотики і влаштували у себе на квартирі «куб-ло розпусти», а коли довідалися, що я про це знаю, — натякнули мені, що якщо не триматиму язика за зубами, то вони мене знищать і заберуть усе моє майно. Я кілька разів зверталася до дільничного, він обіцяв, що розбереться, але жодних дій зроблено не було! Зрештою, я зрозуміла, що сусіди з дільничним у змові! Вони йому платять відступні, аби він їх не чіпав! Дільничному байдуже, що у цьому «гнізді зла та розпусти» не лише нівечаться долі багатьох людей, але й здійснюється безпосередня спроба замаху на життя та майно конкретної людини! То-

му я звернулася до міського управління внутрішніх справ, напевне, не подумавши — адже вони своїх не видають! Не було жодної реакції, майор К., що розмовляв зі мною, лише кепкував з мене своїми дурними запитаннями! Тоді я самотійно пішла на відверту розмову з сусідами, спробувала дати їм зрозуміти, що їм не вдасться так просто мене позбутися! І після цього, не їх, а мене міліція арештувала і привезла сюди... Вони всі у змові! Одні покривають темні справи інших! Вони заробляють собі гроші, а люди змушені страждати, ризикувати своїм життям!.. Лікар навіть не спитав моєї згоди на перебування у лікарні, що є протизаконним актом, який не залишиться непокараним!

*Т:* Здається, Ви потрапили у досить скрутну ситуацію і тепер Вам потрібно себе боронити.

*П (з афектом гніву):* Ні! Це вони потрапили у скрутну ситуацію! Це їм тепер себе потрібно боронити! Бо я цього так не залишу! Я теж не проста і за мене є кому заступитися! У мене достатньо зв'язків, щоб поставити усіх на місце! **Ви** теж добре думайте перед тим, як щось казати, тим більше виносити своє судження щодо мене! Пам'ятайте, що все сказане **Вами** може бути використане **проти Вас!**

*Т:* Ви значно сильніша, ніж може видатися на перший погляд.

*П (спокійніше):* Я рада, що Ви це зрозуміли! Раніше я працювала в облдержадміністрації секретарем однієї впливової особи. Цей добродій і досі опікується мною, і, повірте, я тут надовго не затримаюсь, а лікарі, що мене тримають у лікарні, будуть відповідати перед законом.

*Т:* Ви хотіли б, щоб з Вами усі поводитися так, як на це заслуговує Ваша гідність.

*П (ще спокійніше):* Так. Я дуже освічена людина. Я закін-

чила університет з відзнакою, аспірантуру у професора Л. і лише підступи моїх колег, котрі не могли терпіти поряд із собою красиву і розумну жінку, яка користується особливою симпатією професора, стали на заваді захисту вже написаної дисертації. Ви, напевне, не пам'ятаєте, як у СРСР ставились до анонімок. А я дуже добре запам'ятала, як одна людина може зруйнувати долю іншої.

*Т:* Ви хочете мені сказати, що це якесь жахливе непорозуміння, що Ви опинилися у психіатричній лікарні.

*П (зовсім спокійно):* Дякую, що Ви мене зрозуміли. (Настає пауза, у якій пацієнтка змінює позу на більш розслаблену: спирається ліктем однієї руки на стіл, кладе підборіддя на долоню і замислено дивиться кудись перед собою. Після двохвилинної паузи вона висловлює думку, яка мене спантелює несподіваною спробою внутрішньої рефлексії.)

*П:* Знаєте, я тут поговорила з багатьма хворими і побачила, що у більшості з них життя не склалося і що вони потрапили у психіатричну лікарню в результаті численних конфліктів у їхньому житті.

*Т (наводжу дещо передчасну інтерпретацію):* Ви побачили, що між життям людини та її психічним станом може існувати певний зв'язок?

*П (насторожено):* Насамперед я хотіла сказати, що лікарі не дуже хочуть заглиблюватися у розуміння життєвих обставин своїх пацієнтів, роблять з людей хворих, коли вони ще не є хворими! А люди залишаються наодинці зі своїми проблемами. (Пауза)

*Т:* Я думаю, що Ви ще відчуваєте деякі сумніви: чи варто розповідати мені про своє життя.

*П (спокійно):* Я мушу подумати. Я ще не готова. Можливо, наступним разом. Дякую Вам за розмову.





Нижче спробуємо проілюструвати поєднання психоаналітичної та нейрофізіологічної логіки у роздумах щодо наявного клінічного матеріалу, у першу чергу, щодо ситуації взаємодії аналітика з пацієнткою (первинного інтерв'ю з його сценічним виміром).

Для психоаналітичної оцінки сцени, що відбувалась під час первинного інтерв'ю, першочергове значення мають рольова структура й емоційна динаміка стосунку, який починає розгортатись у фантазійній площині ще до моменту зустрічі аналітика й аналізанда та проявляється у комунікативно-поведінковій сфері вже з перших хвилин первинного інтерв'ю. Представлений клінічний випадок добре ілюструє як неусвідомлювану пацієнткою детермінацію сцени, так і її мінливість, зумовлену суб'єктивними переживаннями хворої, що виникають у відповідь на інтервенції аналітика.

На початку первинного інтерв'ю пацієнтці доступний лише один спосіб комунікації — збудований на основі патологічного тестування реальності, переломленого кризь призму фіксованого параноїального переживання. Відтак вона структурує психотерапевтичний стосунок і сцену, що розгортається під час інтерв'ю, як ситуацію «небезпеки», для якої з об'єктивної точки зору немає жодних підстав. Поведінка і слова хворої свідчать, що вона очікує нерозуміння, критики, знецінення, нападу («Я більше нікому не дозволю робити з мене дурну!»). З нейрофізіологічної точки зору, така поведінка детермінована специфічними конфігураціями у нейрональних мережах, у яких задіяна лімбічна система та її зв'язки з корою, що й детермінує типовий для пацієнтки спосіб обробки вхідної інформації — маркування її як загрозливої, небезпечної, очікувано травматичної.

Коментар психотерапевта («Здається, Ви потрапили у досить скрутну ситуацію і тепер Вам потрібно себе боронити») непрямо атакує хворобливу картину реальності пацієнтки, оскільки демонструє доброзичливість співбесідника та його серйозне ставлення до проблем пацієнтки. Крім того, цей коментар «знешкоджує» два можливих типи проекцій пацієнтки: а) якщо йшлося про проекцію часткового негативного об'єкта, який знецінює, критикує, принижує, то відповідь терапевта не збігається з очікуваною за сценарієм; б) якщо йшлося про проекцію на аналітика власного нерозуміння/неприйняття екзистенційних змін, відчуття, що це життя з неї самої «зробило дурну», то і у цьому разі відповідь аналітика є неочікуваною для аналізандки. Адже в рефлексії терапевта міститься просте пояснення, яке на даному етапі добре впорядковує хаос переживань хворої: власне, це вона й відчувала вже тривалий час — що потрапила у скруту.

Інтервенція аналітика модифікує сцену, змушуючи режисера-пацієнтку змінити тактику: вона реагує нападом, продемонструвавши цим, що небезпека є радше внутрішньою, а не зовнішньою, і відкривши більш глибокий пласт своїх переживань — відчуття безпомічності та безпорадності перед реальним життям. Для зміни сцени є й інші підстави: «знешкодження» проекцій «зламало» її проективну ідентифікацію та зруйнувало рівновагу захистів, тому напад спрямований на відновлення втраченого гомеостазу.

Інтервенція аналітика породжує «нейрональний дисонанс»: формування та прийняття іншої оцінки реальності є утрудненим, для нього бракує досвіду — усталених нейрональних зв'язків, достатньої кількості синаптичних контактів, які б «відгукнулися» на

ідею, що реальність є прихильною. На перший погляд, здавалось би, що пацієнтка повинна відчувати полегшення, а натомість спостерігаємо у неї наростання відчуття дискомфорту, відтак — реакцію у формі нападу. Психоаналітик думає про це у термінах «реконструкція типових захистів посилила опір», нейрофізіолог — «ригідність емоційного реагування, зумовлена усталеною структурою синаптичних зв'язків; брак нейроморфологічного та нейрофізіологічного субстрату для того, аби пережити ситуацію по-інакшому».

Наступний коментар аналітика («Ви значно сильніша, ніж може видатися на перший погляд») має кілька шарів значень та різних завдань: а) інтерпретація захисної функції нападу; б) визнання сили пацієнтки, необхідне для укріплення її захисту; в) спроба «перекласти» поведінковий діалог у вербальний; г) відкриття шляху до вербалізації латентного змісту захисту. Останній полягає у переконанні пацієнтки в тому, що «усі (у тому числі вона сама) думають, що вона слабка та беззахисна». Це відчуття власної дефіцитарності відповідає суб'єктивному переживанню пацієнтки, що переслідує її та якого вона марно намагається уникнути. Про результативність вищеописаної інтервенції свідчить така зміна сцени: пацієнтка частково заспокоїлась та продовжила говорити про нарцисичну травму — втрачене почуття гідності та поваги до себе. Така тематика свідчить про поглиблення інтегративного діалогу про дезінтегрований суб'єктивний світ — внутрішню драму пацієнтки.

У цій частині діалог поступово виходить на «звичну» реальність пацієнтки — співрозмовники опиняються у полі «звичного» думання, типових оцінок, стереотипних, завчених очікувань пацієнтки, з тією лише різницею, що до її переживань додалось мінімальне



відчуття безпеки. «Нейрокогнітивний дисонанс», про який ми писали вище, який автоматично маркує ситуацію тривоги, очікування нападу, підготовки до захисту, насправді не привів до цих страшних наслідків. Те, що відбувається між аналітиком і пацієнткою, одночасно є звичним (мовою нейрофізіології активізує типовий нейрональний патерн), але з новим відтінком — переживанням безпеки. І це перші кроки для того, аби запустити системи корекції нейрофізіологічного субстрату переживань пацієнтки. Адже цей новий досвід безпечного контакту не відбувається поза межами мозку — усі відчуття, думки, оцінки, очікування, усі реакції пацієнтки на ситуацію прокладають собі нові шляхи або активують уже наявні, але до того пасивні, мережі в нейрональних лабіринтах мозку.

Починаючи з цього моменту, відбувається зміна модальності переживань пацієнтки: діалог поступово втрачає параноїальне забарвлення та набуває депресивного. У цьому контексті хвора говорить про невикористані можливості та позасвідомо розкриває тему заздрості, навіть констатує, що заздрість (проективно розміщена у колегах по роботі) знищила її життя. Увесь цей час аналітик супроводжує розмірковування пацієнтки емпатичними коментарями, які акцентують сказане та вербалізують зворотній бік повідомлень, розкриваючи найбільш поверхневий пласт передсвідомого. Таким чином сценічна динаміка наближається до кульмінаційного моменту — піку депресивних переживань, коли пацієнтка, замислившись про саму себе, стає найбільш автентичною та опиняється «найближче» до своїх неусвідомлюваних переживань. На цьому етапі первинного інтерв'ю проєкція чергується зі спробами інтроспекції, про що свідчить спроба проєктивної рефлексії про хворих у палаті.

Те, про що аналітик думає як про «буття автентичною», у нейрофізіологічному вимірі означає активацію давніх нейрональних мереж, пов'язаних з накопиченим досвідом (утвореними синаптичними зв'язками). Іншими словами, йдеться про активацію та реінтеграцію довгострокової пам'яті, поступове активування та «переписування» чуттєво-емоційно-когнітивного досвіду переживання пацієнткою себе самої, довколишнього світу, значущих осіб та стосунків (інтрапсихічних — досвід переживання самості та внутрішніх репрезентантів значущих об'єктів) та інтерперсональних (стосунків із зовнішнім оточенням).

Трансформація сцени у відповідь на наступну інтервенцію дозволяє кваліфікувати її як передчасну: розцінивши слова пацієнтки як достатньо зрілу рефлексію, аналітик коментує: «Ви побачили, що між життям людини та її психічним станом може існувати певний зв'язок?». На це пацієнтка відповідає зростанням настороженості та докором лікарям, але у її словах вже є натяк на розуміння потреби в допомозі. У перенесенні пацієнтки йдеться про визнання продуктивності розмови та позасвідомий докір аналітику, який завчасно почав повертати її проєкції. Таким чином, знову відбулася зміна сцени, котра особливо чітко виразняється на фоні параноїального початку інтерв'ю: пацієнтка не захищається від уявної загрози, не нападає на співрозмовника, а кооперує з лікарем, готова прийняти на допомогу та вести діалог про свій стан. Про нейрофізіологічний вимір цього етапу інтерв'ю можна думати як про змішання усталених, стереотипних способів реагування пацієнтки та нового, ще добре не вкоріненого (або ж недостатньо активізованого) досвіду оцінки реальності у більш позитивному, безпечному ключі.

Відповідь аналітика («Я думаю, що Ви ще відчуваєте деякі сумніви: чи варто розповідати мені про своє життя») вербалізує почуття пацієнтки, пов'язані з її суперечливими переживаннями: з одного боку, це полегшення, відчуття результативності розмови та власної компетентності, а з другого — має місце незадоволення інтервенцією та пов'язане з ним зростання настороженості й недовіри. У своїй відповіді вона ніби пробає психотерапевта за емпатичність, але далі не йде, не поглиблює діалогу, залишаючи за собою право вирішувати свою долю. Завершальний кадр сцени, що розгорнулася протягом первинного інтерв'ю, свідчить про те, що пацієнтка вже не переживає ситуацію як небезпечну, натомість виникає натяк на розуміння власної причетності до ситуації, яка склалася.

Очевидно, що з точки зору нейрофізіології, цей новий досвід взаємодії має мінімальний вплив на нейрональний субстрат переживань, думок, поведінки, очікувань, формування ідей та концепцій пацієнтки. Власне цей мінімальний вплив, який може мати психотерапевтична взаємодія, з нейрофізіологічної точки зору, легітимізує та обґрунтовує необхідність тривалої психотерапії, організованої як методичні, регулярні зустрічі клієнта і психотерапевта. Адже що глибші, старіші, ригідніші нейрофізіологічні структури ми маємо на меті трансформувати (наприклад, характерологічні особливості, моделі прив'язаності, навиків імпульс-контролю, переживання самості й об'єктних стосунків, тілесні довербальні репрезентації раннього досвіду тощо), то більше часу нам знадобиться для цього. «Перепрограмування» нейрональних мереж, особливо в терапії дорослих, — завдання на довгу перспективу.



## Висновки

Психіатрам (незалежно від того, мають вони вузько біологічну або ширшу психотерапевтичну орієнтацію) необхідно володіти базовими психотерапевтичними навиками, щоб безперешкодно вступати в контакт з пацієнтами, більш диференційовано розуміти їхні переживання, що необхідно для адекватної діагностики та, власне, терапії.

Психофармакотерапія і психотерапія впливають на одні й ті ж нейрофізіологічні системи, а тому можуть розглядатися як взаємодоповнюючі, а іноді й взаємозамінні методи лікування. «Психотерапевтична позиція» психіатрів найчастіше дозволяє уникнути непотрібних конфронтацій з пацієнтом і встановити побудовані на довірі стосунки, які можуть стати запорукою успішного лікування.

Як зазначає Е. Кендел, «щоб психоаналіз міг вижити як інтелектуальна сила в рамках медицини чи когнітивних нейронаук, а також у суспільстві в цілому, психоаналізу доведеться інтегрувати нові інтелектуальні ресурси, нові методології і організаційні принципи» [23]. Але ту саму ідею можна поширити і на теоретико-методологічний вимір біологічно орієнтованої психіатрії — без розуміння особливостей діяльності психіки на нейробіологічному та метапсихологічному рівні вплив лікаря на людську психіку є обмеженим, неповним, часто — дисгармонійним.

