

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

6 (128) 2011



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

**В. М. ЗАПОРОЖАН**

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), М. С. Регеда (Львів), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (128) 2011

**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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**Т. М. Ананьєва**  
**А. А. Гречанова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Титова**  
**О. М. Фащевська**  
**К. М. Цвігун**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**А. В. Попов**  
**О. А. Шамшуріна**

Фото на обкладинці —  
**В. М. Попов**

*На фото:*  
Узбережжя

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.  
Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 15.12.2011.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1547.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

ВПЛИВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ  
НА ЛАТЕНТНИЙ ПЕРІОД ЗБУДЖЕННЯ  
СКЕЛЕТНОГО М'ЯЗА БІЛИХ ЩУРІВ  
Т. І. Станішевська, В. І. Соболев ..... 4



### Фармакологія і фармація

ПРОТЕКТИВНА ДІЯ ПРИРОДНИХ І СИНТЕТИЧНИХ  
АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ  
ПОХІДНИМИ ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ  
В. М. Бобирьов, Я. А. Тарасенко,  
Г. Ю. Островська, М. М. Рябушко ..... 7

РОЗЧИННІСТЬ У ВОДІ «ОНІЄВИХ» ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТІВ  
З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ КАТІОНАМИ — ПОТЕНЦІЙНИХ  
АНТИКАРІЄСНИХ І БІОЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ  
В. О. Гельмбольдт, Л. В. Короєва ..... 11

КАРНОЗИН ЯК ПОТЕНЦІЙНА ОСНОВА  
ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
Л. М. Карпов, В. Є. Кузьмін, В. Ю. Анісімов ..... 13

ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ  
СИНБІОТИКА «БІФІ-ФОРМ»  
І МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ «ВОЗНЕСЕНСЬКА»  
А. П. Левицький, О. М. Левченко ..... 16

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ  
РЕЖИМУ ЗАСТОСУВАННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО  
НЕЙРОПРОТЕКТОРА ОК-7  
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ  
В. Д. Лук'янчук, І. О. Житіна, Д. С. Кравець,  
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко, О. Г. Песарогло ..... 19

ЕФЕКТИ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ І ФІТОПРЕПАРАТІВ  
РОЗТОРОПШІ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ  
В ТОНКУ КИШКУ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ  
О. В. Сторчило ..... 21



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2011



ЗМІНИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ТУБЕРКУЛОСТАТИКА О. Є. Ткаченко, М. О. Карацуба, Л. Б. Бондаренко .....	24
ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник, В. В. Болотов .....	28
ТКАНИННА БІОДОСТУПНІСТЬ АНТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ СПОЛУКИ АГВ-31 У МОЗОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ЇЇ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ О. О. Ярош .....	30
ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ДЕЯКИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ Т. А. Бухтіарова, Л. М. Шеремета .....	33



## Клінічна практика

ВПЛИВ КАТЕТЕРНОЇ ІЗОЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЕВИХ ВЕН У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ В. В. Ауров, Ю. І. Карпенко, В. І. Кушніренко, О. В. Горячий .....	37
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ У ДЕРМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ І. В. Ашаніна .....	40
АКТИВНІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ ТА ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА І. В. Богданова .....	42
КОРЕКЦІЯ НАДКЛАПАННОГО СТЕНОЗУ АОРТИ, УСКЛАДНЕНОГО ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ, В УМОВАХ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ І ЗУПИНКИ КРОВООБІГУ Р. Й. Лекан, О. О. Лосєв, В. І. Босенко, В. П. Бузовський, О. В. Беляков, О. В. Рудомьоткін, К. О. Лосєва, О. В. Глянцев, А. В. Попсуйко, І. Є. Буряченко, І. Р. Лекан .....	45
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ УРОХОЛУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ О. В. Пішак, Г. І. Арич, К. О. Бобкович .....	47
МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СУЧАСНИХ МЕТОДИК ДОППЛЕРІВСЬКОГО КАРТУВАННЯ В ОЦІНЦІ ВІДПОВІДІ ПУХЛИНИ НА ПОЄДНАНУ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ Н. В. Тюєва, О. В. Сафронова .....	50
ОЦІНКА ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ <i>PON1</i> І <i>FTO</i> У ДІТЕЙ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ В. І. Величко .....	53
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ДЕКОМПРЕСИВНОЇ КРАНІЕКТОМІЇ, ПРОВЕДЕНОЇ ДОРОСЛИМ ПАЦІЄНТАМ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ А. Г. Сірко .....	58
ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «КОРЕНЬ ЗУБА-ЦЕМЕНТ-ВКЛАДКА» ПРИ РАЗРАБОТКЕ РАЗБОРНЫХ КУЛЬТЕВЫХ КОНСТРУКЦИЙ В. А. Лабунец, Ю. Л. Чулак-Колотилина .....	61



## Професійна патологія

ПРОФЕСІЙНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ХВОРОБИ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ І ПЕРИФЕРІЙНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРАЦІВНИКІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ: РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ РІВНІВ І СТРУКТУРИ У 2005–2009 рр. В. І. Чернюк, О. О. Абрагамович, В. В. Мазур .....	66
---	----





ВАЛЕНТИН ІОСИФОВИЧ КРЕСЮН К 70-летию со дня рождения .....	70
---	----



К 250-ЛЕТИЮ ОПИСАНИЯ ПЕРКУССИИ ЛЕОПОЛЬДОМ АУЭНБРУГГЕРОМ К. К. Васильев, В. А. Штанько .....	75
--	----



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	85
--	----

## УВАГА!

Починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 2 від 18.10.2011 р.





УДК 612-44+612.741

Т. І. Станішевська, В. І. Соболев

## ВПЛИВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ НА ЛАТЕНТНИЙ ПЕРІОД ЗБУДЖЕННЯ СКЕЛЕТНОГО М'ЯЗА БІЛИХ ЩУРІВ

Донецький національний університет

### Вступ

Однією з важливих проблем патофізіології є стан нервово-м'язової системи за тиреоїдної патології [1–4]. У багатьох публікаціях наводяться факти змін практично усіх ланок нервово-м'язового апарату за стану гіпертиреозу [3; 5–7]. Однак попри низку досягнень у вивченні патофізіологічних механізмів дії тиреоїдних гормонів на м'яз, залишається недостатньо дослідженим питання про стан збудливості різних ланок власне нервово-м'язового апарату при порушенні тиреоїдного статусу.

**Мета** дослідження — виміряти в умовах *in situ* латентний період генерації «М-відповіді» та її амплітудну складову у великогомілкового м'яза білих щурів за експериментального гіпо- і гіпертиреозу.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти були виконані на трьох групах білих щурів-самців масою ( $287,0 \pm 1,5$ ) г. У тварин першої групи ( $n=20$ ) викликали експериментальний гіпертиреоз шляхом підшкірного введення трийодтироніну в дозі 15 мкг/кг протягом 4 днів. Щури другої групи ( $n=20$ ) були тиреоїдектомованими. Третя група тварин

( $n=20$ ) — контрольна. У всіх тварин в умовах *in situ* вимірювали тривалість латентного періоду збудження переднього великогомілкового м'яза, після чого тварину забивали і в плазмі крові визначали концентрацію вільної форми трийодтироніну. Концентрацію гормону вивчали за допомогою методу імуоферментного аналізу з використанням системи фірми "ThermoLabsystems" і стандартного набору

реагентів ТироїдІФА-трийодтиронін вільний (Росія).

У наркотизованої тварини (тіопентал в дозі 75 мг/кг) препарували малоомілковий нерв. Потім у передній великогомілковий м'яз вводили два металеві голчасті сталеві електроди. Це дозволило реєструвати викликану «М-відповідь» (рис. 1) під час подразнення нерва поодинокими електричними стимулами. Тривалість імпульсів становила 0,15 мс,

Амплітуда, мВ

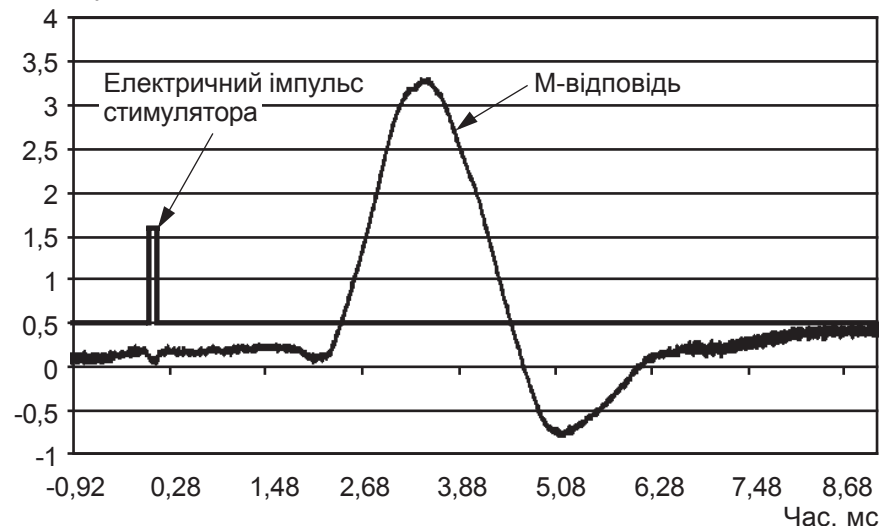


Рис. 1. Визначення часу латентного періоду збудження великогомілкового м'яза білого щура контрольної групи. Наведено запис «М-відповіді» на поодинокий імпульс стимулятора; обчислений латентний період дорівнює 2,34 мс; крива побудована на основі 2500 точок цифрованого сигналу з квантуванням 4 мкс імпортованого до програми Excel; «М-потенціал» реєструвався за допомогою біполярних голчастих електродів; на осі Y — амплітуда «М-відповіді»



**Концентрація циркулюючого вільного трийодтироніну і величина латентного періоду збудження скелетного м'яза у щурів з різним тиреоїдним статусом, n=20**

Група	Концентрація вільного трийодтироніну, пмоль/л	Латентний період збудження м'яза, мс	Амплітуда «М-відповіді», мВ
Гіпертиреоз	11,46±0,27 +156 % P<0,001	2,120±0,072 -26 % P<0,01	3,66±0,13 +23 % P<0,05
Атиреоз	0,31±0,08 -93 % P<0,001	3,470±0,083 +21 % P<0,01	2,41±0,09 -19 % P<0,01
Контроль	4,46±0,17	2,860±0,064	2,98±0,11

частота — 4 Гц, амплітуда імпульсів електростимулятора обиралася надпороговою (300 мВ). Для подразнення нерва використовували електростимулятор, сконструйований на основі функціонального генератора ICL8038CCPD, схеми оптогальванічної розв'язки і підсилювача струму. Для підсилення біопотенціалів м'яза застосовували диференційний підсилювач з режекторним гіраторним фільтром (50 Гц), цифровий дивайс (цифровий осцилограф TDS2004C з пам'яттю) і комп'ютер.

Цифрові дані обробляли за допомогою стандартних методів варіаційної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вимірювання рівня циркулюючого вільного трийодтироніну показали, що його середня концентрація становила (4,460±0,172) пмоль/л, що відповідає нормі, встановленій для людини (3,95–6,80 пмоль/л).

За експериментального гіпертиреозу рівень ТЗвільн. був значно вищим і дорівнював (11,46±0,27) пмоль/л, тобто на 156 % більше, а у тварин тиреоїдектомованої групи, навпаки, — на 93 % нижчий, ніж у контролі. Величина ректальної температури (у контролі (37,8±0,1) °С) також свідчила, з одного боку, про розвиток стану гіпертиреозу ((38,50±0,01) °С), а з другого — про формування виразного гіпотиреозу ((36,70±0,01) °С). Швидкість споживання кисню (електронний газоаналізатор "Radiometer") у контрольній групі тварин становила (23,70±0,23) мл/(кг·хв), а у тварин гіпер- і гіпотиреоїдної групи відповідно (28,70±0,56) мл/(кг·хв), що на 21 % більше (p<0,05) і (19,30±0,17) мл/(кг·хв), що на 18 % менше (p<0,05).

На наступному етапі аналізу отриманих даних викликають інтерес результати визначення параметрів «М-відпові-

ді» (табл. 1). Перш за все, звертає на себе увагу істотна зміна часу латентного періоду «М-відповіді». У щурів гіпертиреїдної групи він був на 26 % коротшим, ніж у тварин контрольної групи. Експериментальний гіпотиреоз, навпаки, сприяв подовженню латентного періоду збудження скелетного м'яза (+ 21 %).

Певні зміни спостерігалися і з боку максимальної амплітуди «М-відповіді». Так, у тварин контрольної групи вона становила (2,98±0,11) мВ, тимчасом як у щурів з експериментальним гіпертиреозом амплітуда «М-відповіді» збільшувалася на 23 %.

Видалення щитоподібної залози (тиреоїдектомована група) спричинило зворотний ефект — деяке зниження амплітуди «М-відповіді» (на 19 %).

Пояснити цей факт, на нашу думку, можна різним рівнем циркулюючого ТЗвільн., який і є, з одного боку, модулятором провідності нервово-м'язового синапсу (позначається на латентному періоді збудження м'язового волокна), а з другого — модулятором скорочувальної функції м'язового волокна (позначається на латентному періоді скорочення м'яза). Експериментально доведено, що гормони щитоподібної залози здатні впливати на щільність і мобільні характеристики Na<sup>+</sup>-каналів, а також активність Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази

плазматичної мембрани, міозинової АТФази скоротливого апарату, ступінь спорідненості актинових ниток до іонів Ca<sup>2+</sup>, щільність і функціональний стан Ca<sup>2+</sup>-каналів мембрани саркоплазматичного ретикулума і активність його Ca<sup>2+</sup>-помпи [6; 8], швидкість ізометричного скорочення м'яза [7] та ін. Встановлено, що при експериментальному гіпертиреозі спостерігається укорочення тривалості моносинаптичної відповіді, латентного періоду потенціалу дії та збільшення його амплітуди при непрямому подразненні м'яза [3; 5].