Інтеграція біологічної, нейробіологічної та психотерапевтичної освіти під таким кутом зору виглядає доцільною і, більше того, неunikною у майбутньому. Біологія та психологія психічних процесів, системи мотивації, закономірностей інтеграції досвіду повинні стати взаємодоповнюючими дисциплінами у професійній освіті медиків, психотерапевтів і психологів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Александров Ю. И. Научение и память: традиционный и системный подходы / Ю. И. Александров // Журнал высшей нервной деятельности. — 2005. — Т. 55, № 6. — С. 842–860.
  2. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О. А. Гомазков. — М.: Икар, 2013. — 135 с.
  3. Дойдж Н. Пластичность мозга / Н. Дойдж. — М.: ЭКСМО, 2009. — 544 с.
  4. Каминский С. Д. Динамические нарушения деятельности коры головного мозга / С. Д. Каминский. — М.: Изд-во Академии медицинских наук СССР, 1948. — С. 195–196.
  5. Кандель Э. Р. В поисках памяти / Э. Р. Кандель. — М.: Corpus; Астрель, 2012. — 736 с.
  6. Крик Ф. Мысли о мозге [Электронный ресурс] / Ф. Крик // Мозг: сборник. — М.: Мир, 1980. — Режим доступа: <http://scorcher.ru/neuro/science/base/mem11.php>
  7. Рамачандран В. С. Рождение разума. Загадки нашего сознания / В. С. Рамачандран. — М.: Олимп-бизнес, 2006. — 224 с.
  8. Семьянов А. В. Нейрональная пластичность [Электронный ресурс] / А. В. Семьянов. — 2003. — Режим доступа: <http://scorcher.ru/neuro/science/memory/mem51.php>
  9. Фрейд З. О нарциссизме / З. Фрейд // Очерки по психологии сексуальности. — Минск, 1997. — С. 117–144.
  10. Фрит К. Мозг и душа. Как нервная деятельность формирует наш внутренний мир / К. Фрит. — М.: Corpus; Астрель, 2012. — 335 с.
  11. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas / L. Carr, M. Iacoboni, M. C. Dubeau [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, N 9. — P. 5497–5502.
  12. Creed M. Addiction therapy. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology / M. Creed, V. J. Pascoli, C. Luscher // Science. — 2015. — Vol. 347, iss. 6222. — P. 659–664.
  13. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders / M. Dapretto, M. S. Davies, J. H. Pfeifer [et al.] // Nat. Neurosci. — 2006. — Vol. 9. — P. 28–30.
  14. Dolan R. J. Emotion, Cognition, and Behavior / R. J. Dolan // Science. — 2002. — Vol. 298, iss. 5596. — P. 1191–1194.
  15. Following the Crowd: Brain Substrates of Long-Term Memory Conformity / M. Edelson, S. Tali, R. J. Do-
- lan, Y. Dudai // Science. — 2011. — Vol. 333, iss. 6038. — P. 108–111.
16. Gabrieli J. D. Dyslexia: A New Synergy Between Education and Cognitive Neuroscience / J. D. Gabrieli // Science. — 2009. — Vol. 325, iss. 5938. — P. 280–283.
  17. Geschwind D. H. Genetics and genomics of psychiatric disease / D. H. Geschwind, J. Flint // Science. — 2015. — Vol. 349, iss. 6255. — P. 1489–1494.
  18. Gee C. E. Neurobiology: Pull out the stops for plasticity / C. E. Gee, T. G. Oertner // Nature. — 2016. — Vol. 529. — P. 164–165.
  19. Hein G. The brain's functional network architecture reveals human motives / G. Hein, Y. Morishima, S. Leiberg // Science. — 2016. — Vol. 351, iss. 6277. — P. 1074–1078.
  20. Gottfried J. A. Encoding Predictive Reward Value in Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex / J. A. Gottfried, J. O'Doherty, R. J. Dolan // Science. — 2003. — Vol. 301, iss. 5636. — P. 1104–1107.
  21. Iacoboni M. The Quiet Revolution of Existential Neuroscience / M. Iacoboni // Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior. — N. Y.; L.: Guilford Press, 2007. — P. 439–454.
  22. Iacoboni M. Understanding others: imitation, language, empathy / M. Iacoboni // Perspectives on imitation: from cognitive neuroscience to social science / ed. by S. Hurley, N. Chatter. — Cambridge, MA: MIT Press, 2005. — Vol. 2. — P. 55–77.
  23. Kandel E. R. Biology and the Future of Psychoanalysis: A New Intellectual Framework for Psychiatry Revisited / E. R. Kandel // American Journal of Psychiatry. — 1999. — Vol. 156. — P. 505–524.
  24. Casey Adolescent mental health — Opportunity and obligation / F. S. Lee, H. Heimer, N. G. Jay [et al.] // Science. — 2014. — Vol. 346, iss. 6209. — P. 547–549.
  25. Lomo T. The discovery of long-term potentiation / T. Lomo // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2003. — Vol. 358, N 1432. — P. 617–620.
  26. Mongiat L. A. Neuroscience. A Price to Pay for Adult Neurogenesis / L. A. Mongiat, A. F. Schinder // Science. — 2014. — Vol. 344, iss. 6184. — P. 594–595.
  27. Miller G. Neuroscience. Reflecting on Another's Mind / G. Miller // Science. — 2005. — Vol. 308, iss. 5724. — P. 945–947.
  28. Alcohol Consumption Induces Endogenous Opioid Release in the Human Orbitofrontal Cortex and Nucleus Accumbens / J. M. Mitchell, J. P. O'Neil, M. Janabi [et al.] // Science





Translational Medicine. – 2012. – Vol. 4, iss. 116. – P. 116ra6.

29. Common Kibra Alleles Are Associated with Human Memory Performance / A. Papassotiropoulos, D. A. Stephan, M. J. Huentelman [at al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 314, iss. 5798. – P. 475–478.

30. Peoples L. L. Neuroscience. Will, Anterior Cingulate Cortex, and Addiction / L. L. Peoples // *Science*. – 2002. – Vol. 296, iss. 5573. – P. 1623–1624.

31. Rizzolatti G. The mirror–neuron system / G. Rizzolatti, L. Craighero // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 27. – P. 169–192.

32. Robinson G. E. Genes and Social Behavior / G. E. Robinson, R. D. Fernald, D. F. Clayton // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – P. 896–900.

33. Takahashi J. S. Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse / J. S. Takahashi, L. H. Pinto, M. H. Vitaterna // *Science*. – 1994. – Vol. 264, iss. 5166. – P. 1724–1733.

34. Yuan T. F. GABA Effects on Neurogenesis: An Arsenal of Regulation / T. F. Yuan // *Science Signaling*. – 2008. – Vol. 1, iss. 15. – P. jc1.

35. Underwood E. Mysterious 'holes' in neuron net may help store long-term memories [Electronic resource] / E. Underwood // *Science*. – 2015. – Access mode : <http://www.sciencemag.org/news/2015/10/mysterious-holes-neuron-net-may-help-store-long-term-memories>

#### REFERENCES

1. Aleksandrov Yu.I. Nauchenie and memory: traditional and system approaches. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti* 2005; 55; 6: 842-860.

2. Gomazkov O.A. *Neyrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga*. Moscow, "Ikar"», 2013: 135.

3. Doydzh N. *Plastichnost mozga*. Moscow, ECSMO, 2009: 544.

4. Kaminskiy S.D. *Dynamicheskie narusheniya deyatelnosti mozga*. Moscow, Academies of medical sciences of USSR, 1948: 195-196.

5. Kandel E.R. *V poiskakh pamyati*. Moscow, Corpus, Astrel, 2012. 736 p.

6. Krik F. *Mysli o mozge*. Sbornik "Mozg". Moscow, Mir, 1980. [electronic resource] access mode: [scorcher.ru/neuro/science/base/mem11.php](http://scorcher.ru/neuro/science/base/mem11.php).

7. Ramachandran V.S. *Rozhdenie razuma. Zagadki nashego soznaniya*. Moscow, Olimp-business, 2006: 224.

8. Semyanov A.V. *Neyronalnaya plastichnost*. Collection of issues on the psychical phenomena research [electronic resource] access mode: [scorcher.ru/neuro/science/memory/mem51.php](http://scorcher.ru/neuro/science/memory/mem51.php).

9. Freid Z. *O nartsissizme*. Essays on psychology of sex appeal. Minsk, 1997: 117-144.

10. Frit C. *Mozg and smothering*. How the nervous activity forms our in world. Moscow, Corpus, Astrel, 2012.

11. Carr L., Iacoboni M., Dubeau M. C., Mazziotta J. C., & Lenzi G. L. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5497-5502.

12. Creed Meaghan, Pascoli Vincent Jean, Lbscher Christian Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science* 06 Feb 2015; 347, Issue 6222: 659-664.

13. Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H., Scott A.A., Sigman M., Bookheimer S.Y., and Iacoboni M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 28-30.

14. Dolan R.J., Emotion, Cognition, and Behavior. *Science* 08 Nov 2002; 298, Issue 5596: 1191-1194.

15. Edelson M., Tali S., Dolan R.J., Dudai Y. Following the Crowd: Brain Substrates of Long-Term Memory Conformity. *Science* 01 Jul 2011; 333, Issue 6038: 108-111.

16. Gabrieli John D. E., Dyslexia: A New Synergy Between Education and Cognitive Neuroscience. *Science* 17 Jul 2009; 325, Issue 5938: 280-283.

17. Geschwind Daniel H., Flint Jonathan Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* 25 Sep 2015; 349, Issue 6255: 1489-1494.

18. Gee Christine E., Oertner Thomas G. Neurobiology: Pull out the stops for plasticity. *Nature* 14 January 2016; 529: 164-165.

19. Grit Hein, Yosuke Morishima, Leiberg Susanne, Sunhae Sul Ernst Fehr The brain's functional network architecture reveals human motives. *Science* 04 Mar 2016; 351, Issue 6277: 1074-1078.

20. Gottfried Jay A., John O'Doherty, Raymond J. Dolan, Encoding Predictive Reward Value in Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex. *Science* 22 Aug 2003; 301, Issue 5636: 1104-1107.

21. Iacoboni M. The Quiet Revolution of Existential Neuroscience. In: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior. N. Y., L., Guilford Press. 2007, p. 439-454.

22. Iacoboni M. Hurley, S., and Chater, N. (Eds) Understanding others: imitation, language, empathy. In: Perspectives on imitation: from cognitive neuroscience to social science, Cambridge, MA: MIT Press, 2005.

23. Kandel Eric R. Biology and the Future of Psychoanalysis: A New Intellectual Framework for Psychiatry. *Revisited American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 505-524.

24. Lee Francis S., Heimer Hakon, Jay N. Giedd, Edward S Lein, Nenad Lbestan, Daniel R. Weinberger, B. J. Casey Adolescent mental health — Opportunity and obligation. *Science* 31 Oct 2014; 346, Issue 6209: 547-549.

25. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358 (1432): 617-620.

26. Lucas A. Mongiat, Alejandro F. Schinder A Price to Pay for Adult Neurogenesis. *Science* 09 May 2014; 344, Issue 6184: 594-595.

27. Miller Greg Reflecting on Another's Mind. *Science* 13 May 2005; 308, Issue 5724: 945-947.

28. Mitchell Jennifer M., P. O'Neil James, Janabi Mustafa, Marks Shawn M., Jagust William J., Fields Howard L. Alcohol Consumption Induces Endogenous Opioid Release in the Human Orbitofrontal Cortex and Nucleus Accumbens. *Science Translational Medicine* 11 Jan 2012; 4, Issue 116: 116ra6.

29. Papassotiropoulos Andreas, Stephan Dietrich A., Huentelman Matthew J. et al. Common Kibra Alleles Are Associated with Human Memory Performance. *Science* 20 Oct 2006; 314, Issue 5798: 475-478.

30. Peoples Laura L. Neuroscience. Will, Anterior Cingulate Cortex, and Addiction. *Science* 31 May 2002; 296, Issue 5573: 1623-1624.

31. Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 169-192.

32. Robinson Gene E., Russell D. Fernald, David F. Clayton. Genes and Social Behavior. *Science*. 2008; 322: 896-900.

33. Takahashi J.S., Pinto L.H., Vitaterna M.H., Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. *Science* 17 Jun 1994; 264, Issue 5166: 1724-1733.

34. Ti-Fei Yuan GABA Effects on Neurogenesis: An Arsenal of Regulation. *Science Signaling* 15 Apr 2008; 1, Issue 15: jc1.

35. Underwood Emily Mysterious 'holes' in neuron net may help store long-term memories-science <http://www.sciencemag.org/news/2015/10/mysterious-holes-neuron-net-may-help-store-long-term-memories>.

Надійшла 05.04.2017

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





УДК 618.3-097

В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, І. М. Шевченко,  
С. Г. Чернієвська, А. Г. Волянська, Н. В. Шевченко, Н. А. Бикова

## БАГАТОФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ РЕЗУС-СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-097

В. Г. Маричереда, Т. Я. Москаленко, И. М. Шевченко, С. Г. Черниевская, А. Г. Волян-  
ская, Н. В. Шевченко, Н. А. Быкова  
МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА РЕЗУС-СЕНСИ-  
БИЛИЗИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Нарушение целостности иммунобиологических взаимосвязей в системе мать-плацента-плод — ведущее звено патогенеза различных форм патологии матери и плода, определяет ход перинатального периода.

Результаты наших исследований показали, что наиболее интересными для изучения закономерностей клеточного иммунитета у резус-сенсibilизированных женщин являются показатели: CD19+ (В-лимфоциты), CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты), CD3+CD4+HLA-DR+ (активированные Т-хелперы), CD3+CD8+HLA-DR+ (активированные Т-супрессоры), NK-клетки CD3-CD16/56+ (Т-киллеры) и иммунорегуляторный индекс CD3+CD4+/CD3+CD8+.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, беременность, резус-сенсibilизация.

UDC 618.3-097

V. G. Marichereda, T. Ya. Moskalenko, I. M. Shevchenko, S. G. Cherniyevska, A. G. Volyanska,  
N. V. Shevchenko, N. A. Bykova

### MULTIVARIATE ANALYSIS OF THE CELLULAR IMMUNITY OF RH-SENSITIZED WOMEN

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Aim:** On the basis of multivariate analysis of indicators of cellular immunity Rh sensitized women to identify the most important laboratory markers and their association.

**Materials and methods.** We conducted a study of cellular immunity (populations and subpopulations of lymphocytes) in 37 Rh-sensitized women with different antibody titers observed and delivered in Maternity hospital № 7 (Odesa).

**Results.** It may be noted according to the results of multivariate analysis with rotation Varimax raw that the factor 1 was activated subpopulation of T cells and T-killer cells. With the direct dependence are: CD3+HLA-DR+ (activated T cells) with correlation coefficient 0.84, CD3+ CD4+HLA-DR+ (activated T-helpers cells) with a coefficient of 0.83, CD3+CD8+HLA-DR+ (activated T-suppressors) with the same correlation of 0.83. With inverse correlation in the group represented by NK-cells CD3-CD16/56+ (T-killers), the coupling coefficient is equal to 0.77. Factor 2 showed by indicators of the population of B-lymphocytes (CD19+) with a direct correlation of 0.88, and T-lymphocytes (CD3+) with an inverse relationship 0.92. Factor 3 includes main subpopulations of lymphocytes (T-helpers and T-suppressors) and immunoregulatory index. CD3+CD8+ (T-suppressors) ratio of 0.69 are presented by the direct connection. CD3+CD4+ (T-helpers) — 0.95 immunoregulatory index and CD3+CD4+/CD3+CD8+ with a correlation coefficient — 0.78 are presented by the negative connection.

**Conclusion.** The results of our studies showed that the most interesting indicators for studying the patterns of cellular immunity in Rh-sensitized women are: CD19+ (B-lymphocytes), CD3+ (T-lymphocytes), CD3+HLA-DR+ (activated T-lymphocytes), CD3+CD4+HLA-DR+ (activated T-helpers), CD3+CD8+HLA-DR+ (activated T-suppressors), NK-cells CD3-CD16/56 (T-killers) and immunoregulatory index CD3+CD4+/CD3+CD8+.

**Key words:** cellular immunity, pregnancy, Rh-sensitization.



## Вступ

Імунологічні взаємовідносини матері і плода формуються в рамках єдиної функціональної системи, де системоутворювальним фактором є оптимальний розвиток зародка. Порушення цілісності імунологічних взаємозв'язків в системі мати-плацента-плід є провідною ланкою патогенезу різних форм патології матері і плода, визначає перебіг перинатального періоду [1; 2]. Сьогодні імунологічні взаємовідносини матері і плода є предметом вивчення фізіологів, імунологів, перинатологів, неонатологів і акушерів-гінекологів.

У популяції зустрічальність резус-несумісних шлюбів становить 14 %, резус-несумісність у системі мати-плід — 10 %, що передбачає імунізацію вагітної жінки еритроцитарними фетальними антигенами та реалізацію її в гемолітичну хворобу плода і новонародженого [2]. Незважаючи на те, що патогенез захворювання трактується з позиції агресії антитіл матері проти еритроцитів плода, у діагностиці не враховується імунологічна реактивність плода та новонародженого, немає достатніх відомостей про напруженість клітинного імунітету організму резус-негативної матері при імуноконфліктній вагітності. Необхідність вдосконалення способів діагностики гемолітичної хвороби визначають актуальність досліджень імунних реакцій вагітних і формування пре-і постнатальних діагностичних та прогностичних критеріїв патологічного процесу [2–4].

У доступній літературі ми не виявили відомостей про стан клітинного імунітету при резус-сенсibilізованій вагітності, про можливість його показників для прогнозування, діагно-

стики і використання як контролю за процесом профілактики і лікування, а також про доцільність проведення імунокорективної терапії вагітності [5; 6]. Серед різних методів, які використовуються нині для вивчення патологічного процесу, все більшого значення набувають тести, що характеризують функціональну активність клітинних елементів крові. В основному — це імунологічні методи, які вивчають популяції і субпопуляції лімфоцитів [3; 4; 7].

Існує великий набір заходів для лікування і профілактики різних проявів імуноконфліктної вагітності, проте досі відсутні чіткі рекомендації щодо поліпшення імуноклітинного стану вагітних з ізоsensibilізацією до резус-фактора. Для цього необхідно продовжувати розробляти нові методи профілактики і лікування, спрямовані на відновлення імунної системи організму.

**Мета** дослідження: на основі багатофакторного аналізу показників клітинного імунітету резус-сенсibilізованих жінок визначити найбільш значущі лабораторні маркери і їх асоціації.

### Матеріали та методи дослідження

Нами проведено дослідження стану клітинного імунітету (популяції і субпопуляції лімфоцитів) у 37 резус-сенсibilізованих жінок з різним титром антитіл, які спостерігалися і народжували в КУ «Пологовий будинок № 7» Одеси, що спеціалізується на імуноконфліктній вагітності, за період 2011–2015 рр.

Обстеження протягом вагітності проводили відповідно до клінічних протоколів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гі-

некологічної допомоги» та № 205 від 24.03.2014 р. «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався з використанням пакетів Statistica 10.0 і IBM SPSS Statistics 22. Перевірка нормальності розподілу проводилася двома методами: графічним (за допомогою побудови «графіків нормального розподілу») і тесту Шапіро — Уїлка. У всіх процедурах статистичного аналізу при перевірці нульових гіпотез критичний рівень значущості  $p$  приймався рівним 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

З метою класифікації та зниження розмірності показників популяції лімфоцитів в абсолютних і відносних цифрах було проведено багатофакторний аналіз клітинного імунітету резус-сенсibilізованих жінок.

Усі показники клітинного імунітету у досліджуваних жінок при перевірці продемонстрували відносну однорідність за наявності одиничних «викидів».

На першому етапі багатофакторного кореляційного аналізу методом головних компонент та критерієм відсіювання Кеттелла визначено кількість факторів зовнішнього навантаження (табл. 1).

За результатами проведеного методу головних компонент можна зробити висновок про те, що найбільш доцільно застосовувати для зовнішнього навантаження три фактори, в яких вибрано 68,85 % потужності навантажень. Початок багатофакторного кореляційного аналізу у вигляді матриці



**Визначення кількості факторів для багатфакторного  
кореляційного аналізу методом головних компонент**

Пояснена сукупна дисперсія						
Компонент	Початкові особисті значення			Суми квадратів завантажень обертання		
	Усього	% дисперсії	Сумарний %	Усього	% дисперсії	Сумарний %
1	4,163	37,842	37,842	2,741	24,920	24,920
2	1,726	15,693	53,535	2,584	23,493	48,413
3	1,685	15,317	68,852	2,248	20,439	68,852
4	1,239	11,265	80,117	—	—	—
5	1,028	9,349	89,466	—	—	—
6	0,576	5,236	94,702	—	—	—
7	0,266	2,418	97,120	—	—	—
8	0,158	1,439	98,560	—	—	—
9	0,086	0,778	99,338	—	—	—
10	0,050	0,451	99,789	—	—	—
11	0,023	0,211	100,000	—	—	—

Таблиця 2

**Матриця факторних навантажень після повороту  
методом Varimax гав відносних показників  
клітинного імунітету у жінок із резус-конфліктом**

Показник	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
CD3+, %	0,307363	0,852303	0,203921
CD3+CD16/56+, %	0,061274	0,567778	0,027439
CD3+HLA-DR+, %	0,837919	0,218223	0,33936
CD3+CD4+, %	0,082246	-0,01761	-0,94404
CD3+CD4+HLA-DR+, %	0,763826	-0,40288	0,259719
CD3+CD8+, %	0,340533	0,428734	0,732425
CD3+CD8+HLA-DR+, %	0,836179	0,220482	0,221323
CD3+CD4+/CD3+CD8+	-0,40271	-0,1162	-0,82817
CD3+CD4+CD8+, %	-0,2005	0,005647	-0,22791
CD3+CD4-CD8-, %	0,680369	0,365552	0,011241
CD19+, %	-0,04477	-0,82268	-0,13725
CD3-CD16/56+, %	-0,8236	-0,2167	0,148163

трифакторного навантаження з використанням повороту Varimax гав представлені у табл. 2 та на рис. 1.

За результатами багатфакторного аналізу з обертанням Varimax гав (табл. 3, рис. 2) можна відзначити, що найбільш значущі показники клітинного імунітету жінок із резус-сенсibiliзацією були розподілені за

трьома основними факторними компонентами. Перший сектор (фактор 1) утворили активовані субпопуляції Т-лімфоцитів і Т-кілери. З прямою залежністю представлені: CD3+HLA-DR+ (активовані Т-лімфоцити) з коефіцієнтом кореляції 0,84, CD3+CD4+HLA-DR+ (активовані Т-хелпери) з коефіцієнтом 0,83, CD3+CD8+HLA-DR+ (ак-

тивовані Т-супресори) з аналогічною кореляцією 0,83. Зі зворотною кореляцією в групі представлені НК-клітини CD3-CD16/56+ (Т-кілери), коефіцієнт сили зв'язку яких дорівнює — 0,77.

Фактор 2 представлений показниками популяції В-лімфоцитів (CD19+) з прямою кореляцією 0,88, а також Т-лімфо-





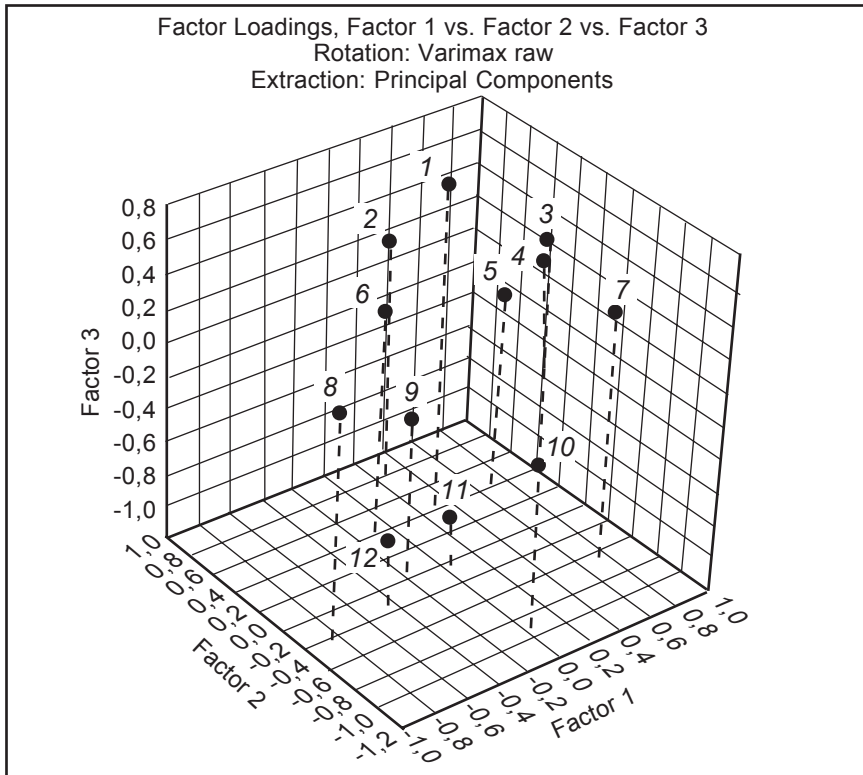


Рис. 1. Графічне відображення початку трифакторного аналізу відносних показників клітинного імунітету у жінок із резус-конфліктом (метод обертання Varimax raw): 1 — CD3+CD8+, %; 2 — CD3+, %; 3 — CD3+HLA-DR+, %; 4 — CD3+CD8+HLA-DR+, %; 5 — CD3+CD4-CD8-, %; 6 — CD3+CD16/56+, %; 7 — CD3+CD4+HLA-DR+, %; 8 — CD3-CD16/56+, %; 9 — CD3+CD4+CD8+, %; 10 — CD19+, %; 11 — CD3+CD4+, %; 12 — CD3+CD4+/CD3+CD8+

цитів (CD3+) зі зворотною залежністю — 0,92.

До фактора 3 увійшли основні субпопуляції лімфоцитів (Т-хелпери і Т-супресори), а також імунорегуляторний індекс (коефіцієнт їх співвідношення). Прямим зв'язком представлені

CD3+CD8+ (Т-супресори) з коефіцієнтом 0,69. Негативним зв'язком представлені CD3+CD4+ (Т-хелпери) — 0,95 і імунорегуляторний індекс CD3+CD4+/CD3+CD8+ з коефіцієнтом кореляції — 0,78. Усі показники сили зв'язку значущі при  $p < 0,05$ .

Кластерний аналіз, цілями якого також було виявлення класифікаційних закономірностей клітинного імунітету при резус-сенсibiliзації вагітних, виявив аналогічні закономірності кореляційних зв'язків досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів. Результати графічного відображення кластерного аналізу клітинного імунітету при резус-сенсibiliзації подані на рис. 3.

### Висновки

Таким чином, можна зробити висновок про те, що найбільш цікавими показниками для подальшого вивчення закономірностей клітинного імунітету у резус-сенсibiliзованих жінок є: CD19+ (В-лімфоцити), CD3+ (Т-лімфоцити), CD3+HLA-DR+ (активовані Т-лімфоцити), CD3+CD4+HLA-DR+ (активовані Т-хелпери), CD3+CD8+HLA-DR+ (активовані Т-супресори), НК-клітини CD3-CD16/56+ (Т-кілери) та імунорегуляторний індекс CD3+CD4+/CD3+CD8+.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белуга М. В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы / М. В. Белуга // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 24–29.

Таблиця 3

**Матриця факторних навантажень після повороту методом Varimax raw відносних показників клітинного імунітету у жінок із резус-конфліктом (підсумковий варіант)**

Показник	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
CD3+, %	0,225234	-0,92876	0,154775
CD3+HLA-DR+, %	0,841573	-0,23507	0,310538
CD3+CD4+, %	0,018942	-0,00722	-0,95976
CD3+CD4+HLA-DR+, %	0,837795	0,256569	0,214113
CD3+CD8+, %	0,315341	-0,54916	0,694435
CD3+CD8+HLA-DR+, %	0,839679	-0,21829	0,20668
CD3+CD4+/CD3+CD8+	-0,39788	0,218478	-0,78839
CD19+, %	0,02316	0,888906	-0,08781
CD3-CD16/56+, %	-0,77143	0,426827	0,256838



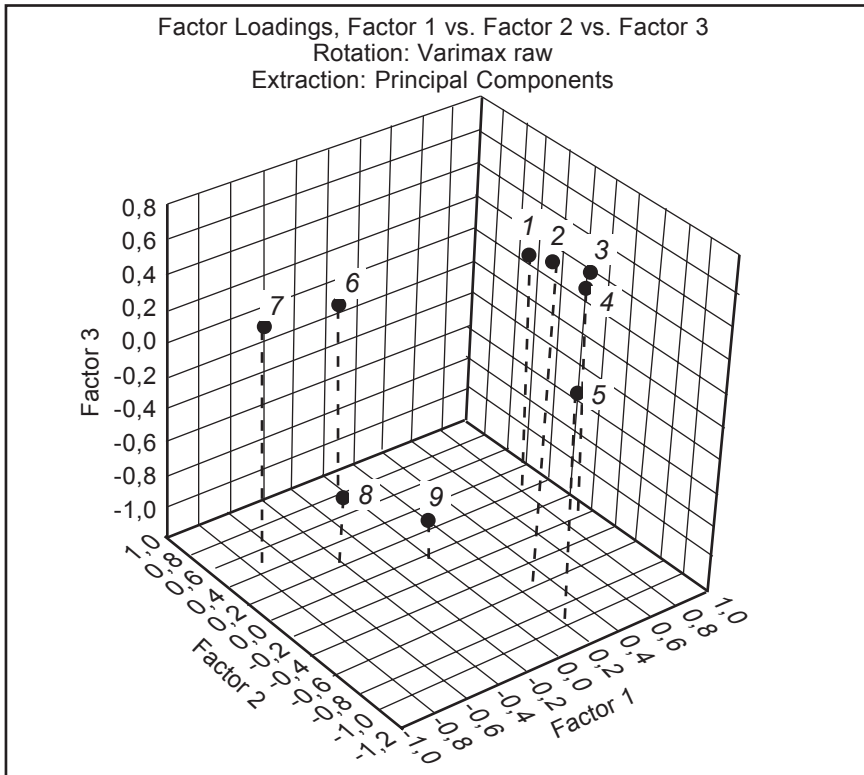


Рис. 2. Графічне відображення підсумку трифакторного аналізу відносних показників клітинного імунітету у жінок із резус-конфліктом (метод обертання Varimax raw): 1 — CD3+CD4+HLA-DR+, %; 2 — CD3+CD8+, %; 3 — CD3+HLA-DR+, %; 4 — CD3+CD8+HLA-DR+, %; 5 — CD3+, %; 6 — CD19+, %; 7 — CD3-CD16/56+, %; 8 — CD3+CD4+/CD3+CD8+; 9 — CD3+CD4+, %

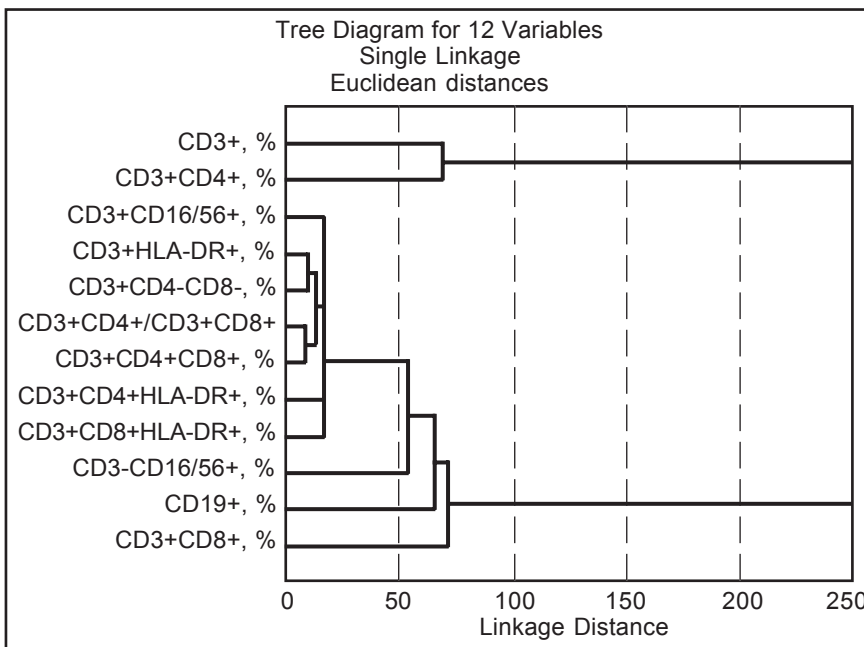


Рис. 3. Результат кластерного аналізу відносних показників клітинного імунітету в групі жінок із резус-ізоsensibilізацією

2. Баряева О. Е. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода / О. Е. Баряева. – Иркутск : ИГМУ, 2012. – 25 с.

3. Bricca P. Management of fetomaternal red cell allo-immunizations /

P. Bricca, E. Guinchard, C. Guitton Bliem // *Transfus Clin Biol.* – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 269–276.

4. Нечай О. С. Оптимізація методів пренатальної діагностики резус-конфлікту / О. С. Нечай // *Актуальні*

питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – № 2. – С. 124–126.