Отже, результати експериментів, проведених в умовах *in situ*, свідчать, що латентний період збудження м'язових волокон і амплітудна складова «М-відповіді» знаходяться під жорстким контролем тиреоїдних гормонів.

**Перспективи подальших досліджень.** Буде продовжено вивчення головних параметрів «М-відповіді» м'яза за тиреоїдного статусу, зокрема тиреотоксикозу різного ступеня виразності.

### Висновки

1. За експериментального гіпертиреозу легкого ступеня виразності в умовах *in situ* при непрямому електричному подразненні скорочується (- 26 %) латентний період збудження великогомілкового м'яза білих



щурів при збільшенні (+ 23 %) максимальної амплітуди «М-відповіді».

2. Експериментальний гіпотиреоз супроводжується подовженням латентного періоду збудження великогомілкового м'яза білих щурів (+ 21 %) при непрямому подразненні та зниженням (- 19 %) абсолютної величини «М-відповіді».

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Yen P. M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action / P. M. Yen // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81, N 3. – P. 1097–1142.

2. Ruitter C. J. The force-velocity relationship of human adductor pollicis muscle during stretch and the ef-

fects of fatigue / C. J. Ruitter, W. J. Did-den, D. A. Jones // *The Journal of Physiology.* – 2000. – Vol. 526, August 1. – P. 671–681.

3. Неруш П. О. Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу / П. О. Неруш, Є. А. Макий, О. Г. Родинський // *Фізіологічний журнал.* – 2001. – № 5. – С. 12–17.

4. Соболев В. І. Вплив експериментального атиреозу на енергетику ізометричного скорочення м'яза білого щура (дослідження *in situ*) / В. І. Соболев, Т. В. Москалець // *Фізіологічний журнал.* – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 86–90.

5. Исследование вегетативных и двигательных функций в условиях моделирования с помощью L-тироксина тиреотоксикоза / П. А. Неруш, Е. А. Макий, А. Г. Родинский [и др.]

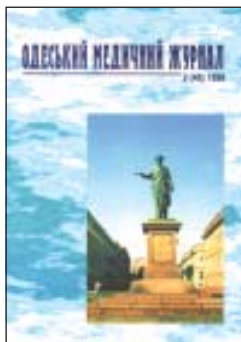
// *Архив клинической и экспериментальной медицины.* – 2000. – Т. 9, № 1. – С. 138–139.

6. Everts M. E. Effects of thyroid hormone on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> transport in resting and stimulated rat skeletal muscle / M. E. Everts, T. Clausen // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255, N 5. – P. 604–612.

7. Труш В. В. Изменение силовых характеристик скелетной мышцы белых крыс в процессе углубления экспериментального гипертиреоза / В. В. Труш, В. И. Соболев // *Архив клинической и экспериментальной медицины.* – 2003. – Т. 12, № 2. – С. 144–150.

8. L-thyroxine activates the intracellular Ca<sup>2+</sup> release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum / T. J. Connelly, R. Hayek, M. Sukhareva [et al.] // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1994. – Vol. 32, N 3. – P. 441–448.

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті  
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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







УДК 615.916'13-092.9:577.127

В. М. Бобирьов, Я. А. Тарасенко, Г. Ю. Островська, М. М. Рябушко

## ПРОТЕКТИВНА ДІЯ ПРИРОДНИХ І СИНТЕТИЧНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПОХІДНИМИ ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Масштаби сучасного виробництва хімічних речовин сьогодні перевершують потенціал біосферної екосистеми і створюють реальну загрозу для здоров'я населення. До небезпечних хімічних сполук довікільля належать пестициди, важкі метали, продукти згорання палива, промислові отрути, нафтопродукти та ін. [4; 11]. Пестициди — єдині небезпечні речовини, які свідомо вносяться людиною до навколишнього середовища [5; 10]. Дослідження показали важливу роль процесів вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів у патогенезі гострої та хронічної інтоксикації пестицидами, зокрема похідними феноксикислот [12; 14; 22]. Для профілактики та лікування можливих небажаних ефектів негативно впливу пестицидів на організм людини найбільш оптимальним є застосування засобів, які здатні гальмувати процес пероксидації ліпідів — препаратів з антиоксидантною дією.

**Мета** даної роботи — дослідження ефективності застосування синтетичного препарату-антиоксиданта (АО) мексидолу та комбінації природ-

них АО при хронічному надходженні пестициду — аміної солі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-ДА).

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 4 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–200 г. Усі дослідження на щурах проводилися під наглядом комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава (протокол № 74 від 15.09.09 р.). Інтактну групу утворили 20 щурів, яких протягом експерименту утримували в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група). До 2, 3 та 4-ї груп включали по 17 щурів-самців, яким протягом 30 дб вводили внутрішньошлунково 2,4-ДА в дозі 120 мг/кг. Тварини 3-ї групи додатково отримували синтетичний АО мексидол у дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково, 4-ї — комбінацію природних АО:  $\alpha$ -токоферолу ацетат (0,01 г/кг); аскорбінова кислота (0,02 г/кг) і кверцетин (0,02 г/кг) також внутрішньошлунково.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом

(50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводилася оцінка загальносоматичних показників — маси, стану шерсті, рухливості та дослідження біохімічних даних. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували фізико-хімічні властивості еритроцитів при інкубації в фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Рожеве забарвлення, яке реєструється, зумовлене гемоглобіном еритроцитів внаслідок перекисного окиснення фосфоліпідів мембран, що дозволяє судити про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними АО [15]. Рівень ВРПО ліпідів оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів [7]. Принцип методу базується на їх властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовому відрізку спектра. У тканинах печінки досліджували рівень продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [2]. Принцип базується на здатності малонового діальдегіду реагувати із ТБК з утворенням триметинового комплексу, що має рожеве забарвлення, інтенсивність яко-



го пропорційна концентрації ТБК-реактивів. У тканинах печінки визначали рівень аскорбінової кислоти. Принцип методу І. М. Трахтенберга [13] базується на екстракції дигідроаскорбінової кислоти (ДАК) і аскорбінової кислоти (АК) за допомогою трихлороцтової кислоти, окисненні АК до ДАК за участі 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію, визначення суми (АК + ДАК) і ДАК. Рівень АК визначають за різницею (АК + ДАК) - ДАК. При реакції з динітрофенілгідразином ДАК утворює забарвлений продукт.

Рівень відновленого глутатіону у тканинах печінки визначали за методикою G. L. Elman [18]. Відновлений глутатіон взаємодіє з 5,5'-дитіо-біс-(2-нітробензойною) кислотою, утворюючи кінцевий продукт і тіонітрофенольний аніон, який має коефіцієнт молярної екстинкції при довжині хвилі 412 нм 11 400 л/(моль·см), а кількість його молів відповідає числу молів сульфгідрильних груп, які прореагували. Розрахунок проводили за стандартним графіком.

У тканині печінки оцінювали активність глутатіонзалежних ферментів — глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ). Активність ГП визначали за нагромадженням окисненого глутатіону за методикою С. Н. Власової і співавт. [1]. До складу реакційної суміші входили фосфатний буфер (рН 7,4), азид Na, 6 мМ ЕДТА, 2,5 мМ глутатіон відновлений, 1,8 мМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакцію запускали додаванням перекису водню, зупиняли — 10 % розчином ТХУ. Екстинкцію окисненого глутатіону визначали при довжині хвилі 260 нм.

Активність ГР визначали за методикою R. E. Pinto [20] у реакційній суміші, яка містить фосфатний буфер (рН 8,0), 1 мМ ЕДТА, 7,5 мМ окиснений глутатіон, 1,2 мМ НАДФ · Н. Рівень активності визначали

за зменшенням НАДФ · Н при 37 °С протягом 10 хв при довжині хвилі 340 нм.

Активність ГТ за методом W. H. Habig [19] визначали у суміші 0,1 М фосфатного буфера (рН 6,5); 10 мМ відновленого глутатіону; 0,1 М 1-СІ-динітробензолу. Активність ферменту вивчали протягом 3 хв при довжині хвилі 346 нм.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час експерименту введення 2,4-ДА спричинило загибель однієї тварини; маса тварин вірогідно не змінилася: до експерименту вона дорівнювала (190,0±5,1) г, наприкінці — (188,4±4,6) г (р<0,5). У тварин 2-ї групи спостерігалось значне випадіння шерсті, зниження рухливої активності, апетиту, підвищення агресивності.

При вивченні біохімічних показників крові вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові тварин 2-ї групи дорівнював (12,1±2,3) ммоль/л, тимчасом як у інтактних — (3,9±0,9) ммоль/л; спостерігається вірогідне зростання порівняно з показниками інтактних тварин (р<sub>1-2</sub><0,002). Визначено вірогідне підвищення рівня ТБК-реактивів порівняно з показниками інтактних тварин: у тканинах печінки щурів 2-ї групи він дорівнює (130,08±11,80) нмоль/г, 1-ї групи — (79,5±5,7) нмоль/г (р<sub>1-2</sub><0,002).

На тлі зростання рівня ВРПО ліпідів спостерігалось зменшення антиоксидантної забезпеченості. При дослідженні показника СГЕ виявлено його прогресивне зростання у щурів 2-ї групи до (27,3±3,7) % порівняно з показниками інтактних тварин — (7,2±1,9) % (р<sub>1-2</sub><0,001), що свідчить про зниження забезпеченості мембран еритроцитів гідрофобними АО. Антиоксидантна забезпеченість тканини печінки

вірогідно знижується — вміст АК у печінці тварин 2-ї групи дорівнює (186,0±5,7) мг/кг, що менше у 1,4 разу порівняно з показниками інтактних тварин — (262,0±7,6) мг/кг (р<sub>1-2</sub><0,001). Також вірогідно знижується рівень відновленого глутатіону у тканинах печінки до (4,20±0,28) мкмоль/г порівняно з показниками інтактних тварин — (5,45±0,30) мкмоль/л (р<sub>1-2</sub><0,01).

Аналіз активності глутатіонзалежних ферментів свідчить про вірогідне зниження ГР порівняно з показниками інтактних тварин (р<sub>1-2</sub><0,02); активність ГП вірогідно вища за рівень у інтактних тварин (р<sub>1-2</sub><0,002), а активність ГТ у тканинах печінки не зазнала вірогідних змін порівняно з показниками інтактною групи (табл. 1).

Тварини 3-ї групи на тлі хронічного надходження токсиканта отримували мексидол протягом 30 діб. У цілому тварини добре переносили препарат, маса тварин суттєво не змінилася (середня маса до експерименту — (185,4±1,9) г, наприкінці досліду — (188,2±2,1) г).

При дослідженні процесів ВРПО ліпідів у тварин на тлі 30-денного введення мексидолу виявлено вірогідне зниження рівня дієнових кон'югатів під впливом мексидолу до (6,04±1,90) ммоль/л (р<sub>2-3</sub><0,01) порівняно з показниками тварин контрольної групи ((12,1±2,3) ммоль/л).

Також вірогідно знизився рівень ТБК-реактивів порівняно з показниками тварин контрольної групи у тканинах печінки — (97,5±4,5) нмоль/г, у тварин 2-ї групи — (130,08±11,80) нмоль/г (р<sub>2-3</sub><0,05). При дослідженні рівня забезпеченості еритроцитарних мембран гідрофобними АО спостерігається вірогідне зниження рівня СГЕ у тварин 3-ї групи — (9,7±2,2) % порівняно з показниками тварин контрольної групи — (27,3±3,7) % (р<sub>2-3</sub><0,002); також під дією мексидолу спо-



**Активність глутатіонзалежних ферментів  
у тканинах печінки щурів**

Біохімічні показники	ГР, мкмоль/(хв·г)	ГП, ммоль/(хв·г)	ГТ, мкмоль/(хв·г)
Інтактні (1-ша група)	39,35±2,20	13,21±1,47	201,14±12,87
Введення 2,4-ДА (2-га група)	33,81±2,70 $p_{1-2}<0,02$	24,6±2,3 $P_{1-2}<0,001$	204,1±11,8 $p_{1-2}<0,2$
Введення 2,4-ДА + мексидол (3-тя група)	37,7±2,4 $p_{1-3}<0,5$ $p_{2-3}<0,05$	17,4±2,1 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$	203,9±9,5 $p_{1-3}<0,25$ $p_{2-3}<0,5$
Введення 2,4-ДА + комбінація АО (4-та група)	41,2±2,8 $p_{1-4}<0,5$ $p_{2-4}<0,05$	14,2±1,7 $p_{1-4}<0,5$ $p_{2-4}<0,01$	181,5±6,7 $p_{1-4}<0,5$ $p_{2-4}<0,1$

стерігається гальмування зменшення вмісту АК у тканинах печінки: у тварин контрольної групи — (186,0±5,7) мг/кг, при введенні препарату — (230,8±2,8) мг/кг ( $p_{2-3}<0,001$ ), але її вміст вірогідно нижчий, ніж у тварин інтактної групи — (262,0±7,6) мг/кг ( $p_{1-3}<0,01$ ). Рівень відновленого глутатіону у тканинах печінки становить (5,15±0,40) мкмоль/г, що наближається до показників щурів інтактної групи — (5,56±0,30) мкмоль/г ( $p_{1-3}<0,1$ ) і вірогідно вищий за показники у тварин контрольної групи ( $p_{2-3}<0,05$ ). Дослідження активності глутатіонзалежних ферментів крові щурів 3-ї групи показало, що рівень ГТ не зазнав вірогідних змін порівняно з показниками тварин контрольної групи, але спостерігаються вірогідне підвищення ГР у 1,1 разу ( $p_{2-3}<0,05$ ) та вірогідне зниження ГП у 1,4 разу ( $p_{2-3}<0,05$ ); при цьому він залишається достатньо високим порівняно з показниками тварин інтактної групи ( $p_{1-3}<0,01$ ) (див. табл. 1).