5. Тураев Р. Г. Профилактика гемолитической болезни новорожденных у Rh0 (D)-положительных женщин: оценка эффективности решения проблемы иммуноконфликтной беременности / Р. Г. Тураев, Р. С. Гадильшина, Е. Е. Бельская // *Общественное здоровье и здравоохранение.* – 2013. – № 2. – С. 35–38.

6. Basu S. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives / S. Basu, R. Kaur, G. Kaur // *Asian J Transfus Sci.* – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 3–7.

7. До питання щодо профілактики гемолітичної хвороби плода й новонародженого / В. І. Пирогова, Н. В. Шурук, М. Й. Малачинська, С. О. Шурпяк // *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* – 2016. – № 1. – С. 24–28.

#### REFERENCES

1. Beluga M.V. Rhesus incompatibility: past and present of the problem solutions. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2012; 1: 24-29.

2. Baryaeva O.E. Isoserological incompatibility of blood between mother and fetus. *Irkutsk, ISMU*, 2012. 25 p.

3. Bricca P., Guinchard E., Guitton Bliem C. Management of fetomaternal red cell allo-immunizations. *Transfus Clin Biol.* 2011; 18 (2): 269-76.

4. Nечай О.С. Оптимізація методів пренатальної діагностики резус-конфлікту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології* 2014; 2: 124-126.

5. Turaev R.G., Gadyshina R.S., Belskaya E.E. Evaluation of effectiveness of problems solution of immune-conflict pregnancy during the prophylactic of hemolytic disease of the newborn from RHo(d) women. *Obshchestvennoye zdorovye I zdravokhraneniye* 2013; 2: 35-38.

6. Basu S., Kaur R., Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci* 2011; 5 (1): 3-7.

7. Pyrohova V.I., Shchuruk N.V., Malachynska M.I., Shurpiak S.O. On the issue of hemolytic disease prevention in the fetus and newborn. *Akusherstvo, Ginekologiya. Genetika* 2016; 1: 24-28.

Надійшла 24.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Н. М. Рожковська





УДК 616.248-053.2-056.257-085.272.2/.825

В. І. Величко, Ю. О. Пичугіна, О. І. Сандул, Г. Ю. Амірова

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ МАГНІЮ ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТАНУ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-053.2-056.257-085.272.2/.825

В. И. Величко, Ю. А. Пичугина, О. И. Сандул, А. Ю. Амирова  
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ  
СОСТОЯНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА  
ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Бронхиальная астма и избыточная масса тела или ожирение представляют собой актуальную проблему. В обзоре литературы рассмотрены основные аспекты связи бронхиальной астмы на фоне избыточной массы тела или ожирения, их взаимовлияние и пути коррекции нарушений. Известно, что бронхиальная астма и избыточная масса тела или ожирение связаны основными звеньями патогенеза и отягощают течение друг друга. Наличие избыточной массы тела или ожирения у пациента снижает уровень контроля астмы, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема терапии астмы, что со временем увеличивает массу тела. Вспомогательные методы лечения астмы и избыточной массы тела или ожирения, среди которых — применение препаратов магния и физической нагрузки, исследованы по отдельности и являются эффективными. Есть также исследования, доказывающие положительное влияние магния и физической нагрузки на ассоциацию бронхиальной астмы и избыточной массы тела или ожирения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, магний, ожирение, дети.

UDC 616.248-053.2-056.257-085.272.2/.825

V. I. Velychko, Yu. O. Pychugina, O. I. Sandul, G. Yu. Amirova  
THE USE OF MAGNESIUM FOR CORRECTING THE STATE OF BRONCHIAL ASTHMA IN  
CHILDREN WHO ARE OVERWEIGHT OR OBESE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** Bronchial asthma and excessive body weight or obesity is a pressing problem. The literature review describes the main aspects of the relationship of asthma on the background of overweight and obesity and their influence on each other and the way of correction of infringements. Well known that bronchial asthma and excessive body weight or obesity are related in basic pathogenesis and aggravating the course of one another. Availability of excessive body weight or obese in patients reduces the level of asthma control, which in turn leads to an increase in asthma therapy, which eventually increases the body weight. Auxiliary methods such as the use of magnesium and physical activity have an influence on the association of asthma and excessive body weight or obese, these methods are investigated in detail separately and are effective. There is also information on the positive impact of the use of magnesium and exercise in patients with a combination of asthma and excessive body weight or obese.

**Objective:** to study the magnesium level in children with asthma who are overweight or obese.

**Methods.** The study involved 40 patients (aged 6 to 11 years) with asthma of mild to moderate severity. 20 patients who formed the main group (children with asthma in combination with overweight or obese), 20 patients with asthma and harmonious physical development made a comparison group. The control group included 20 healthy children, without any somatic pathology on the background and harmonious physical development. All children underwent a study of the magnesium level in daily urine.

**Results.** There was a statistically significant decrease in the magnesium level in children with asthma in comparison with the control group.

**Conclusions.** Our study confirms the negative impact of magnesium deficiency in asthma control. We also started the correction of the deficit state in observed children and suspect to increase the level of asthma control.

**Key words:** asthma, magnesium, obesity, children.



Розповсюдженість бронхіальної астми (БА), за даними ВООЗ і Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (GINA), за останні 60 років помітно зростає. Розпочавшись у дитинстві, у багатьох хворих вона триває і в зрілому віці. Станом на 2014 р. у світі 300 млн людей страждають на це захворювання, з них 5–10 % — діти. Частка підлітків, які страждають на БА, становить до 36–40 % усіх дітей із цим захворюванням [1]. В Україні поширеність БА сягає 4,4 % і оцінюється на підставі звернень [2], чого явно не достатньо для формування повної картини захворюваності. Дані офіційної статистики лікувально-профілактичних установ занижені порівняно з реальним станом справ.

За матеріалами міжнародної медичної програми ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood — «Міжнародне дослідження астми і алергії у дітей»), на 2015 р. розповсюдженість БА в Україні серед дітей 13–17 років становить 10,3 % (за критеріями ISAAC — 11,6 випадків на 100 обстежуваних). Також встановлено, що в Україні БА трапляється частіше серед міських жителів (11,3 %), тимчасом як серед сільського населення цей показник нижче (9,3 %), й частіше у юнаків, ніж у дівчат [3]. Обтяжена супровідною патологією, БА стає менш контрольованою, що значно впливає на якість життя пацієнтів. За матеріалами VIII Астма-Конгресу, проведеного у Києві у 2014 р., друге місце за частотою серед супровідних астми захворювань посідають надмірна маса тіла (НадМТ) й ожиріння. Асоціація БА і НадМТ або ожиріння є актуальною проблемою, надзвичайно поширеною у світі. Серед дорослих американців 38,8 % хворих на БА страждають на ожиріння, це значно вище показника ожиріння серед неастматиків (26,8 %). Серед дітей і підлітків НадМТ усе більше

превалює у переліку основних проблем зі здоров'ям у сучасному суспільстві. За даними ВООЗ, до початку XXI ст. НадМТ спостерігалася у близько 30 % населення планети, наводяться дані про те, що в усьому світі кількість осіб з ожирінням зростає майже вдвічі з 1980 р. Серед дітей розповсюдженість НадМТ і ожиріння дорівнює 15 %. Серед дітей України частота НадМТ і ожиріння становить 10–15 % [4].

Механізми реалізації БА та НадМТ пов'язані з цілою низкою патологічних процесів. Особливу увагу варто звернути на зміни в електролітному балансі у хворих на БА. До цих змін може призвести і низьке всмоктування самих електролітів, і терапія, що проводиться. Гіпокаліємія посідає перше місце серед виявлених порушень електролітного балансу при БА, яке пов'язане із застосуванням  $\beta$ 2-агоністів і терапії амінофеліном. Згодом до неї приєднуються гіпомагніємія, гіпофосфатемія і гіпокальціємія як очікувана реакція на прийом  $\beta$ 2-агоністів. Рівень електролітів спричинює пряму дію на збудливість гладенької мускулатури бронхів, впливаючи на стан Na/K-помпи. Імовірно точка прикладання дії електролітів — скоротність гладенької мускулатури бронхів, а також потенційне підвищення концентрації медіаторів запалення внаслідок зміни осмолярності дихальних шляхів. Згідно з результатами дослідження електролітного балансу у пацієнтів з астмою, проведеного в Єгипті у 2014 р., гіпомагніємія трапляється у 50 % хворих, гіпокаліємія — у 45 %, гіпонатріємія — у 5 %. Дефіцитні стани наявні частіше у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію [5].

Низький вміст електролітів у крові супроводжує також НадМТ. Клінічне порівняльне дослідження, проведене в Україні у 2014 р., охопило 55 дітей і підлітків з НадМТ і 53 дитини

з гармонійним фізичним розвитком і показало, що рівень магнію був значно нижчим у дітей з НадМТ ( $(2,12 \pm 0,33)$  мг/дл) порівняно з дітьми, що мають гармонійний фізичний розвиток ( $(2,56 \pm 0,24)$  мг/дл,  $p < 0,001$ ), незважаючи на те, що споживання магнію з їжею (з поправкою на кількість отриманих калорій) було вищим у групі з НадМТ або ожирінням ( $p < 0,005$ ). Більш високий рівень магнію у сироватці крові був асоційований з більш низьким індексом маси тіла (ІМТ), артеріальним тиском, обводом талії, рівнями інсуліну натще [6].

Більш ранні дослідження дозволяють виділити ще низку схожих патогенетичних механізмів реалізації БА і НадМТ, таких як тканинна гіпоксія, оксидантний стрес і дисбаланс між симпатичною і парасимпатичною нервовими системами.

Маючи точки дотику у патогенезі, НадМТ і БА, зустрівшись одночасно, обтяжують одна одну. Рандомізоване дослідження, проведене в Абхазії та Ірані, яке охопило 903 дитини шкільного віку з БА та НадМТ або ожирінням, виявило превалювання свистячих хрипів у дітей з НадМТ (37 %), що є набагато вищим показником порівняно з контрольною групою дітей з гармонійним фізичним розвитком (0,53 %;  $p = 0,005$ ). Також відмічено аускультативні зміни, що індуковано фізичним навантаженням: у 15,5 % дітей з НадМТ хрипи були більш виражені порівняно з дітьми, що мали гармонійний фізичний розвиток (0,4 %;  $p = 0,005$ ) [7].

За наявності БА на тлі НадМТ або ожиріння пацієнти часто більш резистентні до терапії. Дослідження, проведене В. Kattan et al. (2010), виявило співвідношення між масою тіла, статтю та ступенем контролю астми у групі з 368 дітей. Аналіз показав, що більш високий ІМТ пов'язаний з більш слабким контролем астми, у дівчат більш виражений, ніж у хлопців (оцінювання проводи-



лося за допомогою Тесту контролю астми) [8].

Ретроспективне дослідження К. В. Quinto et al. (2011) також було спрямоване на вивчення впливу НадМТ та ожиріння на контроль БА. Було охоплено когорту кількістю більше ніж 32 тис. дітей віком 5–17 років, які отримували терапію щонайменше одним із протиастматичних препаратів (стримуючим або швидкої допомоги). Дослідження показало, що НадМТ або ожиріння у дітей поєднувалося з необхідністю введення більш високої дози  $\beta_2$ -агоністів. Подальше спостереження виявило збільшення вірогідності значно частішого призначення преднізолону (95 %), як препарату екстреної терапії, порівняно з дітьми, що мають нормальну масу тіла [9].

Ще одне дослідження, проведене Американською академією алергії, астми та імунології у 2014 р., виявило, що більш високі показники ІМТ підвищують ризик виникнення нападів БА у дітей під час осінньо-зимового періоду порівняно з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла та сезонні загострення [10].

Спеціалісти Global Allergy and Asthma European Network у 2014 р. провели масштабне дослідження, у якому проаналізували дані восьми європейських когорт і висновки опублікованих досліджень із Швеції, Німеччини, Бразилії, Білорусі, Каліфорнії (США), а також висновки двох метааналізів. Було продемонстровано, що у дітей з НадМТ ризик розвитку БА вищий, ніж у дітей з гармонійним фізичним розвитком [11]. Ця залежність спостерігалась і була більш вираженою у осіб з ожирінням. Метааналіз, проведений у тому ж році в Росії, виявив підвищення ризику розвитку БА у дітей з НадМТ або ожирінням: 40–50 % порівняно з контрольною групою дітей і підлітків, що мають гармонійний фізичний розвиток [12].

Інше дослідження Американської академії алергії, астми та імунології 2015 р. показало, що діти з НадМТ та БА мають схожі функціональні показники порівняно з дітьми, що мають гармонійний фізичний розвиток [13]. Аналогічні дані було отримано раніше у дослідженні К. Н. Yeh et al. (2011) [14], але рівень оксиду азоту, що видихається, вдвічі нижчий у дітей з НадМТ, у них утричі знижена сприйнятливність до метахоліну, вони змушені вдвічі частіше вдаватися до екстреної терапії [13]. Також є дані про те, що НадМТ або ожиріння обтяжує тяжкість перебігу БА та час відновлення після нападів, не впливаючи при цьому на їхню частоту [15].

Нині не існує єдиних рекомендацій щодо ведення та лікування пацієнтів з поєданою патологією БА і НадМТ або ожирінням. Складність об'єднаних рекомендацій полягає в тому, що деякі необхідні заходи для корекції одного із станів суперечать або обтяжують інший. Так, більш часте використання препаратів екстреної допомоги та необхідність збільшення дози базисної терапії БА у хворих на НадМТ впливає на збільшення маси тіла. Потрібне суворе обмеження фізичного навантаження у пацієнтів з БА, тимчасом як при НадМТ навантаження підлітку необхідне, хоча і дозоване.

Згідно з дослідженням 2012 р., 57 % пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, що отримують лікування в європейських країнах, не досягають належного контролю астми [16].

Препарати, які контролюють перебіг БА, включають проти-запальні препарати та бронхолітики тривалої дії, інгаляційні глюкокортикостероїди, що є препаратами вибору в терапії дітей з персистуючою астмою будь-якого ступеня тяжкості [17]. Системні глюкокортикостероїди застосовують для купірування тяжких нападів астми і контролю найбільш тяжкої

астми продовженими курсами (відповідно до рекомендацій GINA 2015 і вітчизняних протоколів).

Регулярний прийом інгаляторних глюкокортикостероїдів призводить до порушення вуглеводного обміну, збіднення кісткової тканини та, насамкінець, зростання маси жирової тканини, замикаючи тим самим хибне коло, утворене БА і НадМТ [18].

Проведені дослідження також дозволяють виділити низку допоміжних препаратів, які застосовуються як у комплексній терапії БА, так і для корекції НадМТ, дозволених чинними протоколами ведення пацієнтів. Одним з варіантів такої допоміжної терапії може стати застосування магнію [19].

Магній використовується в терапії понад 55 років. З фізіологічної точки зору, магній потрібний для здійснення енергетичного метаболізму — процесів розщеплення білків, жирів і вуглеводів і перетворення їх в основний «енергоносії» клітини — молекули АТФ. Серед 720 відомих сьогодні магній-залежних білків протеома людини більше 310 беруть участь у синтезі АТФ [20]. Зокрема, магній необхідний для передачі сигналу від рецепторів інсуліну й ефективного розщеплення глюкози. Дефіцит магнію неминуче призведе до значного зниження активності принаймні 6 з 10 гліколітичних ферментів, сприяючи розвитку глюкозотолерантності тканин.

У дослідженні *in vitro* було продемонстровано роль магнію у розслабленні клітин гладенької мускулатури бронхів шляхом зниження рівня внутрішньоклітинного кальцію, блокуючи його вхід і вивільнення з ендоплазматичного ретикула, та шляхом активації Na/Ca-наосу [21].

У Росії у 2011 р. було виявлено поліпшення загального стану дітей, що страждають на БА, у групі, яка отримувала



препарати магнію. Усього у дослідженні брали участь 160 дітей від 7 до 18 років з БА [22]. У 2012 р. австралійські лікарі дослідили вплив внутрішньовенного вливання препаратів магнію в першу годину після госпіталізації дітей з тяжкою астмою. Було обстежено 143 пацієнти віком від 2 до 15 років. Діти, що отримували магній, менше потребували апаратного дихання порівняно з контрольною групою (5 і 33 % відповідно) [23]. У 2013 р. китайські лікарі оцінювали вплив магнію на функцію зовнішнього дихання у 1754 пацієнтів з тяжкою астмою. Було виявлено явне поліпшення у групі, що отримувала магній [24].