Тваринам 4-ї групи на тлі хронічного введення 2,4-ДА протягом 30 діб одночасно вводили природні АО у такій комбінації: токоферолу ацетат (0,01 г/кг маси), кислота аскорбінова (0,02 г/кг маси), кверцетин (0,02 г/кг маси). Тварини добре переносили препарати, смертності серед щурів цієї групи не спостерігалось. У тва-

рин підвищився апетит, збільшилася маса тіла (середня маса до експерименту — (170,3±3,3) г; наприкінці досліду — (193,2±3,1) г ( $p<0,002$ )). Комбіноване введення природних АО привело до вірогідного зниження рівня дієнових кон'югатів до (6,5±1,9) ммоль/л порівняно з показниками тварин контрольної групи — (12,3±1,4) ммоль/л ( $p_{2-4}<0,02$ ) та наближення до показників інтактних тварин — (3,80±0,67) ммоль/л ( $p_{1-4}<0,1$ ). При дослідженні вмісту ТБК-реактивних у тканинах печінки також спостерігається їх вірогідне зниження порівняно з показниками тварин 2-ї групи до (99,3±4,1) нмоль/г (контроль — (130,08±11,80) нмоль/г;  $p_{2-4}<0,05$ ). При дослідженні рівня забезпеченості еритроцитарних мембран гідрофобними АО виявлено вірогідне зниження рівня СГЕ порівняно з показниками тварин, які отримували 2,4-ДА протягом 30 діб — у щурів дослідної групи він дорівнює (8,45±1,87) % ( $p_{2-4}<0,001$ ), що також наближається до рівня інтактних тварин — (7,2±1,9) % ( $p_{1-4}<0,5$ ). Рівень АК у тканинах печінки тварин на тлі введення комбінації природних АО становив (221,1±2,3) мг/кг, що вірогідно перевищує показники тварин контрольної групи — (186,0±5,7) мг/кг — у 1,2 разу ( $p_{2-4}<0,001$ ), але нижче, ніж у інтактних тварин — (262,0±7,6) мг/кг ( $p_{1-4}<0,01$ ). Під впли-

вом природних АО рівень відновленого глутатіону у тканинах печінки дорівнює (5,9±0,4) мкмоль/г, що вірогідно не відрізняється від показників щурів інтактної групи — (5,56±0,30) мкмоль/г ( $p_{1-4}<0,5$ ) і вірогідно вище, ніж у тварин контрольної групи ( $p_{2-4}<0,002$ ).

Також спостерігаються зміни активності глутатіонзалежних ферментів тканин печінки: активність ГР вірогідно вища за показники 2-ї групи ( $p_{2-4}<0,05$ ), ГП — вірогідно нижча за показники контрольної групи ( $p_{2-4}<0,01$ ); обидва показники наближаються до рівня тварин інтактної групи ( $p_{1-4}<0,5$ ); при дослідженні активності ГТ вірогідних змін не виявлено (див. табл. 1).

Таким чином, у експериментальних тварин при хронічному надходженні пестициду 2,4-ДА спостерігається зростання інтенсивності ВРПО ліпідів, що може бути зумовлено активацією процесів окисного фосфорилування з подальшим порушенням енергетичного обміну та переведенням його на вільнорадикальний шлях під впливом прооксидантів, що призводить до посилення  $\beta$ -окиснення жирних кислот і підвищення ВРПО ліпідів [12]. Зрештою, це сприяло зниженню антиоксидантної забезпеченості, на що вказують підвищення рівня СГЕ, зниження вмісту АК та рівня відновленого глутатіону у тканинах печінки. Тривалий вплив токсиканта призводить до «виснаження» захисної глутатіонзалежної системи — активність ГР у печінці вірогідно знижується порівняно з показниками інтактних тварин. Враховуючи, що функція ГР у метаболізмі глутатіону пов'язана з утворенням відновленого глутатіону з його окисненої форми, пригнічення її активності призводить до зниження рівня відновленого глутатіону та посилення явищ інтоксикації. Активність інших фермен-



тів глутатіонзалежної антиоксидантної системи — ГП та ГТ — при тривалому впливі токсиканта також знижується, що, по-перше, пов'язане зі зниженням рівня відновленого глутатіону (вони є «споживачами» глутатіону), по-друге — зі зростанням рівня продуктів ВРПО (ГП є селенопротеїном, який знешкоджує  $H_2O_2$ , органічні та ліпідні пероксиди).

Введення синтетичного антиоксиданта мексидолу та природних АО —  $\alpha$ -токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти, кверцетину — у комбінації при тривалому впливі пестициду 2,4-ДА гальмує розвиток ВРПО ліпідів, підвищує антиоксидантну забезпеченість організму й активізує систему антиоксидантного захисту.

В основі антиоксидантної дії мексидолу лежить його здатність пригнічувати стадію ініціації ВРПО ліпідів, яка зумовлена утворенням активних форм кисню та появою каталітично активних іонів заліза. Також можлива пряма взаємодія з ліпофільними та водорозчинними радикалами у фосфоліпідних мембранах у точках радикалоутворення, що зменшує напруження ферментативної ланки антиоксидантного захисту та вплив на системи енергетичного забезпечення [6]. При ураженні ксенобіотиками, а саме пестицидом 2,4-ДА, препарат стимулює функції печінки та підвищує стійкість мембран до процесів ВРПО ліпідів [3; 21].

Протективні властивості комбінації природних АО зумовлені дією його компонентів [8; 9; 15–17; 19]: токоферол взаємодіє з вільними радикалами, інактивує іони заліза (ініціаторів процесів ВРПО), в його присутності активізуються ферментативні механізми антиоксидантного захисту. Крім того, на відміну від синтетичних АО, природний токоферол має більш тривалий ефект. Аскорбінова кислота гальмує реак-

ції ВРПО ліпідів і відновлює антирадикальний ланцюг системи антиоксидантного захисту — вона відновлює окиснені форми токоферолу й інших інгібіторів фенольного типу. Кверцетин утворює хелатні сполуки з іонами металів — каталізаторів пероксидації та взаємодіє з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ВРПО ліпідів. Крім того, йому притаманні протизапальний ефект, капілярно- та мембраностабілізуюча дія, антиульцерогенний, радіо- й кардіопротекторний вплив.

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням застосування препаратів АО з профілактичною метою при тривалому надходженні аміної солі 2,4-дихлорфеноксіцтової кислоти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Власова С. Н. Активність глутатинзависимих ферментів еритроцитів при хронічних захворюваннях печини у дітей / С. Н. Власова, Е. І. Шабуніна, І. А. Переслегіна // Лабораторное дело. — 1990. — № 8. — С. 19–22.
2. Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118–122.
3. Гепатотропні властивості сукцинату натрію за умов отруєння гербіцидом 2,4-Д / Н. О. Карпезо, О. М. Гурняк, С. М. Цивінська [та ін.] // Проблеми харчування. — 2003. — № 2. — С. 21–25.
4. Гришук М. І. Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки / М. І. Гришук // Вісник проблем біології і медицини. — 2004. — Вип. 3. — С. 63–66.
5. Забруднення питної води залишками пестицидів, нормування, методи контролю, оцінка ризику / М. Г. Проданчук, О. П. Кравчук, І. В. Лельошкін [та ін.] // Проблеми харчування. — 2007. — № 2. — С. 12–21.
6. Катикова О. Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом / О. Ю. Катикова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — Т. 65, № 6. — С. 53–56.

7. Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противоатеросклеротических средств : метод. рекомендации / Сост. : О. М. Воскресенский, В. А. Дельва [и др.]. — Полтава : ПМСИ, 1982. — 26 с.

8. Мойбенко А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда / А. Мойбенко // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 5. — С. 38–47.

9. Муфазалова Н. А. Корректирующее влияние токоферола на изменения показателей защитной активности фагоцитов при воздействии гербицида 2,4-ДА / Н. А. Муфазалова, Ю. А. Медведев, Н. К. Басырова // Гигиена и санитария. — 2001. — № 6. — С. 61–63.

10. Онищенко Г. Г. Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. — 2003. — № 3. — С. 3–6.

11. Онищенко Г. Г. Профилактическая медицина и эпидемиология / Г. Г. Онищенко, В. И. Покровский. — М. : Наука, 2010. — С. 394–396.

12. Острое групповое отравление гербицидом Диканит-600 на основе 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты и меры профилактики / Г. М. Балан, С. Г. Сергеев, Т. В. Мырненко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2003. — № 3. — С. 52–58.

13. Проблемы нормы в токсикологии (современные представления и метод. подходы, основные параметры и константы) / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Онищенко. — М. : Медицина, 1991. — 208 с.

14. Ракитский В. Н. К вопросу о патогенезе воздействия фенокси-соединений на организм теплокровных / В. Н. Ракитский, Е. Г. Чхвиркия, Е. Б. Попова // Успехи современной биологии. — 2004. — Т. 124, № 5. — С. 461–467.

15. Слесарчук В. Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В. Ю. Слесарчук, В. І. Мамчур // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 4 (108). — С. 3–6.

16. Спиричев В. В. Витамин Е / В. В. Спиричев, И. И. Матиус, Л. М. Кронштейн // Экспериментальная витаминология. — Минск : Наука и техника, 1979. — С. 18–57.



17. *Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial* / S. Kinlay, J. Beltrame, H. Hikiti [et al.]. — *Lancet*. — 2002. — N 359. — P. 1108–1113.

18. *Elman G. L. Tissue sulphhydryl groups* / G. L. Elman // *Arch. Biochem.* — 1959. — N 82. — P. 70–77.

19. *Habig H. Glutathione S-transferases* / H. Habig, J. Pabst, B. Jaco-

by // *J. Biol. chemistry*. — 1974. — Vol. 249, N 22. — P. 7130–7139.

20. *Pinto R. E. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates* / R. E. Pinto, V. Bartley // *Biochem. J.* — 1969. — Vol. 112. — P. 109–115.

21. *Perevozkina M. G. Synergism of sulfur-containing phenol (SO-4) with mexidol, A-tocopherol and phospholipids* / M. G. Perevozkina // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2006. — Vol. 40, N 8. — P. 441–447.

22. *Watt B. E. Chlorophenozyl herbicides — mechanisms of toxicity* / B. E. Watt, S. M. Bradberry, J. A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1999. — Vol. 37, N 3. — P. 357–358.

УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup>, Л. В. Короева<sup>2</sup>

## РОЗЧИННІСТЬ У ВОДІ «ОНІЄВИХ» ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ КАТІОНАМИ — ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКАРІЄСНИХ І БІОЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ

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

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут захисту  
навколишнього середовища й людини МОН і НАН України, Одеса

### Вступ

«Онієві» гексафторосилкати  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ , звичайно синтезовані шляхом взаємодії органічних основ L із кремнефтороводневою кислотою (КФК), мають різноманітні сфери практичного застосування, у тому числі як антикарієсні добавки у складі засобів гігієни порожнини рота і біоцидних препаратів — гербіцидів, фунгіцидів, антимікотиків [1]. До останніх, зокрема, належить гексафторосилкат 8-оксихінолінія, представлений на фармацевтичному ринку препаратом “Antimicoticum” (виробник — фірма “Pharma Stulln Gmb”, Німеччина). Однією з найважливіших характеристик лікарських препаратів є їхня розчинність у воді [2]. Як відомо, будь-яка загальна теорія розчинності хімічних сполук досі не створена, і на практиці для передбачення розчинності лікарських препаратів звичайно використовують розрахункові методи [3; 4]. У свою чергу, оцінка розчинності може бути здійснена за допомогою

різних емпіричних закономірностей, що пов'язують значення розчинності з будовою та фізико-хімічними характеристиками речовин (молекулярною масою, гідрофільно-ліпофільним балансом, числом Н-донорів/Н-акцепторів та ін.) [5]. Було показано [6–8], що розчинність гексафторосилкатів з гетероциклічними «онієвими» катіонами корелює з характеристиками міжіонних Н-зв'язків у структурах відповідних солей.

**Метою** даної роботи є вивчення розчинності у воді деяких гексафторосилкатів з гетероциклічними катіонами ароматичного характеру, структурно близькими до вивчених раніше [6–8], а також спроба порівняльного аналізу отриманих даних щодо розчинності в контексті особливостей будови зазначених «онієвих» сполук.