Таким чином можна припустити, що магній чинить позитивний вплив на перебіг БА і ступінь її контролю. В Україні це питання мало вивчене, не проведено масштабних клінічних досліджень з вивчення рівня магнію у пацієнтів з БА — дорослих або дітей, а в рекомендаціях щодо їх лікування препарати магнію не прописані.

У 2016 р. нами було розпочато обстеження дітей, метою якого стало дослідження рівня магнію у дітей з БА та НадМТ або ожирінням. У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів (віком від 6 до 11 років) з БА легкого та середнього ступеня тяжкості. З них 20 пацієнтів — з діагнозом БА в поєднанні з НадМТ або ожирінням, ІМТ яких дорівнював ( $19,97 \pm 0,36$ ) кг/м<sup>2</sup> (основна група), 20 хворих на БА з гармонійним фізичним розвитком, ІМТ яких становив ( $16,17 \pm 0,25$ ) кг/м<sup>2</sup> (група порівняння). До групи контролю входило 20 осіб (здорові діти з гармонійним фізичним розвитком). У 19 з 20 обстежених дітей основної групи виявлено зниження рівня магнію ( $1,11 \pm 0,09$ ) ммоль на добу у сечі, у групі порівняння рівень магнію дорівнював ( $2,45 \pm 0,27$ ) ммоль на добу. В обох групах показник був нижчим за контрольну — ( $6,03 \pm 0,41$ ) ммоль на добу.

Відмінності є статистично достовірними ( $p < 0,05$ ).

Надалі ми продовжуємо досліджувати рівень магнію у дітей з БА та НадМТ або ожирінням, вплив рівня магнію на контроль БА, а також вплив препаратів магнію на стан дітей.

Іншим допоміжним механізмом, який поліпшує якість життя пацієнтів з БА, є зниження маси тіла при її надлишку. Згідно з наявними даними [27–31], зменшення маси тіла до нормальних показників при астмі призводить до ремісії симптомів і підвищення контролю над захворюванням.

Досягти стійкого зниження маси тіла без використання медикаментозної терапії можна при застосуванні дієти і фізичного навантаження. У випадку ж із асоціацією НадМТ з БА навантаження повинно бути строго дозоване, а вправи адаптовані. Низка вправ йоги підходить для поліпшення функції дихання, зниження маси тіла і навіть зниження апетиту (причому це багато в чому схожі вправи). Поєднавши ці вправи з повільно наростаючим стандартним фізичним навантаженням, можна досягти відчутних результатів. У 2014 р. було проведене дослідження за участі дітей шкільного віку, що мають підтверджений діагноз БА і НадМТ або ожиріння. Цим дітям було запропоновано комплекс фізичних вправ, після регулярного виконання яких було помічено поліпшення функції зовнішнього дихання, загального самопочуття на тлі зниження маси тіла. Було також зазначено, що рівень стартового навантаження у дітей був украй індивідуальним, але багато хто зміг домогтися середнього рівня фізичної активності [25].

Низький рівень базової фізичної підготовки у дітей з асоціацією БА і НадМТ — це ще й проблема внутрішньородинних стереотипів. Було проведено клінічне дослідження, що охопило групу з 115 дітей від 9 до 19 років, які страждають

на астму, та їх матерів. Лише 6 % матерів наголосили на важливості фізичних вправ для їх дітей, 37 % допускали виконання вправ, але зі значними обмеженнями. І все ж більшість матерів не допускали дітей до фізичного навантаження, вважаючи, що воно не сумісне з їхньою хворобою [26]. Раніше до подібних висновків дійшла ще одна група авторів [27]: матері, маючи низький рівень інформованості, захищають своїх дітей від фізичної активності. Здоровий спосіб життя, участь у рухливих іграх та адаптоване навантаження не шкодять підлітку з БА, а навпаки покращують його загальний стан і функціональні показники [28]. Наявне дослідження кореляції БА й ожиріння показує, що достатньо зниження маси тіла на 5 % для поліпшення загального стану хворого і підвищення рівня контролю БА [29]. У 2011 р. проведене дослідження оцінювало роботу кардіореспіраторної системи на тлі комплексу вправ з елементами йоги, було зафіксовано поліпшення загального стану хворих [30]. У ході ще одного дослідження, проведеного у 2012 р., яке охопило 197 підлітків, встановлено, що зниження маси тіла сприятливо позначилося на загальному стані пацієнтів (оцінювалося за допомогою анкетування), покращилися показники форсованої життєвої ємності легенів і пікової швидкості видиху, показники зовнішнього дихання стали більш стабільними порівняно з контрольною групою [31].

У 2013 р. Н. А. Scott et al. провели дослідження, у ході якого пацієнти, які страждають на БА та НадМТ або ожиріння, були розділені на три групи (які отримують тільки вправи, тільки дієту і те й інше). Через 12 тиж. було виявлено, що зниження маси тіла сприятливо вплинуло на рівень контролю БА [32]. Що ж стосується дієти, було проведено 10-тижневе пілотне дослідження, у ході





якого діти від 8 до 17 років з НадМТ і БА отримували дієтичне харчування. Зниження маси тіла, що спостерігалось в учасників дослідження, позитивно позначилося на функції легень, кількість пацієнтів з контролюваною астмою зросла [33].

## Висновки

Бронхіальна астма та НадМТ або ожиріння пов'язані основними ланками патогенезу й обтяжують перебіг одне одного. Наявність НадМТ або ожиріння у пацієнта знижує рівень контролю астми, що, у свою чергу, призводить до збільшення обсягу терапії астми, що з часом збільшує масу тіла. Допоміжні методи впливу на перебіг асоціації астми і НадМТ або ожиріння, якими є застосування препаратів магнію і фізичне навантаження, докладно досліджені окремо і є ефективними. Є також відомості про позитивний вплив застосування препаратів магнію та фізичного навантаження на поєднання астми і НадМТ або ожиріння. Наше дослідження підтверджує наявність дефіциту магнію при БА. Надалі планується корекція дефіцитного стану в обстежених дітей та спостереження за ступенем астма-контролю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *GINA-Report-2014* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://ginaasthma.org>
2. *Бронхиальная астма: лечение и контроль над заболеванием : терапевт. конф.* – Винница, 2011. – С. 14.
3. *Огнев В. А.* Эпидемиология астмы и аллергии у детей (По материалам международной программы International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) / В. А. Огнев. – Х. : Щедрая усадьба плюс, 2015. – С. 159–171.
4. *Ожирение и избыточный вес : Информационный бюллетень [Электронный ресурс]* // ВОЗ. Информационный бюллетень № 311, март 2013 г. – Режим доступу : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
5. *Хотулева А. Г.* Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синдрома профессиональной бронхальной астмы и метаболического синдрома / А. Г. Хотулева // *Профессия и здоровье : XIII Всероссийский конгресс с междунар. участием, Иркутск ; Новосибирск 17–26 сент. 2015 г.* – Иркутск ; Новосибирск, 2015.
6. *Перцева Т. А.* Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // *Український пульмонологічний журнал.* – 2011. – № 1. – С. 61–64.
7. *Kajbaf T. Z.* Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study / T. Z. Kajbaf, S. Asar, M. R. Alipoor // *Italian Journal of Pediatrics.* – 2011. – Vol. 37, N 1. – P. 11.
8. *Kattan M.* A randomized clinical trial of clinician feedback to improve quality of care for inercity children with asthma / M. Kattan, E. Crain // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 117. – P. 1095–1096.
9. *The association of obesity and asthma severity and control* / K. B. Quinto, B. L. Zuraw, K. Y. Poon, W. Chen // *Clinical Immunology.* – 2011. – Vol. 128. – P. 964–967.
10. *Overweight/Obesity and Risk of Seasonal Asthma Exacerbations* / M. Schatz, S. R. Zeiger, F. Zhang [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2013. – Vol. 1, N 6. – P. 618–622.
11. *Brüske I.* Body mass index and the incidence of asthma in children / I. Brüske, C. Flexeder, J. Heinrich // *Curr Opin Allergy Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 155–160.
12. *Ожирение и бронхиальная астма* / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова // *Лечащий врач.* – 2014. – № 4. – С. 8–12.
13. *Stukus D. R.* Obesity and asthma: The chicken or the egg? / D. R. Stukus // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 135, N 4. – P. 894–895.
14. *Impact of obesity on the severity and the therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma* / K. H. Yeh, M. E. Skoworonsky, A. J. Coreno [et al.] // *Journal Asthma.* – 2011. – Vol. 48, N 6. – P. 546–552.
15. *Lopes W. A.* Exercise-induced bronchospasm in obese asthmatic adolescents / W. A. Lopes, N. Rosário, N. Leite // *Rev Paul Pediatr.* – 2010. – Vol. 28. – P. 36–40.
16. *Trunk C.* Obesity and Asthma: Impact on severity, asthma control and response to therapy / C. Trunk // *Respiratory care.* – 2013. – Vol. 58, N 5. – P. 867–873.
17. *Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на ожиріння.* Код МКХ 10: Е 66.0 – Аліментарно-конституційне ожиріння, Е 66.8 – Гіпоталамічне ожиріння, Е 66.9 – Ожиріння не уточнене [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254. – Режим доступу : <http://www.content.net.ua/registration/content/ua1622/pages/f9861.html>
18. *Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention* / N. Gupta, K. Goel, P. Shah, A. Misra // *Endocrinological Review.* – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 48–70.
19. *Аверьянов А. П.* Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений / А. П. Аверьянов // *Международный эндокринологический журнал.* – 2009. – № 4 (22). – С. 28–32.
20. *Torshin I. Yu.* Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice / I. Yu. Torshin, O. A. Gromova. – Nova Science, 2011. – 250 p.
21. *Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a doubleblinded randomized placebo-controlled trial* / C. Gontijo-Amaral, M. A. Ribeiro, L. S. Gontijo [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2007. – Vol. 61, N 1. – P. 54–60.
22. *Проблемы реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани* / Ю. В. Кондусова, Е. С. Грошева, А. В. Крючкова, И. А. Полетаева // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2011. – № 18 (2). – С. 282–284.
23. *Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: A randomized, controlled trial* / S. Torres, N. Sticcoa, J. Boscha [et al.] // *Arch Argent Pediatr.* – 2012. – Vol. 110, N 4. – P. 291–296.
24. *Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: A systematic review and meta-analysis* / Z. Shan, Y. Rong, W. Yang [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2013. – Vol. 107, N 3. – P. 321–330.
25. *Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children* / L. B. Andrade, D. A. Silva, T. L. Salgado [et al.] // *Journal Pediatric (Rio J).* – 2014. – Vol. 90. – P. 250–257.



26. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study / F. M. Dantas, M. A. Correia, A. R. Silva [et al.] // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 287.

27. Allergy Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region / M. A. Correia, J. A. Rizzo, S. W. Sarinho [et al.] // *Asthma Immunology*. – 2012. – Vol. 108, N 4. – P. 249–253.

28. Khan D. A. Exercise-induced bronchoconstriction: burden and prevalence / D. A. Khan // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1–6.

29. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper, P. M. O'Byrne, G. H. Guyatt [et al.] // *European respiratory journal*. – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 902–907.

30. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population / P. Galan, F. E. Viteri, S. Bertrais [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59, N 10. – P. 1181–1190.

31. Adeniyi F. B. Weight loss interventions for chronic asthma / F. B. Adeniyi, T. Young // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2012. – Vol. 11, N 7. – P. CD009339. doi: 10.1002/14651858.

32. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial / H. A. Scott, P. G. Gibson, M. L. Garg [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2013. – Vol. 43, N 1. – P. 36–49.

33. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial / M. E. Jensen, P. G. Gibson, C. E. Collins, J. M. Hilton // *Clin Exp Allergy*. – 2013. – Vol. 43, N 7. – P. 775–784.

#### REFERENCES

1. GINA-Report-2014 [Electronic resource]. Access mode: <http://gina-asthma.org>

2. *Bronkhialnaia astma: lechenye i kontrol nad zabolevaniyem. Ter. konf. Vynnytsa.*, 2011, p. 14

3. Ognev V.A. *Epydemiologiya astmy i allergii u detei (Po materialam mezhdunarodnoi programmy International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC))*. Kharkov, Shchedra usadba plius. 2015. p. 159-171.

4. *Informatsyonnyi biulleten N 311, mart 2013. Ozhyrenye i izbytochnyy ves.* [Electronic resource]. VOZ. Access mode: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/ru/>.

5. Khotuleva A.G. *Biomarkery sistemnogo vospaleniya v patogeneze syntropii professionalnoi bronkhialnoi astmy u metabolycheskogo sindroma. XIII Vserossyyskiy Kongress s mezhdunarodnym uchastiyem. "Professiya i zdorovye"*, Irkutsk-Novosybyrsk, 2015.

6. Pertseva T.A., Nudga N.P. Asthma and obesity — interconnection? *Ukrainskiy pulmonologichnyi zhurnal* 2011; 1: 61-64.

7. Kajbaf et al. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. *Italian Journal of Pediatrics* 2011; 37 (1): 11

8. Kattan M., Crain E. A randomized clinical trial of clinician feedback to improve quality of care for innercity children with asthma. *Pediatrics* 2010; 117: 1095-1096.

9. Quinto K.B., Zuraw B.L., Poon K.Y., Chen W. The association of obesity and asthma severity and control. *Clinical Immunology* 2011; 128: 964-967.

10. Schatz M., Robert S. Zeiger. Overweight/Obesity and Risk of Seasonal Asthma Exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2013; 6: 618–622.

11. Brüske I., Flexeder C., Heinrich J. Body mass index and the incidence of asthma in children. *Curr Opin Allergy Clinical Immunology* 2014; Feb 4: 155-160.

12. Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovychenko E.N., Perfilova I.A. Ozhyrenie i bronkhialnaia astma. *Lechaschchiy vrach* 2014; 4: 8-12

13. David R. Stukus. Obesity and asthma: The chicken or the egg? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(4): 894-895.

14. Yeh K.H., Skowronsky M.E., Coreno A.J. et al. Impact of obesity on the severity and the therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *Journal Asthma* 2011; 48 (6): 546-552.

15. Lopes W.A. Rosário N., Leite N. Exercise-induced bronchospasm in obese asthmatic adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2010; 28: 36-40.

16. Trunk C. Obesity and Asthma: Impact on severity, asthma control and response to therapy. *Respiratory care* 2013; 58 (5): 867-873.

17. *Protokol nadannia medychnoi dopomohy ditiam khvorym na ozhyrennia Kod MKKh 10: E 66.0, E 66.8, E 66.9.* URL: <http://www.content.net.ua/registration/content/ua1622/pages/f9861.html>

18. Gupta N., Goel K., Shah P. Misra A., Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocrinological Review* 2012; 33(1): 48-70.

19. Averianov A.P. Obesity in children and teenagers: clinical and metabolic features, treatment, prognosis and complications prevention. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal* 2009; 4 (22): 28-32.

20. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science* 2011; 250 p.

21. Gontijo-Amaral C., Ribeiro M.A., Gontijo L.S., Condino-Neto A., Ribeiro J.D. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition* 2007; 61(1): 54-60.

22. Kondusova Yu.V., Grosheva E.S. Kriuchkova A.V. Poletaeva Ye.A. Problems of rehabilitation of children suffering from bronchial asthma at a background of connective tissue dysplasia. *Vestnik novykh meditsynskikh tekhnologiy* 2011; 18(2): 282-284

23. Silvio Torres, Nicolás Sticco, Juan José Boscha, Tomás Iolstera, Alejandro Siabaa, Manuel Rocca Rivarola and Eduardo Schnitzler. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital. A randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 (4): 291-296.

24. Zhilei Shan, Ying Rong, Wei Yang, Di Wang, Ping Yao, Jungang Xie, Liegang Liu. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2013; 107 (3): 321-330.

25. de Andrade L.B., Silva D.A., Salgado T.L., Figueroa J.N., Lucena-Silva N., Britto M.C. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *Journal Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 250-257.

26. Dantas Fabianne, Marco A.V. Correia Jr, Silva D.A. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014; 14: 287.



27. Correia M.A. Jr, Rizzo J.A., Sarinho S.W., Cavalcanti Sarinho E.S., Medeiros D., Assis F. Allergy Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. *Asthma Immunology* 2012; 108(4): 249-253.

28. Khan D.A. Exercise-induced bronchoconstriction: burden and prevalence. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 1-6.

29. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of a question-

naire to measure asthma control. *European respiratory journal* 1999; 14(4): 902-907.

30. Galan P., Viteri F.E., Bertrais S. et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur. J. Clin. Nutr* 2005; 59: 1181-1190.

31. Adeniyi F.B., Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Systemic Review* 2012; 11 (7): CD9339.

32. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Pretto J.J., Morgan P.J., Callister R., Wood L.G. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(1): 36-49.

33. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E., Hilton J.M. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(7): 775-784.

Надійшла 10.04.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. Г. Юшковська

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 61(477.74-25)(092)

К. К. Васильев, В. И. Кресюн, В. В. Годован

## ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ОДЕССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ПРОФЕССОР С. В. ЦЫГАНОВ (1889–1958)

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 61(477.74-25)(092)

К. К. Васильев, В. И. Кресюн, В. В. Годован

ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ОДЕССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА  
ПРОФЕССОР С. В. ЦЫГАНОВ (1889–1958)

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье впервые подробно исследуется жизнь и деятельность отечественного фармаколога — доктора медицинских наук, профессора Сергея Васильевича Цыганова (1889–1958), который в 1928–1941 и 1944–1958 гг. возглавлял кафедру фармакологии в Одесском медицинском институте (ныне Одесский национальный медицинский университет).

**Ключевые слова:** С. В. Цыганов, история фармакологии, история кафедры фармакологии Одесского национального медицинского университета.

UDC 61(477.74-25)(092)

K. K. Vasilyev, V. I. Kresyun, V. V. Godovan

HEAD OF THE PHARMACOLOGY DEPARTMENT OF ODESSA MEDICAL INSTITUTE  
PROF. S. V. TSYGANOV (1889–1958)

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The article deals with life and activity of pharmacologist — doctor of medical sciences, professor Sergey Vasilievich Tsyganov (1889–1958), which in 1928–1941 and 1944–1958 headed the Pharmacology Department of in the Odessa medical institute (now the Odessa National Medical University).

**Key words:** S. V. Tsyganov, history of pharmacology, History of Pharmacology Department of the Odessa National Medical University.

В истории нашего университета много выдающихся личностей, однако не все они по достоинству оценены историей. Недостаточно освещена жизнь и деятельность одного из таких славных представителей — доктора медицинских наук, профессора Сергея Васильевича Цыганова, который в 1928–1941 и 1944–1958 гг. возглавлял кафедру фармакологии Одесского медицинского института. Опубликованы лишь краткие справки о нем в двух биографических словарях Одесского национального медуниверситета [1; 2]. В связи с этим, целью данной рабо-

ты является восполнить существующий пробел.

Сергей Васильевич Цыганов родился в Москве. По окончании гимназии в 1908 г. поступил на медицинский факультет Московского университета. В 1912–1913 гг. занимался в лаборатории при кафедре фармации и фармакогнозии у профессоров В. А. Тихомирова (1841–1915) и Д. М. Щербачева (1864–1957). В 1913 г., сдав государственные экзамены, Сергей Цыганов получил звание «лекаря с отличием». Тогда же он поступил врачом-интерном в Московскую городскую Басманную больницу, а с

началом в 1914 г. Первой мировой войны был по мобилизации призван на фронт. С августа 1914 г. по апрель 1916 г. являлся младшим врачом 7-й артиллерийской бригады, а с апреля 1916 г. по февраль 1918 г. — старшим ординатором 331-го полевого подвижного госпиталя.

С 1918 г. С. В. Цыганов жил в Одессе, работал районным врачом больничных касс для рабочих. В марте 1919 г. он поступил на службу в Одесскую дезинфекционную станцию, которую тогда возглавлял эпидемиолог Л. В. Громашевский (1887–1980). Сначала С. В.





Профессор С. В. Цыганов

Цыганов работал врачом дезинфекционного отряда, затем, по июль 1922 г., помощником заведующего станцией, а с июля 1922 г. по сентябрь 1923 г. заведующим изолятором дезстанции. Кроме того, он некоторое время заведовал Одесскими санитарно-профилактическими курсами по подготовке вспомогательного медицинского персонала. Первыми опубликованными работами С. В. Цыганова стали отчеты дезинфекционной станции за 1920 и 1921 гг. [3; 4].

Одновременно с 15 апреля 1921 г. Сергей Васильевич Цыганов стал работать ассистентом кафедры фармации с фармакогнозией Одесского медицинского института. Тогда этой кафедрой заведовал профессор И. Г. Кутателадзе (1887–1963), который в ноябре этого же 1921 г. уехал в Тифлис (ныне Тбилиси). В 1922 г. кафедра фармации с фармакогнозией, ввиду изменения программы обучения, была упразднена, и Сергей Васильевич Цыганов был переведен на кафедру фармакологии, которую в этом же году возглавил профессор Давид Мелитонович Лавров (1867–1928).

К тому времени было предложено большое количество методов и самых разнообразных аппаратов для работ на

изолированном сердце лягушки, но не было общепризнанной методики. В 1923 г. С. В. Цыганов, по предложению профессора Д. М. Лаврова, занялся конструированием аппарата для фармакологических исследований на изолированном сердце лягушки, видоизменив модель К. М. Junkmann (1923) [5]. Профессор Д. М. Лавров предложил своему ученику выяснить влияние раствора лецитина на изолированное сердце. С. В. Цыганов доказал, что лецитин по отношению к сердцу является веществом биологически активным, действует как на «систолическую фазу сердца, так и на диастолическую», и рекомендовал лецитин для терапевтического применения в клинике при нарушениях сердечной деятельности [6].

По совету профессора Д. М. Лаврова, для растворения лецитина в опытах на изолированном сердце лягушки С. В. Цыганов стал использовать изотонично разведенную морскую воду Черного моря. Он доказал, что изотонический раствор морской воды является средой отлично переносимой изолированными органами холоднокровных животных и не уступает обычно употребляемому для экспериментов с этими объектами раствору Рингера [7].

Затем исследования действия морской воды были продолжены С. В. Цыгановым на теплокровных животных. Им было показано, что изотоническая морская вода может быть введена теплокровному животному в кровяное русло без каких-либо особых последствий и может заменить собою часть крови (до 40 мл на один килограмм веса) при кровопотерях и отравлениях. Кроме того, им было установлено, что изотоническая морская вода может использоваться для физиологических и фармакологических исследований на изолированном ки-

шечнике теплокровных животных, но не может поддерживать нормальную работу изолированного сердца [8].

Логическим продолжением этих работ явилась серия исследований Сергея Васильевича, посвященная фармакодинамике ионов магния как элемента, в значительном количестве находящегося в морской воде. В этих работах изучено взаимодействие ионов магния со щелочными металлами, а также с веществами, возбуждающими и угнетающими центральную нервную систему, мышечными ядами. В результате этих исследований было предложено применение магниезальных солей при спазмах сосудов и некоторых интоксикациях [9–14].

Работая под руководством профессора Лаврова, С. В. Цыганов занялся экспериментальной терапией фенолового отравления. Им был предложен метод лечения феноловой интоксикации, заключающийся в промывании желудка раствором марганцовокислого калия в сочетании с введением солевых растворов с глюкозой [15; 16]. С. В. Цыгановым была доказана нецелесообразность подкожного и внутривенного введения марганцовокислого калия при отравлении морфином, а также внутривенного введения кислорода при отравлении морфином, стрихнином, цианистым калием и сернистой магниезией [17; 18].

В 1928 г. Сергей Васильевич Цыганов стал исполнять обязанности заведующего кафедрой фармакологии, а в 1932 г. по конкурсу был избран заведующим этой кафедрой. 8 января 1933 г. постановлением квалификационной комиссии Народного комиссариата здравоохранения Украинской ССР ему была присуждена квалификация профессора по фармакологии, и он был утверждён в должности заведующего кафедрой фармаколо-



гии (переутвержден в звании профессора Высшей аттестационной комиссией Всесоюзного комитета по делам высшей школы Совнаркома СССР в 1940 г.). В 1936 г. решением той же квалификационной комиссии он получил ученую степень доктора медицинских наук без защиты диссертации.

В 1930-х годах С. В. Цыганов сосредоточил свои исследования на работах оборонного характера. По понятным причинам «спецтемы» не подлежали оглашению. Однако некоторые аспекты проведенных исследований были опубликованы. Это работа о возможности различных красящих веществ, введенных внутривенно, отлагаться на участках кожи, которые подверглись воздействию различных раздражающих химических агентов, в том числе боевых отравляющих веществ (БОВ) кожно-нарывного характера. Было доказано, что наиболее подходящим для изучения способности таких БОВ изменять проницаемость сосудистой стенки является конгорот, который дает наиболее эффективную окраску на месте воздействия этих веществ. Метод позволяет определить «количественную силу действия на сосуды различных веществ, наносимых на кожу в качестве раздражителя», что представляется важным как при терапевтическом применении таких веществ в качестве так называемых отвлекающих, так и при изучении кожно-нарывных БОВ и средств, используемых для их дегазации (удалении с кожи) [19–21]. В 1939 г. за оборонные работы Наркомздравом СССР профессор С. В. Цыганов был награжден значком «Отличник здравоохранения».

За период с 1928 по 1941 гг. кафедра фармакологии значительно обогатилась научным оборудованием, приборами, учебным материалом. Появилась возможность сделать прак-

тические занятия с проведением опытов студентами, изготовлением ими лекарственных форм. На каждую группу было оборудовано 5–6 рабочих студенческих мест с полным комплектом необходимой аппаратуры и реактивов. С 1930 г. на кафедре начали работать научный студенческий кружок и кружок по изучению рецептуры.

В 1930-х годах в связи с открытием еще двух факультетов преподавание велось на лечебном, педиатрическом и санитарно-гигиеническом факультетах. На кафедре фармакологии ежегодно обучалось около 1000 студентов. Штат сотрудников кафедры увеличился и состоял из одного профессора, двух доцентов, четырех ассистентов, одного лекционного ассистента, двух старших лаборантов и трех лаборантов.

В Одесском медицинском институте профессор Цыганов работал до 23 июля 1941 г., затем был эвакуирован в Сталинград (ныне Волгоград), где в 1941–1942 гг. возглавлял кафедру военно-медицинской подготовки в Сталинградском медицинском институте. В 1942 г. его направляют в Ульяновск. В этом городе в то время находился Воронежский медицинский институт, в котором С. В. Цыганов с сентября 1942 г. по сентябрь 1944 г. возглавлял кафедру военно-медицинской подготовки, после чего он переведен на прежнее место работы в Одессу.

В Одесском медицинском институте профессор С. В. Цыганов приступил к заведыванию кафедрой фармакологии 24 сентября 1944 г. и возглавлял ее по день смерти [22]. После Великой Отечественной войны работу кафедры пришлось восстанавливать в тяжелых условиях — не было газа, электричества, воды. Кроме того, большая часть оборудования погибла во время эвакуации, а оставшаяся была расхищена.

На кафедре фармакологии Одесского медицинского института под руководством профессора С. В. Цыганова работали над диссертационными темами ряд исследователей. Это К. А. Арнольдова (лечение экспериментальной рентгеновской лейкопении пентоксилем и тезаном в комбинации с коллоидной серой), К. Л. Бродский (токсикология нафталина при дыхательной аппликации), Л. Е. Горбатова (механизм действия раздражающих кожу средств), К. В. Грибова (вяжущие свойства корневища торментиллы), Ю. С. Гроссман (экспериментальное исследование патогенеза и витаминной терапии ожогового шока), Е. А. Легада (влияние никотиновой кислоты на картину крови и некоторые другие показатели общего состояния животных при остром отравлении анилином), Г. Л. Медник (физиологическое действие роданидов на сердечно-сосудистую систему), Л. Г. Резниченко (влияние на кровяное давление и дыхание прессорно и депрессорно действующих веществ в различных условиях опыта), Б. Л. Товбин (фармакология зверобоя обыкновенного), Я. А. Хавкина (фармакология гипосульфита натрия), С. А. Шварц (роль печени в инактивации адреналина), Дэмберел Балдандорж\* (влияние тканевой терапии на морфологический состав крови кроликов после тотального облучения их рентгеновскими лучами) и др. Разбор их научных работ должен стать предметом отдельного сообщения. Здесь же отметим, что двое учеников С. В. Цыганова стали профессорами и в последствие возглавляли кафедры фармакологии. Это Юрий Семенович

\* Дэмберел Балдандорж — гражданин Монгольской народной республики, обучавшийся в очной аспирантуре на кафедре фармакологии у проф. С. В. Цыганова. Впоследствии был членом правительства МНР — Министром здравоохранения.





Гроссман и Григорий Львович Медник. Первый в 1937–1941 гг. в Винницком медицинском институте (ныне Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова) и в 1954–1971 гг. в Пермском медицинском институте (ныне Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера), а второй в 1954–1982 гг. в Таджикском медицинском институте (ныне Таджикский государственный медицинский университет имени Абу Али ибн Сина). У обоих были ученики, как кандидаты, так и доктора медицинских наук, некоторые из них затем стали также профессорами и заведующими кафедрами фармакологии медицинских вузов России и стран СНГ.

Профессор С. В. Цыганов наряду с учебной и научной деятельностью принимал активное участие в общественной жизни института и Одессы. Избирался депутатом Одесского городского совета. За многолетнюю профессиональную и общественную деятельность был награжден многими орденами и медалями СССР, в том числе орденом Ленина.

### Выводы

1. Высшее образование С. В. Цыганов получил на медицинском факультете Московского университета, который окончил в 1913 г. В студенческие годы проявил интерес к фармакологии, занимаясь у профессора В. А. Тихомирова и профессора Д. М. Щербачева. Его научная деятельность берет начало с 1922 г., когда он стал работать на кафедре фармакологии Одесского медицинского института у профессора Д. М. Лаврова. Именно профессор Лавров стал учителем С. В. Цыганова в науке. Под его руководством С. В. Цыганов сформировался как ученый и педагог высшей медицинской школы.

2. С. В. Цыганов принадлежал ко второму поколению ученых-фармакологов, тому поколению, которое изначально специализировалось в науке по фармакологии, в отличие от своих учителей, которые в первом периоде своей научной деятельности были физиологами, биохимиками или патофизиологами.

3. В первых своих исследованиях С. В. Цыганов продолжил научное направление своего учителя — изучение влияния лецитина на организм животных и исследовании его роли в механизме действия лекарственных и токсических веществ. По предложению профессора Д. М. Лаврова, С. В. Цыганов исследовал также физиологическое действие морской воды (Черного моря) при парентеральном введении. Эти исследования затем продолжились работами по фармакодинамике ионов магния.

Отдельными направлениями в научной деятельности профессора Цыганова явились разработка рациональных методов лечения отравлений и исследования оборонного характера.

4. В 1928–1941 гг. и в 1944–1958 гг. С. В. Цыганов возглавлял кафедру фармакологии Одесского медицинского института, уделял большое внимание подготовке научно-педагогических кадров. Его учениками, в том числе, были профессор Ю. С. Гроссман — заведующий кафедрой фармакологии Винницкого (1937–1941) и Пермского (1954–1971) медицинских институтов, профессор Г. Л. Медник — заведующий кафедрой фармакологии в Таджикском медицинском институте (1954–1982). Они, в свою очередь, имели учеников, ставших профессорами и возглавивших кафедры фармакологии медицинских вузов Украины и стран СНГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Биографический словарь профессоров Одесского медицинского*

института имени Н. И. Пирогова. (1900–1990) / С. В. Цыганов, А. Е. Золотарев, И. И. Ильин, Л. Г. Луки. — Одесса, 1992. — С. 272.

2. *Цыганов С. В.* Профессора Одесского национального медицинского университета (1900–2015). Биографический словарь / сост. : В. Н. Запорожан, В. И. Кресюн, Г. И. Хандрикова. — Одесса : ОНМедУ, 2016. — С. 286–287.

3. *Цыганов С. В.* Отчет о деятельности Одесской дезинфекционной станции (дезкамеры) Одесского губздравотдела за 1920 г. / С. В. Цыганов // Отчетный сборник дезинфекционной станции (дезкамеры) Одесского губздравотдела за 1918–1922 гг. — Одесса, 1923. — С. 76–86.

4. *Цыганов С. В.* Отчет о деятельности Одесской дезинфекционной станции (дезкамеры) Одесского губздравотдела за 1921 г. / С. В. Цыганов // Отчетный сборник дезинфекционной станции (дезкамеры) Одесского губздравотдела за 1918–1922 гг. — Одесса, 1923. — С. 87–99.

5. *Цыганов С. В.* О новой модели аппарата для вырезанного сердца лягушки / С. В. Цыганов // Журнал научно-исследовательских кафедр в Одессе. — 1925. — Т. 2, № 1. — С. 107–114.