### Матеріали та методи дослідження

«Онієві» гексафторосилкати отримували шляхом взаємодії метанольного розчину L

(L = 2,6-диметилпіридин, 2,6-діоксиметилпіридин, 2-бром-6-метилпіридин, бензімідазол (БІА), 2-амінобензімідазол (АБІА), 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазол (АМТД), 2,2', 4,4'-дипіридил (2,2', 4,4'-Dipy відповідно)) з 45%-м розчином КФК (мольне співвідношення L : КФК = 1:3). Подальше мимовільне випаровування реакційних розчинів при кімнатній температурі приводило до кристалізації безбарвних продуктів взаємодії, що мають, судячи з даних елементного аналізу, склад  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ , за винятком сполук 2-бром-6-метилпіридину та 2,2', 4,4'-Dipy складу  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  і  $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$  відповідно. Спроба здійснити реакцію КФК із 2-хлорпіридином — найбільш низькоосновним ( $\text{p}K_a = 0,61$ ) у ряді вивчених гетероциклів — не привела до виділення гексафторосилкату. Ізотермічні умови експериментів з визначення розчинності «онієвих» гексафторосилкатів у воді ( $t = (25,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ ) забезпечували за допомогою ультратермостата U15. Для контролю розчин-



ності використали результати аналізу на азот за К'ельдалем насичених розчинів солей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як ми вже відзначали, в [6–8] була продемонстрована антибатна кореляція між величинами розчинності гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами та значеннями параметра  $h$ :

$$h = n/d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$$

де  $n$  — число коротких міжіонних контактів ( $D\cdots A \leq 3,2 \text{ \AA}$ );  $d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$  — середня відстань донор-акцептор у структурі комплексу.

Значення  $h$ , що відображають ступінь міжіонних Н-взаємодій в «онієвих» солях, розраховуються з даних рентгеноструктурного аналізу (РСА). Очевидно, що за відсутності структурних даних у першому наближенні оцінити взаємозв'язок між ефектами міжіонних Н-зв'язків і розчинністю «онієвих» гексафторосилікатів можна, використовуючи число потенційних Н-донорів ( $N_H$ ) у складі катіонів. Це впливає із численних даних РСА ([6–8] і цитовані в них джерела), що вказують на участь у Н-зв'язуванні, як правило, усіх або більшості з можливих Н-донорних центрів катіона. Тим же часом число потенційних Н-акцепторів у солях  $(LH)_2SiF_6$  (атомів фтору в аніоні  $SiF_6^{2-}$ ) є постійною величиною, яку можна не брати до уваги. Використання чисел  $N_H$  як міри ефекту Н-зв'язування — досить грубе наближення, тому що, на відміну від параметра  $h$ , при цьому не враховуються міцнісні характеристики Н-зв'язків. На нашу думку, таке врахування опосередковано може бути зроблено у формі параметра  $h'$ :

$$h' = N_H/pK_a L,$$

де  $pK_a L$  — константа основності ліганду  $L$  у складі від-

повідного «онієвого» катіона.

Відзначимо, що параметр  $h'$  деякою мірою зберігає зміст  $h$ : значення  $n$  (число Н-зв'язків) і  $N_H$  змінюються симбатно, як і  $d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$  і  $pK_a L$  (ріст  $pK_a L$  супроводжується зменшенням Н-донорної здатності катіонів і, як наслідок, збільшенням відстаней  $D\cdots A$ ).

У табл. 1 наведені певні значення розчинності ( $C$ , мол. %) «онієвих» гексафторосилікатів з N-вмісними шести- і п'ятичленними гетероциклічними катіонами, визначені в даній роботі та запозичені з публікацій [6–8], а також величини  $N_H$ ,  $h$  і  $h'$ . При виборі числа  $N_H$  для сполуки  $[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  приймали, що гідратна молекула води може бути потенційним донором двох Н-зв'язків.

Із даних табл. 1 випливає, що, по-перше, у цілому спостерігається очікувана симбатна

кореляція між величинами  $h$  і  $h'$ . По-друге, збільшення  $h'$  супроводжується прогнозованою тенденцією до зменшення значень розчинності відповідних гексафторосилікатів (рис. 1), що, однак, має винятки. Зокрема, у спостережувану кореляцію не укладається аномально низька розчинність соли  $[4,4'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$  (0,36 мол. %) у порівнянні з відповідним значенням для комплексу ізомерного катіона  $[2,2'\text{-Dipy}_2]_2\text{SiF}_6$  (10,58 мол. %), що може бути пов'язане з неврахованими у використуваному підході структурними факторами. Помітне зменшення розчинності при переході від  $[(\text{CH}_3)_n\text{C}_5\text{H}_{5-n}\text{NH}]_2\text{SiF}_6$  ( $n = 0\text{--}2$ ) до гідрату  $[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  узгоджується з відзначеним раніше [9] на прикладі гексафторосилікатів ариламонію ефектом зменшення гідрофільності гідратних форм «онієвих» солей: останнє зумов-

Таблиця 1

Розчинність гексафторосилікатів гетероциклічних катіонів у воді та значення  $N_H$ ,  $h$  і  $h'$

Сполука	C, мол. %, 25 °C	$N_H$	$h$	$h'$	Джерело літератури
$[\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	19,60	2	—	0,38	[5]
$[2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	11,60	2	0,71	0,34	[5]
$[2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	9,90	2	0,72	0,30	
$[2,2'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$	10,58	2	—	0,45	
$[4,4'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$	0,36	2	—	0,42	
$[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,01	4	—	—*	
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	2,52	4	—	0,84	
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	5,33	4	0,76	0,75	[5]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	3,33	4	1,09	0,82	[5]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,80	4	1,08	0,83	[5]
$[\text{БІАН}]_2\text{SiF}_6$	1,53	4	—	0,74	
$[2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	5,60	6	1,38	0,88	[5]
$[3\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1,86	6	—	0,99	[5]
$[2\text{-C}_2\text{H}_5\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,10	6	—	1,34	[6]
$[2,5\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,07	6	—	2,82	
$[2,6\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,02	6	—	2,41	[6]
$[\text{АБІАН}]_2\text{SiF}_6$	0,23	8	—	1,11	
$[\text{АМТД}]_2\text{SiF}_6$	0,01	8	—	1,15	
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,06	10	2,35	1,54	[5]
$[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]_2\text{SiF}_6$	0,28	12	1,78	2,71	[7]

Примітка.  $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]^+$  — 3,5-діаміно-1,2,4-триазолій-катіон; \* —  $pK_a$  для  $2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$  не визначена.



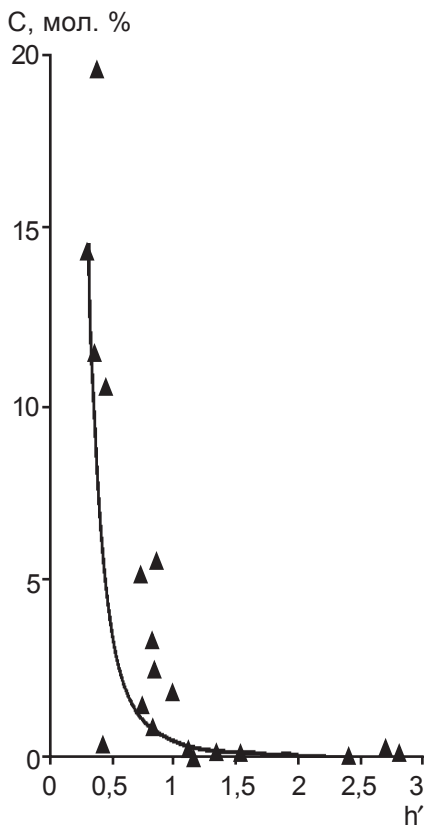


Рис. 1. Взаємозв'язок значень розчинності  $C$  та параметра  $h'$

лено включенням молекул води як Н-донорів/Н-акцепторів у системи Н-зв'язків, що забезпечують стабілізацію комплексів. Відзначимо також, що отримані дані щодо розчинності «онієвих» гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами  $\epsilon$ , з деякими засте-

реженнями, ілюстрацією так званого «правила 5» Ліпінського [5], яке пророкує низьку розчинність і абсорбцію сполук, у структурі яких число Н-донорів  $N_H > 5$ .

Таким чином, синтезований ряд «онієвих» гексафторосилікатів з N-вмісними гетероциклічними катіонами — потенційних кандидатів у антикарієсні та біоцидні препарати, для яких визначені показники розчинності у воді. Як характеристику, що може бути використана для порівняльного аналізу розчинності у вивченому ряді сполук, запропоновано застосовувати параметр  $h'$ , який не містить експериментальних структурних даних і враховує Н-донорні властивості «онієвих» катіонів. Виявлена кореляція «будова катіона — розчинність» — це зручний інструмент для якісної оцінки та прогнозу розчинності в рядах гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экологическая фармакология и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

3. Delaney J. S. Predicting aqueous solubility from structure / J. S. Delaney // Drug. Discov. Today. — 2005. — Vol. 10. — P. 289–295.

4. Johnson S. R. Recent Progress in the Computational Prediction of Aqueous Solubility and Absorption / S. R. Johnson, W. Zheng // The AAPS Journal. — 2006. — Vol. 8. — P. E27–E40.

5. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — Vol. 46. — P. 3–26.

6. Hexafluorosilicates of bis(amino-pyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

7. Гельмбольдт В. О. Перспективы создания фармацевтических препаратов на основе соединений кремнефтороводородной кислоты: взаимосвязь строения и растворимости / В. О. Гельмбольдт // Одесский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 10–12.

8. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik, V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin // J. Fluorine Chem. — 2011. — V. 132, N 2. — P. 138–142.

9. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей и растворимость «ониевых» гексафторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2012 (в печати).

УДК 577.13:122.5

Л. М. Карпов<sup>1</sup>, В. Є. Кузьмін<sup>2</sup>, В. Ю. Анісімов<sup>3</sup>

## КАРНОЗИН ЯК ПОТЕНЦІЙНА ОСНОВА ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса,

<sup>3</sup>Одеський національний медичний університет

Відкриття й встановлення структури L-карнозину ( $\beta$ -аланіл-L-гістидин) Гулевичем і вивчення його біологічної функції показали, що карнозин і споріднені до нього гістидинвмісні дипептиди — природні гідро-

фільні антиоксиданти, які захищають легкозбудливі тканини людини й тварин від окисного стресу [1]. Зокрема, карнозин здатний нейтралізувати токсичну дію важких металів, значно знижувати надлишко-

вий рівень активних форм кисню, зв'язувати протони і тим самим запобігати окисному стресу або зменшувати його наслідки [2]. Крім того, ці дипептиди можуть бути нейротрансмітерами, модуляторами-



ми ферментативної активності й інгібіторами неферментативного глікозилювання білків [3]. На підставі цих даних карнозин запропоновано для лікування нейродегенеративних розладів [4; 5] і як геропротектор [6; 7].

Дослідження N-ацетилкарнозину, попередника L-карнозину, демонструє, що він є ефективним не тільки у профілактиці катаракти, але й у її лікуванні [8; 9]. Зокрема, було показано, що N-ацетилкарнозин поліпшує зір і зменшує розвиток катаракти, збільшуючи пропускання світла кришталиком [10]. Поясненням одного з механізмів антикатарактальної дії карнозину може служити те, що карнозин при фізіологічній концентрації помітно зменшує швидкість укорочування теломер у епітеліальних клітинах кришталика під дією окисного стресу, індукованого гідроперексидами фосфоліпідів [3].

Крім антиоксидантних властивостей, гістидинвмісні дипептиди мають низку інших особливостей. Зокрема, було встановлено, що біомолекули та молекулярні комплекси, такі як мембрани й білки, можуть бути стабілізовані в присутності гістидинвмісних дипептидів (L-карнозин, карцінін, N-ацетилкарнозин) у межах нормальних фізіологічних концентрацій в різних тканинах і органах. Були встановлені плейотропні функції L-карнозину й карцініну, що діють як інгібітори неферментативного глікозилювання білків (у тому числі молекулярних шаперонів) і підтримують біосинтез білків, що беруть участь у формуванні кінцевих продуктів глікування в шкірі [11]. Також встановлено, що карнозин захищає від окисного стресу  $\alpha$ -кристалін [12]. Ці дані послужили основою для створення косметичних засобів на основі  $\alpha$ -кристаліну та гістидинвмісних дипептидів [13].

На додаток до демонстрації ефектів карнозину цікавим є те, що L-карнозин вступає в реакцію із фруктозо-6-фосфатом і рибозою, що створює потенційну можливість для L-кар-

нозину відігравати роль нетоксичного модулятора діабетичних ускладнень [12].

Карнозин багато років розглядається як потенційний лікарський засіб, але практичне використання його відбувається з великою затримкою. Про потенційну можливість використання карнозину як лікарського засобу свідчать безліч відповідних патентів, в основному, японських авторів. Найбільшим успіхом на комерційному ринку користується японська фірма "Natarai Chemicals" з розробками низки лікарських препаратів на основі синтетичного карнозину в комплексі з іонами цинку ("Polapreznik", "Promac", "Zn-103") [1].

Цікавим новим напрямком у фармакології карнозину є використання його в комбінації з іншими лікарськими засобами. Наприклад, лікарська суміш із карнозину та фосфоліпідів — препарат «Заксилен» застосовується для лікування ран легенів [14]. Біологічно активна добавка «Карнозин-форте» містить L-карнозин з комплексом природних ліпофільних антиоксидантів (кверцетин, ресвератрол) і коензим Q10. Харчова добавка "Creatina Complex", до складу якої входить суміш карнозину, амінокислот, карнітину й вітамінів для створення енергетичного резерву в м'язах, рекомендована для зміцнення імунної системи та запобігання надлишковому нагромадженню молочної кислоти у тканинах.

Останнім часом в Україні вченими Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького було створено нову композиційну суміш похідних  $\gamma$ -кроднолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину та суміші карбонових кислот [15] і запропоновано її для лікування інфікованих ран м'яких тканин [16; 17].

Важливим напрямком у пошуку нових лікарських засобів на основі карнозину є синтез його напівсинтетичних похідних. Так, N-ацетилкарнозин ефективний не тільки в профілактиці катаракти, але й у її лікуванні [8; 9; 18]. Два нових

похідних карнозину — (S)-тролокс-L-карнозин і (R)-тролокс-L-карнозин характеризуються більш високою антиоксидантною та мембранопротекторною активністю порівняно з карнозином, що пояснюється їхньою стійкістю до карнознази сироватки крові [19].

Оскільки процеси обміну речовин знаходяться під контролем складного метаболічного механізму, у дії якого важливу роль відіграють вітаміни, зокрема вітаміни групи B [20], тому, на наш погляд, їх сполучення з карнозином приведе до посилення лікувального ефекту останнього.

Ми вирішили здійснити пошук напівсинтетичних похідних гістидинвмісних дипептидів і пантотенової кислоти. Нами запропоновані варіанти нових молекулярних структур, наведені на рис. 1.

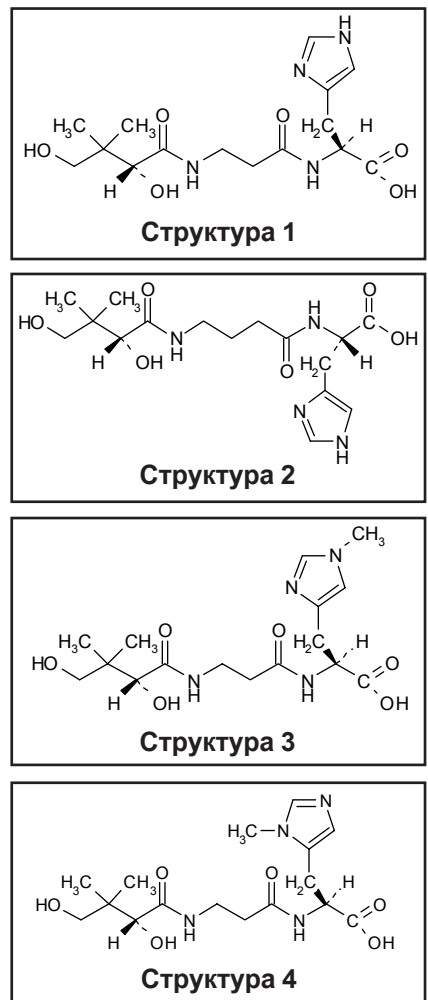


Рис. 1. Молекулярні структури похідних гістидинвмісних дипептидів і пантотенової кислоти





**Характеристики біологічної активності молекулярних структур деяких похідних гістидинвісних дипептидів і пантотенової кислоти**

Характеристика фармакологічної активності	Структура 1		Структура 2		Структура 3		Структура 4	
	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>
Метаболічна	0,941	0,004	0,932	0,005	0,932	0,005	0,941	0,004
Стимулятор росту	0,723	0,004	0,707	0,004	0,704	0,004	0,694	0,005
Інгібітор мікросомальних амінопептидаз	0,670	0,006	0,637	0,007	0,638	0,007	0,661	0,007
Антиоксична	0,624	0,010	0,639	0,009	0,640	0,009	0,631	0,010
Стимулятор загоєння ран рогівки	0,574	0,028	0,415	0,082	0,441	0,069	0,611	0,022
Вітамінна	0,535	0,006	0,524	0,006	0,524	0,006	0,529	0,006
Ноотропна	0,513	0,035	—	—	—	—	0,511	0,036
Антигіпертензивна	0,492	0,033	0,489	0,034	0,455	0,046	0,480	0,037
Агоніст гістамін H <sub>2</sub> -рецепторів	0,436	0,007	—	—	—	—	0,425	0,007
Нейротрофічний фактор	0,452	0,093	0,459	0,086	0,462	0,084	0,479	0,070

*Примітка.* P<sub>a</sub> — розрахункові оцінки ймовірностей наявності виду активності; P<sub>i</sub> — розрахункові оцінки ймовірностей відсутності виду активності; рисочка означає дуже низьку ймовірність активності.

У подальшому було проведено позаекспериментальний скринінг зазначених біологічно активних сполук (структури 1–4) із застосуванням програми PASS\* [21]. Результати розрахунків ймовірностей прояву різних видів біологічної активності зазначених молекул гістидинвісних дипептидів і пантотенової кислоти наведені у табл. 1. Отримані дані показують, що ці сполуки характеризуються істотною метаболічною активністю, можуть бути стимуляторами росту та загоєння ран рогівки. З великою ймовірністю вони можуть бути інгібіторами мікросомальних амінопептидаз, у тому числі й карнозинази, що дозволяє очікувати від них більш пролонгованої дії порівняно із самим карнозином.

Отже, запропоновані нами молекули є новими біологічно активними сполуками, в основі яких лежать речовини природного походження, що характеризуються низькою токсичністю, високим рівнем біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності.

Даним оглядом біологічної та фармакологічної ролі карно-

зину та його похідних ми намагалися в черговий раз звернути увагу вчених на його ще не до кінця розкритий і не повною мірою використаний потенціал як ефективного лікарського засобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Болдырев А. А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине / А. А. Болдырев. — М. : Изд-во МГУ, 1998. — 320 с.

2. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials / A. A. Boldyrev, S. L. Stvolinsky, T. N. Fedorova [et al.] // Rejuvenation Res. — 2010. — Vol. 13, N 2/3. — P. 156–158.

3. Babizhayev M. A. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous / M. A. Babizhayev, K. S. Vishnyakova, Y. E. Yegorov // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2011. — Vol. 25, N 2. — P. 139–162.

4. Hipkiss A. Could carnosine or related structures suppress Alzheimer's disease? / A. Hipkiss // J. Alz. Dis. — 2007. — N 11. — P. 229–240.

5. Preventive effect of L-carnosine on changes in the thermal nociceptive threshold in streptozotocin-induced diabetic mice / J. Kamei, M. Ohsawa, S. Miyata [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 14, N 1/3. — P. 83–86.

6. Boldyrev A. A. Protection of proteins from oxidative stress: a new illusion or a novel strategy? / A. A. Boldyrev // Ann. NY Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1057. — P. 193–205.

7. Effect of carnosine on age-induced changes in senescence-accelerated mice / M. O. Yuneva, E. R. Bulygina, S. C. Gallant [et al.] // J. Anti-Aging Med. — 1999. — N 2. — P. 337–342.

8. Babizhayev M. A. N-Acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophthalmic drug in treatment of human cataracts / M. A. Babizhayev, A. I. Deyev, V. N. Yermakova [et al.] // Peptides. — 2001. — Vol. 22. — P. 979–994.

9. Babizhayev M. A. Ophthalmic pharmacology of N-cetylcarnosine lubricant eye drops / M. A. Babizhayev // J. Pharmacol. Toxicol. — 2006. — N 1. — P. 201–233.

10. Babizhayev M. A. State of the art clinical efficacy and safety evaluation of N-acetylcarnosine dipeptide ophthalmic prodrug. Principles for the delivery, self-bioactivation, molecular targets and interaction with a highly evolved histidyl-hydrazide structure in the treatment and therapeutic management of a group of sight-threatening eye diseases / M. A. Babizhayev, A. Kasus-Jacobi // Curr. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 4, N 1. — P. 4–37.

11. Babizhayev M. A. A survey and analysis of the role of molecular chaperone proteins and imidazole-containing dipeptide-based compounds as molecular escorts into the skin during stress, injury, water structuring and other types of cutaneous pathophysiology / M. A. Babizhayev, G. M. Nikolayev, J. G. Nikolayeva [et al.] // Int. J. Cosmet. Sci. — 2011. — Vol. 33, N 1. — P. 1–16.

12. Yan H. Carnosine inhibits modifications and decreased molecular chaperone activity of lens alpha-crystallin induced by ribose and fructose 6-phosphate / H. Yan, J. J. Harding // Mol. Vis. — 2006. — Vol. 27, N 12. — P. 205–214.

\* Автори висловлюють щирю вдячність проф. В. В. Поройкову (ІБМХ РАМН, Москва) за надану можливість використовувати програму PASS.



13. Patent 000351 Japan, IPC: A61K 31/4172, A61K 38/04, A61K 38/05, A61K 45/06. Combined Use of Carnosinase Inhibitor with l-carnosines and Composition / M. A. Babizhayev, K. Meguro; applicants and patent holder Innovative vision products, Inc. and Hamari Chemicals, Ltd. – WO/2004/064866; declared 20.01.2003; published 05.08.2004, WIPO.

14. Корнилова З. Х. Восстановительные процессы в легком и их регуляция природными эндогенными соединениями : автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / З. Х. Корнилова. – М., 1993. – 46 с.

15. Декларац. патент України № 67966 А, МПК С07D307/06, С07K5/04, А61K31/19, А61K31/34. Композиційна суміш на основі похідних  $\gamma$ -кроднолактону / Р. З. Огоновський, І. М.

Гарабаджі, О. М. Сірий [та ін.]; заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – № 2003076948 ; заявл. 23.07.2003 ; опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7. – 4 с.

16. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону і Zn-карнозину в умовах експериментальної інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 26–30.

17. Огоновський Р. З. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у динаміці розвитку ранового процесу на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 29–36.

18. Imidazole-containing peptidomimetic NACA as a potent drug for the medicinal treatment of age-related cataract in humans / M. A. Babizhayev, V. N. Yermakova, A. I. Deyev [et al.] // J. Anti Aging Med. – 2000. – N 3. – P. 43–62.

19. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine / S. L. Stvolinsky, E. R. Bulygina, T. N. Fedorova [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 395–404.

20. Handbook of vitamins / J. Zempleni, R. B. Rucker, D. B. McCormick, J. W. Suttie. – 4th ed. – N. Y. : CRC Press, 2007. – 594 p.

21. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глоріозова, Д. А. Філімонов, В. В. Пороїков [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

УДК 615.144.616.36-002.099

А. П. Левицький<sup>1</sup>, О. М. Левченко<sup>2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ СИНБІОТИКА «БІФІ-ФОРМ» І МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ «ВОЗНЕСЕНСЬКА»

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут стоматології НАМН України», Одеса,

<sup>2</sup>Комунальна установа «Одеська обласна клінічна лікарня»

### Вступ

У наших попередніх роботах було показано, що після перенесеного гепатиту у щурів зберігаються запальні явища в печінці, які можна усунути за допомогою пребіотика інуліну [1; 2], біофлавоноїда кверцетину [3]. Також було показано, що мінеральні питні води здійснюють лікувально-профілактичну дію на печінку і слизову оболонку кишечника [4].

Відомо, що в патогенезі токсичного гепатиту суттєву роль відіграє кишкова мікрофлора, токсини якої (особливо ліпополісахариди) спричиняють через активацію ретикулоендотеліальної системи ураження гепатоцитів [5; 6]. Саме цим пояснюється позитивна дія при гепатиті препарату пребіотика інуліну.

**Метою** даної роботи стало вивчення впливу на стан печінки щурів після перенесеного токсичного гепатиту препарату синбіотика «Біфі-форм» та мінеральної питної води «Вознесенська».

### Матеріали та методи дослідження

У дослідах було використано 50 білих щурів лінії Вістар (самці, 5 міс., (370±16) г), яких було поділено на 5 однакових груп:

- 1 — контроль (інтактні щури);
- 2 — гепатит (без лікування);
- 3 — гепатит + вода «Вознесенська»;
- 4 — гепатит + синбіотик «Біфі-форм»;
- 5 — гепатит + вода «Вознесенська» + синбіотик «Біфі-форм».

Гепатит викликали за допомогою  $CCl_4$  [1]. Мінеральна вода «Вознесенська» (ДСТУ-878-93) виробництва Вознесенської харчосмакової фабрики (Вознесенськ Миколаївської області) належить до гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвих лікувально-столових питних вод, має загальну мінералізацію 1,8–2,5 г/л з високим вмістом сульфатів (до 550 мг/л). Мінеральну воду щури отримували з водопровідною питною водою після розведення у співвідношенні 1 : 2. У середньому тварини отримували таку воду з розрахунку 42 мл/кг маси тіла на добу.

Як синбіотик використовували дієтичну добавку «Біфі-форм комплекс» виробництва фірми «Ферросан», Данія (гігієнічний висновок МОЗУ



№ 05.03.02-03/48284 від 26.09.2007 р.), до складу якого входять біфідобактерії (BV-12)  $1 \cdot 10^9$  КУО/таблетку, лактобактерії *L. rhamnosis*  $1 \cdot 10^9$  КУО/таблетку і *L. acidophilus*  $1 \cdot 10^8$  КУО/таблетку, а також пребіотик інουλін із кореня цикорію 450 мг/таблетку. Щурі отримували «Біфі-форм» із розрахунку 0,3 таблетки на 1 кг маси на день. Лікування за допомогою мінеральної води, синбіотика та їх комбінації починали з 10-го дня після відтворення токсичного гепатиту і продовжували до евтаназії (на 60-й день досліджу). Евтаназію здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом декапітації. Печінку та сироватку крові зберігали при температурі  $-30^\circ\text{C}$ . У гомогенаті печінки (100 мг/мл 0,9%-го розчину NaCl) визначали активність еластази [7] і концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [8].

У сироватці крові визначали активність еластази та концентрацію МДА і білірубину [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Маркерами запалення служили підвищений рівень активності еластази та концентрації МДА [10]. Відповідні дані наведено на рис. 1–4, з них видно, що активність еластази та концентрація МДА вірогідно зростають як у печінці, так і в сироватці крові щурів через 2 міс. після відтворення токсичного гепатиту. Вживання мінеральної води «Вознесенська» (3-тя група) або синбіотика (4-та група) вірогідно знижує в печінці активність еластази, особливо при комбінації мінеральної води та синбіотика (5-та група). У сироватці крові вірогідне зниження активності еластази спостерігається лише при комбінації мінеральної води та синбіотика (див. рис. 3, 5-та група).