6. *Цыганов С. В.* К вопросу о влиянии лецитинов на изолированное сердце / С. В. Цыганов // Журнал экспериментальной биологии и медицины. — 1926. — Т. 2, № 4. — С. 38–49.

7. *Цыганов С. В.* Морская вода как жидкость для переживающих изолированных органов холоднокровных животных / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1925. — Т. 8, вып. 5/6. — С. 57–64.

8. *Цыганов С. В.* Представляет ли морская вода физиологический эквивалент раствора для органов теплокровных животных? / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1928. — Т. 11, вып. 5. — С. 361–369.

9. *Цыганов С. В.* К вопросу о действии магниезиальных ионов. Сообщение 1. О взаимодействии ионов магния и веществ, возбуждающих центральную нервную систему (стрихнина и кокаина) / С. В. Цыганов // Журнал экспериментальной биологии и медицины. — 1929. — Т. 12, № 32. — С. 252–256.

10. *Цыганов С. В.* К вопросу о действии магниезиальных солей. Сообщение 2. О взаимоотношении ионов магния и некоторых веществ, действующих депрессивно на центральную нервную систему / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1929. — Т. 12, вып. 3. — С. 255–270.

11. *Цыганов С. В.* Про вплив магнієзійних солей. Повідомлення третє.



Про взаємодію магnezійних іонів і деяких м'ясневих отруй / С. В. Цыганов // Український медичний архів. – 1930. – Т. 5, зошит 1. – С. 63-74.

12. Цыганов С. В. К вопросу о действии магnezияльных солей. Сообщение 4. О взаимодействии ионов магния и ионов натрия, калия и аммония / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1931. – Т. 14, вып. 4–6. – С. 121–128.

13. Цыганов С. В. К вопросу о действии магnezияльных солей. Сообщение 5. О взаимодействии ионов магния и ионов кальция, стронция и бария / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1931. – Т. 14, вып. 4–6. – С. 128–129.

14. Цыганов С. В. К вопросу о действии ионов магния на сосуды / С. В. Цыганов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1933. – Т. 16, вып. 4. – С. 701–705.

15. Цыганов С. В. Экспериментальне обґрунтування терапії фенолового отруєння / С. В. Цыганов // Український медичний архів. – 1927. – Т. 1, зошит 1. – С. 126–143.

16. Цыганов С. В. Экспериментальные основы терапии фенолового отравления / С. В. Цыганов // Химико-фармацевтический вестник. – 1927. – № 6–12. – С. 60–61

17. Цыганов С. В. О подкожном и внутривенном применении растворов калий гиперманганісі при отравлении морфием / С. В. Цыганов // Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1929. – Т. 12, вып. 3. – С. 271–281.

18. Цыганов С. В. К вопросу о внутривенном введении кислорода / С. В. Цыганов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1934. – Т. 17, № 1. – С. 124–130.

19. Цыганов С. В. К вопросу о так называемом отвлекающем действии раздражающих веществ. Сообщение I / С. В. Цыганов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1936. – Т. 21, № 3. – С. 481–484.

20. Цыганов С. В. К вопросу о так называемом отвлекающем действии раздражающих веществ. Сообщение II / С. В. Цыганов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1937. – Т. 22, вып. 2. – С. 239–246.

21. Цыганов С. В. К вопросу о так называемом отвлекающем действии раздражающих веществ. Сообщение III / С. В. Цыганов, Б. Л. Товбин // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1937. – Т. 22, вып. 6. – С. 907–911.

22. Личное дело профессора С. В. Цыганова // Архив Одесского национального медицинского университета. – Д. 2737. – 111 л.

## REFERENCES

1. Tsyganov S.V., Zolotarev A.E., Ilyin I.I., Luki L.G. *Biograficheskiy slovar professorov Odesskogo meditsinskogo instituta imeni N.I. Pirogova* (1900-1990). Odessa, 1992: 272.

2. Tsyganov S.V., Zaporozhan V.N., Kresyun V. I., Khandrikova G. I. *Professora Odesskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta (1900-2015). Biograficheskiy slovar*. Odessa, ONMedU, 2016: 286-287.

3. Tsyganov S.V. Report about activity of the Odessa disinfection station (descamers) of Odessa state health care department for 1920. *Report about activity of the Odessa disinfection station (descamers) of Odessa state health care department for 1918–1922 gg.* Odessa, 1923: 76-86.

4. Tsyganov S.V. Report about activity of the Odessa disinfection station (descamers) of Odessa state health care department for 1921. *Report about activity of the Odessa disinfection station (descamers) of Odessa state health care department for 1918–1922 gg.* Odessa, 1923: 87-99.

5. Tsyganov S.V. About a new model of apparatus for the cut out heart of a frog. *Zhurnal nauchno-issledovatel'skikh kafedr v Odesse* 1925; 2; 1: 107-114.

6. Tsyganov S.V. To the question about influence of lecithins on the isolated heart. *Zhurnal experimentalnoy biologii i meditsiny* 1926; 2 (4): 38-49.

7. Tsyganov S.V. Sea water as a liquid for the experiencing isolated organs of cold-blooded animals. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1925; 8, iss. 5-6: 57-64.

8. Tsyganov S.V. Whether does salt water present by the physiological equivalent of solution for the organs of warm-blooded animals? *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1928; 11, iss. 5: 361-369.

9. Tsyganov S.V. To the question about action of magnesia ions. Report 1: About intraction of magnesium ions and substances influencing exciting on the central nervous system (strychnine and cocaine). *Zhurnal experimentalnoy biologii i meditsiny*. 1929; 12 (32): 252-256.

10. Tsyganov S.V. To the question about action of magnesia salts. Report 2. About intraction of magnesium ions and substances influencing depressive on the central nervous system. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1929; 12, iss. 3: 255-270.

11. Tsyganov S.V. To the question about action of magnesia salts. Report 3. About intraction of magnesium ions and some poisons. *Ukrainskiy medychnyy arkhiv* 1930; 5, zoshit 1: 63-74.

12. Tsyganov S.V. To the question about action of magnezialnih salts. Report 4. About intraction of magnesium ions and sodium, potassium and ammonium ions. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1931; 14, iss. 4-6: 121-128.

13. Tsyganov S.V. To the question about action of magnezialnih salts. Report 5. About intraction of magnesium ions and calcium, strontium and barium ions. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1931; 14, iss. 4-6: 128-129.

14. Tsyganov S.V. To the question about action of ions of magnesium on vessels. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*. 1933; 16, iss. 4: 701-705.

15. Tsyganov S.V. Experimental substantiation of therapy of phenol poisoning. *Ukrainskiy medychnyy arkhiv* 1927; 1, zoshit 1: 126-143.

16. Tsyganov S.V. Experimental bases of therapy of the phenol poisoning. *Khimiko-farmatsevticheskii vestnik* 1927; 6-12: 60-61.

17. Tsyganov S.V. About the hypodermic and intravenous application of solutions of kalii hypermanganici in case of morphine poisoning. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* 1929; 12, iss. 3: 271-281.

18. Tsyganov S.V. To the question about the intravenous introduction of oxygen. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* 1934; 17; 1: 124-130.

19. Tsyganov S.V. To the question about the so-called distracting action of irritating substances. Report 1. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* 1936; 21; 3: 481-484.

20. Tsyganov S.V. To the question about the so-called distracting action of irritating substances. Report II. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* 1937; 22, iss. 2: 239-246.

21. Tsyganov S.V., Tovbin B.L. To the question about the so-called distracting action of irritating substances. Report III. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* 1937; 22, iss. 6: 907-911.

22. The personal file of the professor S.V. Tsyganov. *Archiv Odesskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. D. 2737. 111 p.

Поступила 20.03.2017  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко



П. Д. Фомін, В. В. Грубник, О. І. Ткаченко, В. М. Сидоренко

## ВИДАТНИЙ РЕФОРМАТОР ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ До 100-річчя з дня народження В. Д. Братуся

Київський національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 61(09)61(477)(092)

П. Д. Фомин, В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, В. М. Сидоренко

### ВЫДАЮЩИЙСЯ РЕФОРМАТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В. Д. БРАТУСЯ)

*Київський національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Стаття посвячена видаючомуся організатору здравоохранения, государственному деятелю, хирургу, ученому, члену-корреспонденту НАН и АМН Украины, заслуженному деятелю науки Украины, лауреату Государственной премии Украины, премии им. акад. А. А. Богомольца НАН Украины, доктору медицинских наук, профессору Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, хирургу по зову сердца, настоящему патриоту своего дела и своей Родины — Василию Дмитриевичу Братусю.

**Ключевые слова:** хирургия, руководители отрасли здравоохранения, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

UDC 61(09)61(477)(092)

P. D Fomin, V. V. Grubnik, O. I. Tkachenko, V. M. Sydorenko

### PROMINENT REFORMER IN THE SPHERE OF HEALTH CARE OF UKRAINE (100 YEAR ANNIVERSARY OF BIRTH OF V. D. BRATUS')

*O. O. Bohomolets Kyiv National Medical University, Kyiv, Ukraine,  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The article is dedicated to the memory and respect of the prominent public health organizer, statesman, surgeon, scientist, corresponding member of NAS and NAMS of Ukraine, Honored Scientist of Ukraine, laureate of the State Prize, O. O. Bohomolets Prize, Medical Doctor, professor of O. O. Bohomolets National Medical University, true patriot of his duties and country — Vasily Dmitrievich Bratus.

**Key words:** surgery, heads of Health Care Department, O. O. Bohomolets National Medical University.

Василь Дмитрович Братусь народився 26 грудня 1916 року в трудовій селянській сім'ї. Дитячі роки та навчання в семирічній школі пройшли в селі Рогозів Бориспільського району Київської області. З 1932 по 1935 роки навчався у Київському медичному технікумі, який закінчив з відзнакою, за що отримав право вступу до Київського медичного інституту. Після закінчення чотирьох курсів навчання в інституті в 1939 році призваний до лав Червоної Армії та зарахований на п'ятий курс новоствореної Куйбишевської військово-

медичної академії. Проте там провчився лише три місяці, бо в 1939 році почалася війна з Фінляндією. Наприкінці грудня 1939 року відправлений до Ленінградської військово-медичної академії, де склав державні іспити й одержав диплом лікаря. З початку січня 1940 року і до кінця війни з білофінами працював лікарем ліжного батальйону на Карельській ділянці фронту і побував з боями в глибинному тилу на території Фінляндії. Після закінчення війни відряджений до Куйбишевської військово-медичної академії, де пройшов пів-

торарічну підготовку як хірург військового та армійського районів. З першого і до останнього днів Великої Вітчизняної війни працював на фронті провідним хірургом медсанбату, а потім армійського та фронтового госпіталю. Нагороджений сімома орденами та сімнадцятьма медалями Радянського Союзу.

Протягом 1954–1956 і 1968–1975 років Василь Дмитрович Братусь, талановитий хірург за фахом, член-кореспондент НАН і АМН України, очолював Міністерство охорони здоров'я Української РСР. Це був, до речі,







В. Д. Братусь

єдиний в республіці факт, коли на таку високу посаду одну і ту ж людину призначали двічі, що, насамперед, зумовлено високими професійними та моральними якостями Василя Дмитровича, який, втім, ніколи не покидав покликання всього свого життя — хірургію.

Знаменно, що пролог кар'єри В. Д. Братуся як міністра розпочався з посади заступника начальника Головного управління вищих навчальних закладів МОЗ УРСР. В 1949 році його, на той час кандидата медичних наук, хірурга-фронтовика, запросив до бесіди тодішній очільник Мінохоронздоров'я республіки Левко Іванович Медвідь. «Відбулася довга розмова щодо моєї служби у військово-медичних установах в роки Великої Вітчизняної війни, — пише Василь Братусь у своїй книзі «Спогади про минуле, погляди на сучасне», — про моє бачення першочергових потреб підготування медичних кадрів, яких було недостатньо в перші післявоєнні роки. Далі Медвідь перейшов до більш конкретної розмови. Він вирішив виступити з ініціативою не тільки відновлення повноцінної діяльності медичних інститутів, які вже діяли в Україні, а й швидко створити нові, зокре-



Пройшовши випробування війною, Василь Дмитрович став досвідченим хірургом

ма, у Івано-Франківську, Чернівцях, Тернополі, Ужгороді. Для цього був необхідний підбір, насамперед, керівних кадрів для нових кафедр. Було висловлено ідею залучити для цього передусім молодих доцентів із сталих кадрових вузів. Кандидатури на посади директорів нових інститутів на той час вже були підбрані. На завершення розмови мені запропонували посаду заступника начальника Головного управління вищими навчальними закладами міністерства. Причому із збереженням посади асистента кафедри хірургії. Я пристав на цю пропозицію...».

Невдовзі В. Д. Братусь був призначений першим заступником міністра охорони здоров'я. А вже в грудні 1953 року його викликав для офіційної зустрічі перший секретар ЦК Компартії України О. І. Кириченко і запропонував посаду міністра. У згаданій вище книзі Василь Дмитрович пише, що вважав себе не досить підготовленим для такої місії та запропонував замість себе кілька прізвищ інших кандидатур. Та рішення «зверху» вже було прийнято. І новий міністр приступив до виконання своїх дуже непростих обов'язків. Од-

ним із нагальних завдань, як з'ясувалося, було невідкладне поліпшення роботи санітарно-епідеміологічної служби як запоруки профілактичної медицини. З цього приводу відбулася ґрунтовна зустріч міністра В. Братуся з відомим вченим в галузі комунальної гігієни академіком О. М. Марзеєвим. Разом вони накреслили подальші кроки «реанімації» галузі з метою вивести її у ранг першорядних. Саме завдяки новаторським змінам, що були проведені В. Братусем в саніта-депслужбі, в 1970 році вдалося оперативно й ефективно загасити спалах епідемії холери на півдні України. У чому, до речі, неабияк допомогли поради академіка-епідеміолога Л. В. Громашевського.

Крім того, саме міністр В. Братусь провів практично докорінну реорганізацію регіональної системи охорони здоров'я. Йдеться про рішення щодо закриття частини застарілих дільничних лікарень, залишивши замість них ФАПІ. Натомість, як компенсація цього кроку, був суттєво змінений статус центральних районних лікарень. Їхні можливості були значно зміцнені і розширені створенням потужних відділень хірургії, терапії, акушер-





Від селянського хлопчика до державного діяча — таким був життєвий шлях Василя Дмитровича Братуса

ства та гінекології, дитячих та інфекційних хвороб. Щодо вузької лікарської спеціалізації (нейрохірургія, офтальмологія, ендокринологія, торакальна хірургія тощо), то її було сконцентровано в обласних клінічних лікарнях. Як показала подальша практика, проведені В. Братусем реформаторські зміни в лічені роки значно підвищили якість надання медичної допомоги широким верствам населення.

Була в успішного міністра і низка інших задумів щодо удосконалення оздоровчої галузі. Проте тоді їм не судилося збутися з тієї простої причини, що Василя Братуса несподівано було знято з посади. А вийшло ось таке...

В 1956 році в Одесі широко відзначали 80-річний ювілей славетного хірурга-офтальмолога академіка В. П. Філатова. За пропозицією першого секретаря ЦК КПУ О. І. Кириченка, на святкування був запрошений і міністр Братусь. Під час урочистого засідання в Одеському оперному театрі в своїй промові Василь Дмитро-

вич, зокрема, сказав: «Коли б Петро Чайковський писав свою славнозвісну оперу «Іоланта» сьогодні, то йому не потрібно було б шукати мудреця зі Сходу для повернення зору дівчині. Я впевнений, що композитор доручив би це зробити нашому ювіляру...». Як згадують очевидці, після цих слів стіни театру здригнулися від бурхливих оплесків!

Саме під час того перебування в Одесі Василя Дмитровича влаштували не в готелі, а в Одеському санаторії імені Чкалова, що належав до Четвертого управління МОЗ. Наступного дня після зборів в Оперному театрі він вирішив ознайомитися із санаторієм. Оглядаючи його територію, дійшов до невеличкого одноповерхового корпусу, впритул до якого було розпочато будівництво високого бетонного паркану. Міністр запитав головного лікаря, для чого зводиться це неподобство. Той відповів, що таким був наказ «самого Кириченка». Як з'ясувалося, партійний високопосадовець «наклав око» на розташований поряд із санаторієм палац, який до революції належав персидському шахові, і хотів приєднати до своєї розкішної резиденції близько гектара санаторської землі. Василь Дмитрович був не на жарт обурений таким цинічним наміром і дав вказівку «посунути» паркан подалі від корпусу.