Що стосується концентрації МДА в печінці щурів, які отримували мінеральну воду, син-

Еластаза, мкат/кг

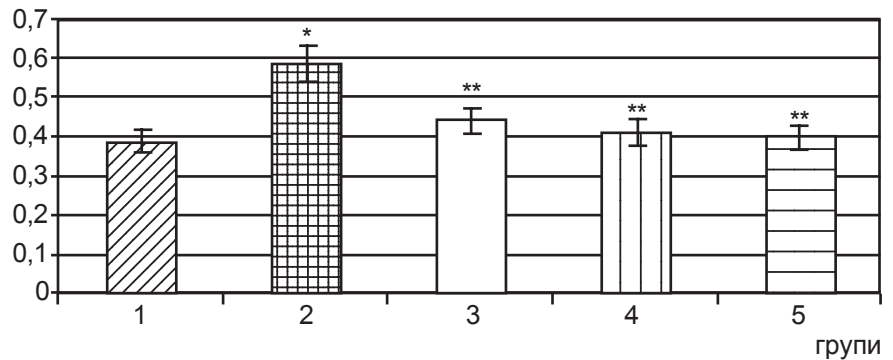


Рис. 1. Активність еластази в печінці щурів після перенесеного токсичного гепатиту: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою

МДА, ммоль/кг

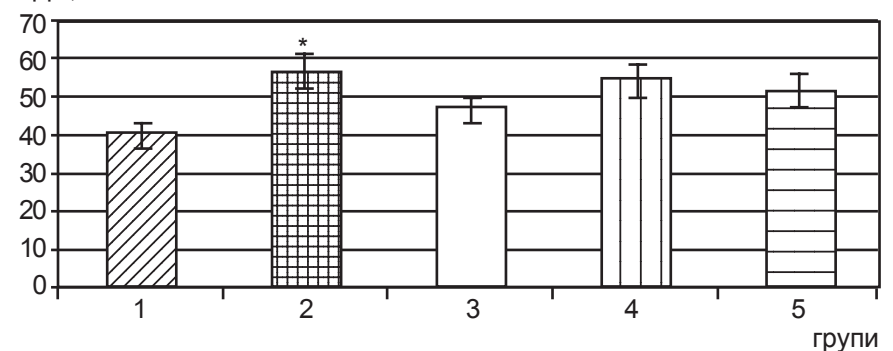


Рис. 2. Концентрація малонового діальдегіду в печінці щурів після перенесеного токсичного гепатиту: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою

Еластаза, мкат/л

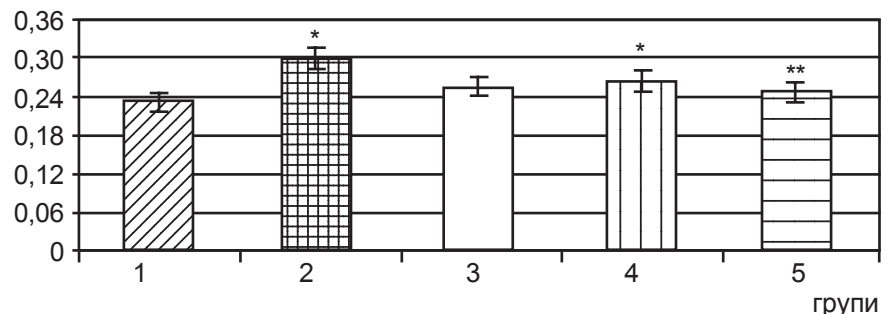


Рис. 3. Активність еластази в сироватці крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою

МДА, мкмоль/л

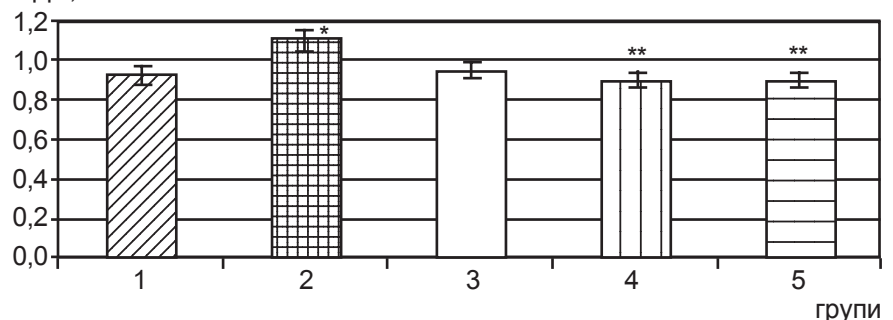


Рис. 4. Концентрація малонового діальдегіду в сироватці крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою



біотик або їх комбінацію, то спостерігається лише тенденція до зниження цього показника. Аналогічна ситуація відбувається з концентрацією МДА в сироватці крові щурів, які отримували мінеральну воду. Введення синбіотика або комбінації мінеральної води і синбіотика вірогідно знижує концентрацію МДА у сироватці крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту.

Отримані дані свідчать про те, що токсичний гепатит, навіть через віддалений термін (2 міс.), викликає розвиток запально-дистрофічного процесу в печінці. Здатність синбіотика усувати запальні явища в печінці щурів після перенесеного гепатиту свідчить про важливу роль у цьому мікробного фактора, а саме кишкового дисбіозу, який виникає у щурів після перенесеного гепатиту [1].

Цікаво, що вживання мінеральної води «Вознесенська» здійснює таку ж лікувально-профілактичну дію, як і синбіотик, що може свідчити про здатність цієї води усувати явища кишкового дисбіозу і, як наслідок, запальні процеси в печінці.

Це підтверджується і результатами визначення концентрації білірубину в сироватці крові щурів з перенесеним гепатитом (рис. 5). Як відомо, гіпербілірубінемія свідчить про наявність холестазу. Отримані нами дані показують, що і синбіотик, і мінеральна во-

да вірогідно знижують концентрацію білірубину, що може свідчити про антихолестатичну дію як синбіотика, так і мінеральної води «Вознесенська».

Значна подібність гепатопротекторної дії мінеральної води «Вознесенська» до дії пребіотика інуліну і синбіотика «Біфі-форм» може вказувати на суттєвий вплив мінерального складу цієї води на стан кишкового мікробіоценозу. Ця вода містить велику кількість сульфатів, іонів кальцію та магнію. Оpubліковані дані про позитивний вплив іонів кальцію на кишковий мікробіоценоз [11]. Враховуючи те, що мінеральна вода «Вознесенська» дешевша, ніж синбіотик «Біфі-форм» (майже в 20 разів!), можна вважати доцільним подальше клінічне вивчення лікувально-профілактичної дії мінеральної води «Вознесенська» при захворюваннях печінки у людей.

### Висновки

1. Після моделювання токсичного гепатиту у щурів ще через 2 міс. зберігаються запально-дистрофічні та холестатичні явища в їх печінці.
2. Значною мірою ці явища усуваються вживанням синбіотика «Біфі-форм», що свідчить про роль дисбіотичних факторів у розвитку патологічних процесів у гепатобілярній системі.
3. Подібну дію виявляє і лікувально-столова вода «Воз-

несенська», що свідчить про її антидисбіотичні властивості.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Левицький А. П.* Лікувально-профілактична дія інуліну на запальні та дисбіотичні процеси в слизовій оболонці кишечника щурів, які перенесли токсичний гепатит / А. П. Левицький, О. М. Левченко // *Одеський медичний журнал.* – 2011. – № 2 (124). – С. 15–16.
2. *Левченко О. М.* Реабілітація після перенесеного токсичного гепатиту за допомогою інуліну / О. М. Левченко, А. П. Левицький // *Одеський медичний журнал.* – 2010. – № 6 (122). – С. 15–17.
3. *Сравнительная гепатопротекторная эффективность кверцетина и инулина при экспериментальном токсическом гепатите* / Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко, П. И. Пустойт [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2010. – № 5. – С. 21–25.
4. *Особенности применения маломинерализованной хлоридной натриевой минеральной воды в восстановительном лечении больных с наиболее распространенными заболеваниями внутренних органов* / К. Д. Бабов, Т. А. Беличенко, Е. М. Некипелова [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 1999. – № 1. – С. 27–30.
5. *Яковлев М. Ю.* «Эндотоксिनотическая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // *Успехи современной биологии.* – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.
6. *Ткаченко Е. И.* Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
7. *Левицький А. П.* Методи определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендації / А. П. Левицький, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
8. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
10. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендації* / А. П. Левицький, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
11. *Влияние различных уровней витамина D и кальция в рационе на изменчивость микробиоценоза крыс* / Ю. В. Несвижский, Е. А. Богданова, А. А. Королев [и др.] // *Вопросы питания.* – 2008. – Т. 77, № 4. – С. 66–69.

Білірубін, ммоль/л

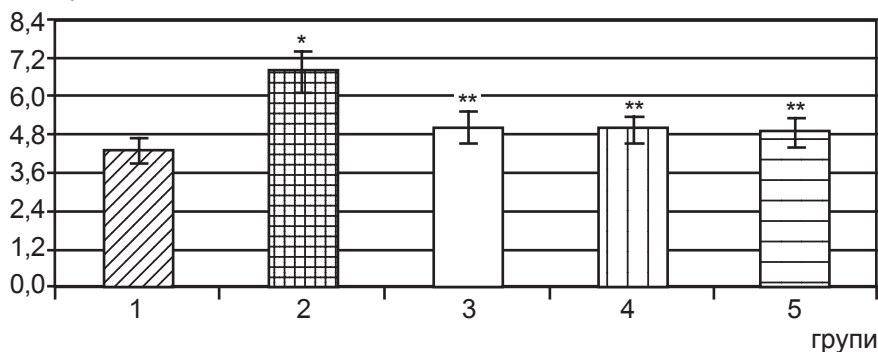


Рис. 5. Концентрація білірубину в сироватці крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою



В. Д. Лук'яничук, І. О. Житіна, Д. С. Кравець,  
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко, О. Г. Песарогло

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЖИМУ ЗАСТОСУВАННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА ОК-7 ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет»,  
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Смертність від цереброваскулярних захворювань в Україні протягом тривалого часу посідає друге місце у структурі загальної смертності населення, є однією з найвищих у світі, а також частою причиною тимчасової непрацездатності й інвалідності. Це дає підстави вважати оптимізацію фармакотерапії даної патології однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [1; 2]. Перспективним напрямом розробки нових лікарських засобів вважаються синтез і вивчення координаційних сполук металів, зокрема германію з біолігандами [3].

Раніше проведені нами скринінгові дослідження потенційних церебропротекторів на моделі гострої ішемії головного мозку показали, що найефективнішою є координаційна сполука германію з калієм і 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбоною кислотою (під лабораторним шифром ОК-7) [4].

**Метою** даного фрагмента фармакометричного дослідження є визначення оптимального режиму дозування потенційної протиішемічної сполуки ОК-7 з використанням математичного апарату за умов гострої ішемії головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих нелінійних щурах масою 190–230 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ Украї-

ни [5] у лабораторії кафедри Державного закладу «Луганський державний медичний університет». Експериментальною моделлю гострої ішемії головного мозку слугував патологічний процес, що розвивається у тварин при двосторонній одномоментній оклюзії загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки під натрій-тіопенталовим наркозом (50 мг/кг).

Сполуку, яка вивчалася, вводили у вигляді 1 % водного розчину внутрішньочеревинно одноразово у дозах 50 та 100 мг/кг безпосередньо та через 30 та 60 хв після моделювання патології.

Критерієм ефективності ОК-7 в умовах експерименту слугувала виживаність (у відсотках) щурів через 48 год після оперативного втручання.

Аналіз залежності виживаності тварин проводили методом двофакторного експерименту [6], сутність якого полягає в екстраполяції експериментальних даних на поліном виду

$$a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2$$

з подальшим розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої нами комп'ютерної програми [7–10].

Оптимальну дозу і час введення потенційного церебропротектора обчислювали шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку шу-

каного полінома до нуля з подальшим знаходженням максимуму функції в аналізованому інтервалі доз і часу [11; 12] застосування ОК-7 в умовах експерименту.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених фармакометричних досліджень з визначення залежності виживаності тварин в умовах гострої ішемії головного мозку на фоні введення потенційного протиішемічного засобу в різних часових і дозових режимах наведені в табл. 1.

Для дослідження залежності виживаності тварин від

Таблиця 1  
**Середня виживаність щурів з ішемією головного мозку залежно від часу і дози внутрішньочеревинного введення ОК-7, n=8**

Серія дослідів	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	Вживаність, %
1	-1	-1	0,00
2	-1	0	0,00
3	-1	+1	0,00
4	0	-1	42,86
5	0	0	71,43
6	0	+1	58,71
7	+1	-1	14,29
8	+1	0	28,57
9	+1	+1	28,57

Примітки: 1. d<sub>1</sub> — час введення ОК-7: -1 — безпосередньо, 0 — через 30 хв, +1 — через 60 хв.

2. d<sub>2</sub> — доза ОК-7: -1 — 0 мг/кг, 0 — 50 мг/кг, +1 — 100 мг/кг.



## Константи для розрахунку коефіцієнтів полінома

C <sub>J</sub>	a <sub>i</sub>	Серія експерименту								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	a <sub>0</sub>	-1	-1	-1	-1	+5	+2	+2	+2	+2
6	a <sub>1</sub>	+1	+1	-1	-1	0	+1	-1	0	0
6	a <sub>2</sub>	+1	-1	+1	-1	0	0	0	+1	-1
6	a <sub>11</sub>	+1	+1	+1	+1	-2	+1	+1	-2	-2
6	a <sub>22</sub>	+1	+1	+1	+1	-2	-2	-2	+1	+1
4	a <sub>12</sub>	+1	-1	-1	+1	0	0	0	0	0

$$V(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2, \quad (1)$$

де  $V(d_1, d_2)$  — функція залежності виживаності тварин від дози ОК-7 і часу його введення;  $d_1$  — час введення ОК-7, хв;  $d_2$  — доза ОК-7, мг/кг;  $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$  — коефіцієнти.

Аналіз залежності (1) проводили з використанням констант, поданих в табл. 2. При цьому коефіцієнти полінома визначали як частку від розподілу суми похідних результатів кожного експерименту за планом (див. табл. 1) на вектор, наведений у відповідному стовпці, на відповідне значення  $C_J$ , що необхідне для обчислення коефіцієнтів полінома (1).

У результаті проведеної обробки фактичного матеріалу, одержаного в серії експериментальних досліджень, визначена відповідно до методу [6] інформативна математична модель ( $P_{\text{інформативності}} > 95\%$ ), що адекватно описує у кодованому вигляді вплив досліджуваної сполуки на виживаність щурів в умовах гострої церебральної ішемії. Після усунення статистично незначних членів дістали математичну модель у вигляді рівняння регресії, яка описує залежність фармакологічного ефекту від дози і часу введення потенційного церебропротектора:

$$V(d_1, d_2) = 63,841 + 11,905d_1 + 5,022d_2 - 45,762d_1^2 - 9,262d_2^2 + 3,57d_1d_2,$$

де  $V(d_1, d_2)$  — функція, яка описує виживаність тварин залежно від дози і часу введення сполуки.

Надалі на підставі одержаного полінома необхідно було визначити оптимальну дозу і час введення ОК у дослі-

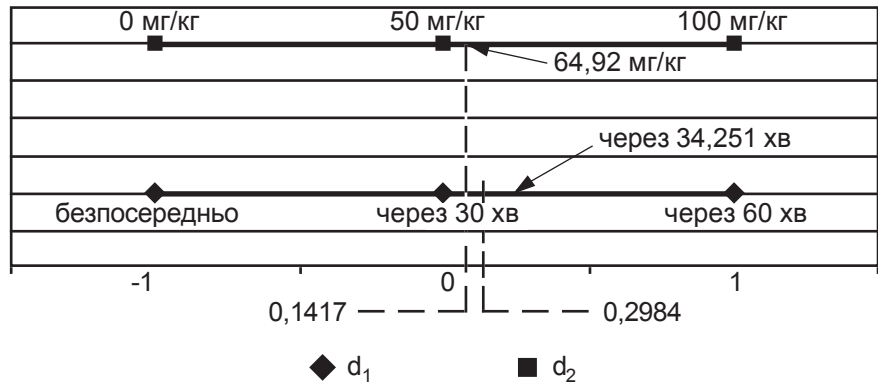


Рис. 1. Схема переведення величин  $d_1$  і  $d_2$  з відносних в абсолютні

джуваних умовах експерименту.

З цією метою за допомогою методу [13] були знайдені частинні похідні  $V'(d_1, d_2)$   $d_2$  і  $V'(d_1, d_2)$   $d_1$ :

$$\left\{ \begin{array}{l} 11,905 - 91,524d_1 + 3,57d_2 \quad (2) \\ 5,022 - 18,524d_2 + 3,57d_1 \quad (3) \end{array} \right.$$

З рівняння (2) шляхом його прирівнювання до нуля знаходили значення  $d_2$ , виражене через  $d_1$ :

$$d_2 = \frac{91,524d_1 - 11,905}{3,57}. \quad (4)$$

У подальшому шляхом підстановки значення  $d_2$  в рівняння (3) і прирівнюванням його до нуля дістали, що  $d_1 = 0,1417$ . Підставляючи отримане значення  $d_1$  в рівняння (4), визначали значення  $d_2$ , що становило 0,2984.

Для переведення відносних одиниць  $d_1$  і  $d_2$  в абсолютні враховували умови математичного моделювання, при яких виходили з того, що:

— для  $d_1$  значення -1 відповідає 0 мг/кг, 0 — 50 мг/кг, +1 — 100 мг/кг;

— для  $d_2$  значення -1 відповідає часу введення досліджуваної сполуки безпосередньо, 0 — через 30 хв, а +1 — через 60 хв після моделювання патології (див. рис. 1).

Отже, в результаті проведеної окремої серії фармакометричних досліджень встановлено, що оптимальна протиішемічна активність, тобто забезпечення максимального лікувального ефекту при введенні мінімальної дози ОК-7 виявляється при його внутрішньочеревинному введенні в дозі 64,92 мг/кг через 34,25 хв після початку моделювання гострої ішемії головного мозку. Ці дані можуть слугувати базовими у подальших поглиблених фармакологічних дослідженнях потенційного церебропротектора ОК-7 на доклінічному етапі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Современная стратегия экстренной медицинской помощи при острой церебральной патологии / Е. А. Балатанова, И. Ф. Вольный, О. А. Пустовая [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 2 (27). — С. 45–49.



2. Беленичев И. Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середа // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2 (32). – С. 76–86.

3. Кресюн В. Й. Фармакокінетичні показники координаційної сполуки германію з гепатопротекторними властивостями / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 15–18.

4. Скринінг і порівняльна оцінка протиішемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук'ячук, І. О. Житіна, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 61–64.

5. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под. ред. чл.-корр. АМН

Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.

6. Рафаэлес Э. Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э. Э. Рафаэлес, Н. И. Николаев. – К. : Наук. думка, 1971. – 157 с.

7. Лук'ячук В. Д. Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. – 2000. – № 4. – С. 91–94.

8. Лук'ячук В. Д. Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протигіпоксичної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 77–82.

9. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 4. – С. 86–90.

10. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / В. Д. Лук'ячук, О. В. Крилова, Д. С. Кравець [та ін.] // Одеський медичний журнал. – № 2. – 2009. – С. 17–20.

11. Кравець Д. С. Розробка дозозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом  $\alpha$ -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолем / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 73–75.

12. Лук'ячук В. Д. Розробка оптимального режиму дозування тіотріазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 177–181.

13. Бронштейн И. Н. Справочник по математике / И. Н. Бронштейн, К. А. Семендяев. – М. : Наука, 1967. – 608 с.

УДК 612.332.7+612.386+612.39/241.+612.279

О. В. Сторчило

## ЕФЕКТИ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ І ФІТОПРЕПАРАТІВ РОЗТОРОПШІ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКУ КИШКУ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Препарати на основі розторопші досить широко застосовуються для корекції та навіть лікування цілої низки захворювань [1–4]. Раніше нами було визначено радіопротекторну дію розторопші на активність транспорту глюкози у нащадків опромінених натще самців щурів [5]. Але найчастіше викиди радіації відбуваються несподівано, і тому проблема зменшення наслідків опромінення є більш нагальною, ніж їхнє запобігання. Внаслідок цього актуальним є питання визначення ефекту плодів розторопші, вжитих після опромі-

нення. Залишається відкритим також питання про те, які саме компоненти сумарного екстракту розторопші найбільше впливають на систему транспорту глюкози. У попередніх роботах в експериментах *in vitro* вже було визначено вплив водо- та жиророзчинних фракцій розторопші на активність глюкозної транспортної системи у нащадків самців щурів, опромінених натще [6], тому метою даної роботи стало визначення впливу сумарного екстракту плодів розторопші та його водо- і жиророзчинних фракцій на транспорт глюкози в тонку кишку нащадків самців щурів, що були опромінені на-

тще, а після опромінення отримали плоди розторопші з їжею, та інтактних самиць.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на дво-місячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Щурят було отримано від інтактних самиць та опромінених натще самців, які вжили перорально по 3 г мелених плодів розторопші одразу після опромінення.

Опромінення самців щурів проводили одноразово на те-



Таблиця 1

**Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів-нащадків опромінених самців за різних умов впливу на самиць,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг) вологості маси препарату, n=5 у кожній групі\***

Досліджувана група тварин	Показники акумуляції
1. Інтактна	47,85±5,59; 11,7 %
2. Нащадки самців, опромінених натще, та інтактних самиць	42,25±6,22; 14,7 %
3. Нащадки самців, опромінених натще, та самиць, які протягом лактації вживали розторопшу	127,64±14,04; 11 % $P_{1-3} < 0,0001$
4. Нащадки самців, опромінених натще що отримали розторопшу в їжі після опромінення, та самиць, які протягом лактації вживали розторопшу	78,40±6,72; 8,6 % $P_{1-4} < 0,0001$
5. Нащадки самців, опромінених натще, що отримали розторопшу в їжі після опромінення, та інтактних самиць	24,97±2,45; 9,8 % $P_{1-5} = 0,006$

Примітка. У табл. 1, 2: під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середньої; \* — дані отримано раніше [10], використано з метою зіставлення.

Таблиця 2

**Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки нащадків опромінених самців щурів,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг) вологості маси препарату**

Маса щура, г	Субстрат				
	Глюкоза	Глюкоза + розторопша	Глюкоза + олія розторопші	Глюкоза + легалон	Глюкоза + календула
	1	2	3	4	5
40,7	20,10	13,36	12,33	11,93	8,92
40,7	23,63	11,49	15,74	13,92	7,66
40,9	43,73	22,17	53,91	29,56	17,08
54,9	22,49	15,37	31,10	26,33	19,31
47,8	27,02	11,03	23,70	29,41	8,29
45,0±2,83	27,39±4,23 15,4 %	14,68±2,02 13,8 % $P_{1-2} = 0,027$	26,89±7,64 28,4 %	22,23±3,86 17,4 %	12,25±2,46 20,1 % $P_{1-5} = 0,015$

**Результати дослідження та їх обговорення**

У попередніх експериментах *in vivo* найбільший ефект екстракту розторопші на глюкозну транспортну систему було отримано від групи нащадків самців, опромінених натще, та самиць, що протягом лактації щодня отримували плоди розторопші (3-тя група, табл. 1). Наступною за нею кращі результати показала група нащадків самців щурів, що були опромінені натще й отримали плоди розторопші в їжі одразу після опромінення, і самиць, які протягом лактації щодня отримували плоди розто-

ропші (4-та група, див. табл. 1): рівень транспорту глюкози був на 38 % нижчим, ніж у попередній групі, але на 39 % вищим, ніж у групі інтактних щурят (1-ша група, див. табл. 1). При цьому розкиди від середньої у цій групі були найнижчими серед усіх досліджуваних груп і навіть нижчими, ніж в інтактній групі, на 26 % (8,6 % проти 11,7 %, див. табл. 1). Отже, за наведеної комбінації застосування розторопші батьками *in vivo* відбувається зни-

ження рівня транспорту глюкози у їх нащадків *in vitro*, але водночас досягається найбільша стабільність роботи глюкозної транспортної системи.

При дослідженні активності глюкозної транспортної системи у нащадків самців, які були опромінені натще і отримали розторопшу після опромінення, та інтактних самиць (табл. 2) виявилось, що показники рівня транспорту глюкози в контрольній групі були нижчими, ніж у групі інтактних щурят, на





43 % ((27,39±4,23) ммоль/л проти (47,85±5,59) ммоль/л, див. табл. 2 і табл. 1 відповідно) і практично збігалися з такими у групі нащадків самців, опромінених натще, які отримали розторопшу в їжі після опромінення, та інтактних самиць, що було отримано в іншій серії експериментів ((27,39±4,23) ммоль/л, див. табл. 2 проти (24,97±2,45) ммоль/л, див. табл. 1 (5-та група)). Слід звернути увагу на те, що зазначені попередні експерименти було проведено на щурятах масою (65,40±1,92) г, тимчасом як в останніх експериментах брали участь щурята масою (45,00±2,83) г (див. табл. 2). Отже, незважаючи на досить велику різницю у масі піддослідних щурят (> 30 %) і різний час, у який проведено експеримент, абсолютні показники майже збігаються. Вочевидь, це свідчить про реальний рівень транспорту глюкози та його стабільність у даних групах за певних умов, а також про відповідність методичного підходу.

У присутності сумарного екстракту розторопші показники транспорту глюкози порівняно з контролем знижувалися майже удвічі (на 46 %;  $p=0,027$ ; див. табл. 2), натомість розкиди від середньої дещо зменшувалися (на 10 %), що свідчить про деякий стабілізуючий внесок екстракту в роботу глюкозної транспортної системи на фоні його інгібувального ефекту.

Внесення олії розторопші в інкубаційне середовище не змінювало абсолютні показники транспорту глюкози порівняно з контролем ((26,89±7,64) ммоль/л проти (27,39±4,23) ммоль/л, див. табл. 2), але сприяло його майже двократній дестабілізації (на 46 %: 28,4 % проти 15,4 % відповідно, див. табл. 2).

Присутність легалону (як водорозчинного компонента плодів розторопші) знижувала рівень транспорту глюкози на 19 % порівняно з контролем, проте невірогідно через великі

розкиди від середньої (17,7 % проти 15,4 % у контролі, див. табл. 2).

Внесення в середовище сумарного екстракту календули також призводило до вірогідного інгібувального ефекту на транспорт глюкози в тонку кишку щурят-нащадків: на 55 % ((12,25±2,40) ммоль/л проти (27,39±4,23) ммоль/л;  $p=0,015$ , див. табл. 2), при цьому розкиди від середньої зростали на 23 % (20,1 % проти 15,4 % у контрольній групі).