Коли О. Кириченко, приїхавши до Одеси, побачив ті зміни, він спитав головного лікаря, мовляв, хто дав таке розпорядження. «Міністр Братусь», — була відповідь. «Братусь вже не міністр», — різко заявив функціонер... Василь Дмитрович був знятий з посади. Згодом він очолив Київський інститут вдосконалення лікарів — найпотужнішу ланку післядипломної лікарської освіти, що мала союзне підпорядкування. А в 1959 році В. Братусь став ректором Київського медичного інституту імені О. О. Бо-

гомольця. Тут він відзначився тим, що значно зміцнив кадровий склад вишу, запросивши на посади керівників кількох кафедр знаних вчених, таких як Микита Маньковський, Микола Зайко, Анатолій Позмогов, Рафаїл Габович, Георгій Бурчинський та ін. І сьогодні тут, вже в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця, з великою вдячністю згадують період керівництва КМІ (1959–1966) Василем Братусем.

...У 1968 році в уряді УРСР відбулися певні кадрові зміни, в результаті яких звільнилося крісло міністра охорони здоров'я. На той час у першого секретаря ЦК КПУ Петра Шелеста не було іншої кандидатури, окрім Василя Братуса, якого він добре знав ще з часів його першої міністерської каденції. Так Василь Дмитрович знову повернувся до міністерства на вулиці Грушевського. Серед доленосних справ двічі міністра хотілося б, насамперед, відзначити його неоцінений вклад у розвиток медичної науки. Були значно підсилені науково-дослідні інститути в галузях серцево-судинної хірургії, отоларингології, гігієни праці та професійних захворювань, охорони материнства та дитинства, урології, ендокринології та обміну речовин, медичної радіології. В. Братусь високо оцінив можливості таких українських вчених, як О. І. Коломійченко, О. О. Шалімов, М. М. Амосов, М. М. Горев, А. П. Ромоданов, В. С. Карпенко, Н. Пучковська, Л. Т. Мала, В. П. Комісаренко. Василь Дмитрович традиційно приділяв чималу увагу саме профілактичній медицині як великій силі запобігання інфекційним захворюванням.

Особливо вражає той факт, що при всій своїй колосальній зайнятості, він все ж таки не покидав хірургічної практики. Щосуботи о сьомій ранку він вже був в операційній столичної лікарні № 15, що на Подолі. До речі, згодом саме тут він



очолив одну з кафедр хірургії НМУ імені О. О. Богомольця, яка потім переїхала в новозбудовану лікарню № 12 на Печерську.

Чи не найулюбленішою втіхою В. Братуся було відвідування Національної наукової медичної бібліотеки України, де він просиджував у читальному залі по кілька годин поспіль. Саме завдяки його сприянню цей храм книги і знань отримав гідне помешкання, де міститься і донині.

Видатний державний діяч України, славетний військовий хірург, засновник спеціалізованих напрямів у хірургії нового часу — шлунково-кишковій хірургії та комбустіології, Василь Братусь був нагороджений орденами Леніна, Жовтневої Революції, Трудового Червоного Прапора, Богдана Хмельницького, Вітчизняної війни I і II ступенів, орденом «За заслуги» II ступеня, орденом Ярослава Мудрого V ступеня і 18 бойовими і трудовими медалями. Але одягав парадний мундир з усіма цими регаліями В. Д. Братусь тільки на свято Великої Перемоги.

У 1972 році, вже пішовши з поста міністра, Василь Дмитрович був обраний членом-кореспондентом Національної академії наук України. Про великі досягнення в медичній науці свідчить і присудження

йому премії О. О. Богомольця НАН України (1969) і Державної премії в галузі науки і техніки (1981).

Наостанок відзначимо, що при всіх своїх високих посадах і значних заслугах Василь Дмитрович завжди залишався простою, доступною, привітною людиною. Особливе місце в його душі належало фронтовим побратимам. Він ніколи не ділив людей «за рангами», однаково щиро вітаючи в своєму міністерському кабінеті і партійних босів, і простих відвідувачів. Неодмінно вставав з-за робочого столу, робив крок назустріч, сердечно простягав руку...

Колектив кафедри та створена ним хірургічна школа в Україні не лише дотримуються моральних і професійних традицій свого найпочеснішого наставника, але також примножують їх.

Наприкінці 2016 року на одному з корпусів Національного медичного університету імені академіка О. О. Богомольця було урочисто відкрито меморіальну дошку на честь 100-річчя з дня народження славетного ректора, але найкращим пам'ятником є наша пам'ять про Великого громадянина, який жив з нами та до кінця своїх днів залишався вірним своєму хірургічному покликанню, яке не змогли «за-

тьмарити» високі керівні посади. Це був дійсно хірург за покликом серця, справжній патріот своєї справи, своєї Батьківщини...

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Братусь* Василь Дмитрович. 26.12.1916 – 11.10.2008 : біобібліогр. покажч. / уклад. : М. І. Гулівець, Г. М. Зубченко ; наук. ред. Р. І. Павленко ; відп. за вип. Т. А. Остапенко ; ННМБУ. – Київ : [б. в.], 2008. – 42 с. : іл., портр. – (Славні імена укр. мед. книги : мед. б-ки України в особах, док., бібліогр). НБУВ: Р112440

2. *Москаленко В. Ф.* Васи́лий Дми́триевич Бра́тусь. Пу́ть на вершини хірургії : монографія / В. Ф. Москаленко, П. Д. Фомин, Ю. Г. Виленский. – Вінниця : Нова Книга, 2012. – 511 с.

3. *Спогади* про минуле, погляди на сучасне : монографія / В. Д. Братусь ; вступ. сл. М. П. Павловського. – Вінниця : Нова Книга, 2007. – 199 с.

#### REFERENCES

1. Bratus' Vasyi' Dmytrovich. 26.12.1916–11.10.2008, bibliographic alph., eds M. I. Gulivets', G. M. Zubchenko ; scient. ed. R. I. Pavlenko, the chief of public. T. A. Ostapenko ; NNMBU. Kyiv, 2008. 42 p. il., portr. (Glorious names of ucr. medical book: med. libraries of Ukraine in persons, authorities, bibliogr). NBOUV: R112440

2. Moskalenko V.F., Fomin P.D., Vilenskiy Yu.G. Vasiliy Dmitrievich Bratus'. *Put' na vershiny khirurgii*. Monografy. Vinnitsa, Nova Knyga, 2012. 511 p.

3. Bratus V.D., introduction word of Pavlovsky M.P. Flashbacks about the past, view at the present day. Monography]. Vinnitsa, New Book, 2007, 199 p.

Надійшла 24.02.2017

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







## ПРОФЕСОР ОЛЕКСІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ МАРДАШКО

### До 70-річчя з дня народження

Олексій Олексійович Мардашко народився 16 квітня 1947 року в Одесі в родині журналіста. У школі, яку він закінчив із золотою медаллю, Олексій віддавав перевагу точним наукам (фізиці, математиці) та літературі. Це викликало першу скрутність на подальшому шляху Олексія.

Проти його вступу на фізико-технічний факультет Новосибірського університету була мати, адже як відправити дитину світ за очі, а там займаються атомами. Проти вступу на факультет журналістики був батько, сам досвідчений журналіст. На його думку, журналістика — це покликання, а журналіст має бути фахівцем у певній галузі. Час подачі документів до вишу минав, а куди їх подавати — невідомо.

Проблему вирішив сусід — він порадив вступати до Одеського медичного університету, бо там цікаво і весело. Після здачі іспиту з фізики (того часу медалісти здавали один

іспит) Олексій Мардашко у вересні 1965 року був зарахований на перший курс лікувального факультету, де познайомився з однокурсниками та старшими студентами — В. М. Запорожаном, Ю. І. Бажорою, В. Й. Кресюном, О. Г. Поповим, дружба з якими налічує понад 50 років. Тут дійсно було цікаво і весело. Це був час створення ВІА «Імпульс», перемоги команди КВВ інституту у всесоюзному турнірі, кінний похід по місцях громадянської війни, пошук затонулих кораблів часів Другої світової війни та багато іншого.

Того часу в інституті викладали професори І. В. Савицький, Ф. М. Серков, Я. Б. Максимович, С. М. Мінервін, Є. О. Успенський, М. О. Ясиновський, Л. М. Коровицький, І. Я. Дейнека та ін. Не дивно, що вони зуміли прищепити студентам любов до медицини, до наукової праці. Олексій Мардашко на першому курсі прийшов до наукового студентського гуртка

при кафедрі біохімії і з того часу не покидає стін цієї кафедри, пройшовши шлях від студента-гуртківця до професора, завідувача кафедри.

На першому курсі він був обраний головою студентського товариства інституту, потім став Ленінським стипендіатом. Численні перемоги на конкурсах наукових студентських робіт, наукових всесоюзних і республіканських конференцій і за кордоном сформували впевненість у виборі подальшої долі. Тут, в інституті, він познайомився з Галиною Попік, яка теж з відзнакою закінчила інститут і була залишена на наукову роботу. Більш як 40 років це подружжя плідно працювало на науковій і викладацькій ниві. Галина Степанівна захистила докторську дисертацію, стала професором, в 1998 році очолила і протягом 15 років керувала кафедрою загальної практики і сімейної медицини. То ж не дивно, що їхня донька внаслідок такої «профорієнтації»



теж обрала медицину і після закінчення школи з золотою медаллю з відзнакою закінчила стоматологічний факультет Одеського національного медичного університету, захистила кандидатську дисертацію і працює доцентом на кафедрі загальної стоматології.

Захоплення точними науками і літературою вилилися в те, що Олексій Олексійович й досі дивує колег складними математичними розрахунками без калькулятора та поетичними присвяченнями друзям і поодинокими друками в літературних альманахах.

Усю свою наукову роботу О. О. Мардашко присвятив вивченню впливу іонізуючої радіації на організм і пошукам шляхів реабілітації після променевих уражень. Його дисертація на ступінь кандидата медичних наук «Лактатдегідрогеназа и ее изоферментный спектр в мышцах при сочетанном действии на организм физической нагрузки и рентгеновского облучения» була захищена у 1975 році. Дисертація на ступінь доктора біологічних наук «Патогенетическое обоснование регуляции метаболизма в мышечной ткани животных, подвергнутых комбинированному радиационно-термическому поражению» була захищена у 1989 році.

Протягом 12 років О. О. Мардашко був членом всесоюзної проблемної комісії «Променеві ураження організму», а результати його докторської дисертації використані в «Інструкції з етапного лікування комбінованих радіаційних уражень». Після аварії на ЧАЕС увага професора О. О. Мардашка зосереджена на дослідженні ме-

ханізму дії іонізуючої радіації на організм людини не тільки ліквідаторів аварії, але й дітей, що мешкають на забрудненій території, а в подальшому і дітей, що народилися там.

Наукова робота кафедри, яку очолює професор О. О. Мардашко, спрямована на експериментальне обґрунтування шляхів реабілітації нащадків опромінених тварин. Цьому присвячена значна кількість його наукових публікацій, дисертаційні роботи його учнів, кілька медичних рекомендацій, де професор О. О. Мардашко є співавтором (Восстановительное лечение детей с заболеваниями опорно-двигательной системы, подвергшихся воздействию факторов аварии на ЧАЭС. Методические рекомендации МЗ Украины. — Одесса, 1994; Комплексна програма профілактики і лікування дітей та підлітків, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, з хворобами репродуктивної, нервової та гастроентерологічної систем на республіканському курорті «Куряльник». — Методичні рекомендації. — Київ : Чорнобиль-інтерінформ, 1999).

Професор О. О. Мардашко є автором 150 публікацій, 4 патентів на винахід СРСР та України. Підготував 5 кандидатів медичних і біологічних наук. Член редколегії наукових журналів «Медична хімія», «Одеський медичний журнал», «Інтегративна антропологія», «Досягнення біології та медицини», спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій за спеціальностями фармакологія та патофізіологія при Одеському

національному медичному університеті.

Олексій Олексійович Мардашко очолював кафедру біохімії Одеського медичного університету з 1991 по 1997 рік, а після об'єднання кафедр органічної і фізколоїдної хімії та біохімії в кафедру медичної хімії у 1997 році протягом 20 років керує нею.

Викладацька діяльність О. О. Мардашка проявляється у тому, що він ще у 1993 році почав читати лекції з клінічної біохімії, які відвідували студенти різних курсів та викладачі університету, запропонував елективний курс для студентів 4-го курсу з клінічної біохімії та був співавтором типової програми МОЗ України з клінічної біохімії (1995). У далекому 1996 році входив до ініціативної групи МОЗ зі впровадження ліцензійного іспиту «Крок-1». Професор О. О. Мардашко автор 11 навчальних посібників з біологічної та біоорганічної хімії, виданих українською, російською, англійською мовами, і співавтор національного підручника «Біологічна і біоорганічна хімія» (2016), виданих з грифом МОН України.

Олексій Олексійович нагороджений Почесною грамотою Кабінету міністрів України (2000), кількома Почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України, Почесною грамотою Світової федерації українських лікарських товариств (1996).

Своє 70-річчя Олексій Олексійович Мардашко зустрічає з оптимізмом та у доброму гуморі у колі друзів, колег і однодумців. Бажаємо йому здоров'я, щастя, подальших творчих здобутків!

**Редколегія  
«Одеського медичного журналу»**





## ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ про створення громадської організації «Українська Асоціація громадського здоров'я»

З метою науково-фахової підтримки розвитку системи захисту громадського здоров'я та медико-профілактичного напрямку у забезпеченні санітарно-епідемічного благополуччя населення країни фахівцями інститутів НАМН України, МОЗ України та представниками інших установ 21.06.2016 р. створено і зареєстровано громадську організацію «Українська Асоціація громадського здоров'я» (надалі — Асоціація). На засіданні Правління засновників Асоціації обрано Головою ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» директора ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», академіка НАМН України Андрія Михайловича Сердюка.

Основним завданням Асоціації є: забезпечення належних умов для продуктивної діяльності її членів, сприяння розвитку та здійсненню прогресивних ідей, розробок, теоретичних положень, а також досягнення найбільшої ефективності та результативності наукової, дослідницької, виробничої та освітянської діяльності у галузі охорони громадського здоров'я, сприяння підвищенню кваліфікації, професійного рівня, підготовці та перепідготовці спеціалістів у сфері громадського здоров'я, розвиток міжнародного співробітництва у цій галузі.

Протягом 2016 р. ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» проведено відповідну організаційну роботу з питань розвитку системи громадського здоров'я в країні.

Зокрема, члени Асоціації спільно з фахівцями ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України» взяли участь у розробці «Концепції розвитку системи громадського здоров'я України». Відповідно до схваленої Кабінетом Міністрів України «Концепції розвитку системи громадського здоров'я України» запропоновано МОЗ України внести до плану реалізації Концепції на 2017–2020 рр. відповідні заходи.

Нині проводиться розробка Національного плану заходів щодо неінфекційних захворю-

вань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку на період до 2030 р.

Така комплексна співпраця сприятиме успішній реалізації основних завдань Концепції громадського здоров'я, нової європейської політики в охороні здоров'я «Здоров'я — 2020» та цілей сталого розвитку України.

За активної участі ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» внесено зміни до постанови Кабінету Міністрів України від 29.04.2015 р. № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців вищої освіти», зокрема до переліку спеціальностей у галузі «Охорони здоров'я» внесено спеціальність «Громадське здоров'я» (229).

Також члени Асоціації брали активну участь і виступили з доповідями на 7 конференціях, 5 семінарах, 2 з'їздах, 2 форумах, із них 5 заходів пройшло з представниками міжнародних організацій та інститутів.

Сьогодні діяльність Асоціації спрямована на удосконалення розвитку системи громадського здоров'я в країні та залучення до цієї роботи нових членів. Крім того, розглядається питання щодо створення відокремлених підрозділів Асоціації в регіонах України.

З огляду на вищевказане, пропонуємо зацікавленим фахівцям розглянути питання щодо набуття індивідуального членства в Асоціації.

У зв'язку з цим запрошуємо фахівців у галузі охорони здоров'я до об'єднання в Асоціації для подальшої співпраці у сфері громадського здоров'я.

З питань вступу звертатися за адресою Правління Асоціації: м. Київ, 02094, вул. Попудренка, 50, тел./факс (044) 559-73-73, тел. (044) 513-71-36, e-mail: ua\_ph@ukr.net.

З повагою,

Голова Асоціації  
А. М. СЕРДЮК







## «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 посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

*Редакційна колегія*

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.







## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The 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