Отже, обидва сумарні екстракти вірогідно інгібують глюкозну транспортну систему еритроцитів нащадків щурів, що були опромінені натще, а після опромінення отримали розторопшу в їжі, тимчасом як обидва фітопрепарати на основі розторопші (як водо-, так і жиророзчинний) не виявляють такого ефекту. Вочевидь, у складі сумарного екстракту розторопші обидва компоненти знаходяться у певних відносинах, що надає йому відповідні властивості, відмінні від властивостей кожного з компонентів окремо. Дійсно, ціле не є проста сума його компонентів.

Слід звернути увагу на абсолютні показники рівня транспорту глюкози в усіх досліджуваних групах: вони досить низькі, навіть у контрольній групі (порівняно з інтактними щурятами (1-ша група, див. табл. 1) — в 1,7 разу), а в групах з використанням сумарних екстрактів (як розторопші, так і (особливо) календули) знаходяться на межі активного транспорту (14,68 і 12,25 ммоль/л відповідно, див. табл. 2). Отже, за даних умов сумарні екстракти перешкоджають надходженню енергетичного субстрату до організму нащадків опромінених щурів. При цьому сумарний екстракт розторопші сприяє найбільшій стабілізації роботи глюкозної транспортної системи серед усіх досліджуваних груп, і навіть контрольної (див. табл. 2). Натомість окремі

фітопрепарати розторопші (як водо-, так і жиророзчинні) не змінюють рівня активності глюкозної транспортної системи, але розбалансовують її роботу. Отже, на перший погляд, виникають сумніви щодо доцільності застосування розторопші одразу після опромінення самців щурів через її інгібувальний вплив на транспорт глюкози у їх нащадків. Але в аналогічній серії експериментів з використанням самців щурів, опромінених натще, що отримали розторопшу одразу після опромінення, та самиць, які вживали розторопшу протягом терміну лактації (4-та група, див. табл. 1), було отримано утричі вищі показники транспорту глюкози в кишку їх нащадків, які на 39 % перевищували показники інтактної групи (1-ша група, див. табл. 1). Отже, саме вживання самицями розторопші протягом лактації сприяє трикратній стимуляції роботи глюкозної транспортної системи у їх нащадків. Це підтверджує гендерний ефект розторопші, який було описано раніше [10].

Таким чином, вживання плодів розторопші самцями щурів після опромінення призводить до гальмування транспорту глюкози в тонку кишку їх нащадків та інтактних самиць в експериментах *in vitro* майже удвічі, при цьому фітопрепарати розторопші (як водо-, так і жиророзчинний) не змінюють його рівень, але дестабілізують його роботу. Найбільший гальмівний ефект виявляє сумарний екстракт календули — це добре узгоджується з даними, що були отримані нами раніше. Отже, навіть на фоні вживання плодів розторопші самцями після опромінення *in vivo* екстракт календули виявляє свій гальмівний ефект на систему транспорту глюкози у їх нащадків *in vitro*.

## Висновки

1. Одноразове вживання мелених плодів розторопші



самцями щурів після опромінення призводить до інгібування транспорту глюкози в тонку кишку їх нащадків та інтактних самиць на 43 % порівняно з інтактною групою та водночас до його стабілізації. Одноразове вживання мелених плодів розторопші самцями щурів після опромінення та щоденне вживання їх самицями протягом лактації призводить до стимуляції глюкозної транспортної системи у їх нащадків утричі, майже не змінюючи стабільності її роботи. Показники транспорту глюкози у нащадків є стабільними в різних групах тварин у різних експериментах.

2. Фітопрепарати на основі розторопші (як водо-, так і жиророзчинні) не змінюють рівня транспорту глюкози в тонку кишку нащадків самців щурів, що вжили плоди розторопші одразу після опромінення, натомість спричинюють його дестабілізацію. На відміну від них сумарні екстракти розто-

ропші та (особливо) календули вірогідно гальмують транспорт глюкози в тонку кишку нащадків до нижньої межі активної компоненти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Huseini H. F. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / H. F. Huseini, B. Larijani, R. Heshmat [et al.] // *Phytotherapy Results*. – 2006. – Vol. 20, N 12. – P. 1036–1039.

2. Tamayo C. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) / C. Tamayo, S. Diamond // *Integrative Cancer Therapies*. – 2007. – N 6. – P. 146–157.

3. Effect of silymarin on kidneys of rats suffering from alloxan-induced diabetes mellitus / C. Soto, J. Pérez, V. García [et al.] // *Phytomedicine*. – 2010. – Vol. 17., N 14. – P. 1090–1094.

4. *Silymarin* and milk thistle extract may prevent the progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats / G. Vessal, M. Akmal, P. Najafi [et al.] // *Ren Fail*. – 2010. – N 32 (6). – P. 733–739.

5. Сторчило О. В. Дослідження радіопротекторної дії плодів розторопші плямистої на транспорт глюкози в тонкій кишці нащадків опромі-

нених щурів / О. В. Сторчило // *Досягнення біології та медицини*. – 2008. – № 2 (12). – С. 33–37.

6. Сторчило О. В. Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // *Одеський медичний журнал*. – 2008. – Т. 106, № 2. – С. 13–18.

7. Уголев А. М. Аккумулирующий препарат слизистой – новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // *Физиологический журнал СССР*. – 1970. – Т. 56, № 11. – С. 1638–1641.

8. Пат. 10460 Україна, МПК (2007) А61К35/78. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u2005 04145; заявл. 29.04.05; опубл. 15.11.05, Бюл. № 11.

9. Scott T. A. The determination of hexoses with antrone / T. A. Scott, E. H. Melvin // *Analyt. Chem*. – 1953. – N 25. – P. 1656–1658.

10. Сторчило О. В. Гендерні ефекти закріплення порушень функціональної активності тонкої кишки нащадків опромінених самців щурів та їх фармакокорекція / О. В. Сторчило // *Вісник Одеського національного університету*. – 2010. – Т. 15, вип. 17. Біологія. – С. 112–120.

УДК 615.9:615.281:577.112.382-389

О. Є. Ткаченко, М. О. Карацуба, Л. Б. Бондаренко

## ЗМІНИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ТУБЕРКУЛОСТАТИКА

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», Київ

### Вступ

За останні роки знову зростає увага до детального вивчення піразинаміду, який є важливим компонентом сучасної короткотермінової хіміотерапії туберкульозу [1; 2]. Відбувається також переоцінка токсичності даного препарату [2]. Однак при цьому основна увага дослідників зосереджена на вивченні гепатотоксичності піразинаміду, тимчасом як його ефект на легеневу тка-

нину та протікання у ній метаболічних процесів охарактеризовані далеко не повно.

Було досліджено вплив даного препарату на вуглеводно-фосфорний обмін у легенях і показано, що при введенні піразинаміду знижується вміст піровиноградної кислоти, АТФ та креатинфосфату при одночасному зростанні лактату, неорганічного й кислоторозчинного фосфору [3]. Такі глибокі зміни обміну речовин можуть негативно впливати на функ-

ціонування органа та перебіг захворювання у ньому.

Слід зазначити, що інтенсивність метаболічних процесів, зокрема енергетичного обміну, біосинтезу та катаболізму амінокислот і білків, здатна суттєво впливати не тільки на розвиток та перебіг патологічних процесів у легенях [4], але і на біологічну дію самого піразинаміду [5]. Це зумовлює необхідність комплексної оцінки стану метаболічних процесів у легеневій тканині при вве-



денні піразинаміду для подальшого пошуку заходів, спрямованих на зниження його токсичної дії та підвищення ефективності. Одним із найбільш чутливих, інформативних і точних показників при проведенні таких досліджень сьогодні вважається пул вільних амінокислот органа [6; 7].

**Метою** даної роботи було вивчення пулу вільних амінокислот легенів щурів при введенні токсичних доз піразинаміду.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях використовували самців білих щурів лінії Вістар масою тіла 160–200 г розведення віварію Інституту фармакології та токсикології НАМН України, які утримувалися в стандартних умовах з дотриманням харчового та водного режимів. Після попереднього карантину протягом 10 днів самців розподіляли на дослідні та контрольну групи за методом рандомізації.

Для введення тваринам використовували піразинамід у таблетках по 500 мг діючої речовини в кожній виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу. Водний розчин піразинаміду в дозах 1000 і 2000 мг/кг маси тіла вводили внутрішньошлунково металевим зондом самцям щурів (відповідно 1-ша та 2-га групи) протягом 60 діб. Контрольній групі щурів внутрішньошлунково вводили дистильовану воду.

Наступного дня після закінчення введення піразинаміду тварин умертвляли методом цервікальної дислокації під легким ефірним наркозом. Видаляли легені, які потім відмивали від крові та гомогенізували в 0,1 М К-фосфатному буфері (рН 7,4) у співвідношенні 1 : 3. Усі процедури виконували з дотриманням холодого режиму (+4 °С). Одержаний гомогенат залишали постійно протягом 30 хв при темпера-

турі +4 °С, після чого до гомогенату додавали однаковий об'єм 3 % сульфосаліцилової кислоти та залишали стояти ще протягом 10 хв при температурі +4 °С. Утворений осад відокремлювали центрифугуванням при 5000 г протягом 10 хв при температурі 4 °С. Супернатант містив пул вільних амінокислот легеневої тканини, вміст яких досліджували на амінокислотному аналізаторі ААА-881 (Чехія).

Одержані дані піддавали статистичній обробці згідно із загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність змін оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, вважаючи різницю вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження впливу різних доз піразинаміду на пул віль-

них амінокислот легенів щурів-самців показало, що найбільша кількість змін даних показників спостерігається за умов введення піразинаміду у дозі 2000 мг/кг. У даному разі вірогідні відмінності від норми відзначалися за вмістом 18 окремих амінокислот і загальною сумою амінокислот (табл. 1).

При меншій дозі препарату (1000 мг/кг) відзначалась і менша кількість вірогідних відмінностей. За даної дози піразинаміду у пулі легенів вірогідно змінювався вміст лише 16 амінокислот. При цьому за вмістом аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти та гліцину зі збільшенням дози відмічалась зміна характеру ефекту піразинаміду на вміст даних амінокислот (див. табл. 1).

Зростання сумарних кількостей амінокислот як речовин, що належать до сполук із низькою та середньою моле-

Таблиця 1

**Вміст вільних амінокислот легенів щурів-самців у нормі та при введенні різних доз піразинаміду,  $M \pm m$ ,  $n=5$ , мг/100 г вологої тканини**

Амінокислота	Норма	Піразинамід	
		1000 мг/кг	2000 мг/кг
Лізин	5,30±1,10	17,50±1,95*	10,70±0,74*
Гістидин	1,10±0,43	8,10±0,83*	4,80±0,43*
Аргінін	2,00±0,63	9,00±1,75*	8,40±1,27*
Орнітин	0,70±0,11	3,30±0,76*	3,90±0,37*
Аспарагінова кислота	17,40±1,27	20,10±1,24	9,90±0,94*
Треонін	4,40±0,58	9,60±1,77*	7,70±0,66*
Серин	4,60±0,71	12,70±2,77*	9,10±0,57*
Глутамінова кислота	45,60±0,57	78,80±2,02*	35,60±1,60*
Пролін	3,30±1,11	12,40±0,71	7,90±0,86
Гліцин	20,80±2,95	36,50±2,74*	11,70±0,58*
Аланін	10,50±0,43	20,20±4,56	14,50±1,38*
Цистеїн	0,80±0,14	6,00±1,50*	2,80±0,31*
Валін	1,80±0,53	8,80±1,75*	12,00±1,16*
Метіонін	0,60±0,21	4,70±0,75*	5,30±0,57*
Ізолейцин	1,30±0,24	5,10±1,14*	7,60±0,96*
Лейцин	3,50±0,56	12,80±3,42*	13,50±1,27*
Тирозин	3,10±1,08	10,80±1,30*	6,40±0,61*
Фенілаланін	1,90±0,35	11,50±1,00*	6,70±0,57*
Глутамін	19,20±6,60	5,00±1,00	3,70±0,66
Сума амінокислот	148,10±6,34	255,50±30,96*	162,20±14,36

Примітка. \* —  $p < 0,05$  по відношенню до норми.



кулярною масою, є одним із головних показників розвитку процесів ендотоксикозу [8], ступінь виявлення якого визначає і ступінь патологічних змін (запалення, деструкція) тканин організму [9].

Дозозалежно змінювалося співвідношення незамінних амінокислот до замінних: у нормі — 0,174, при дозі 1000 мг/кг — 0,423, а при дозі 2000 мг/кг — 0,727. Це зростання відбувалось як внаслідок збільшення вмісту усіх незамінних амінокислот, так і за рахунок зменшення вмісту замінних. Такі значні зміни свідчать про серйозні зрушення у процесах біосинтезу амінокислот і протеїнів саме у легенях. Крім того, тут, можливо, також відбувається і порушення транспорту незамінних амінокислот [10].

За умов уведення обох доз піразинаміду спостерігалися вірогідні зміни вмісту усіх амінокислот, крім аспарагінової кислоти, аланіну та глутаміну. В першу чергу, характер спостережуваних змін окремих амінокислот вказує на суттєві порушення енергетичного обміну як на стадії гліколізу (зміни вмісту серину, гліцину, цистеїну), так і на стадії циклу Кребса (зміни вмісту глутамінової кислоти, проліну, аргініну, орнітину, гістидину, лейцину, тирозину, валіну, метіоніну, треоніну, ізолейцину) [10].

Окрім змін у циклі Кребса та процесах гліколізу, зниження вмісту аланіну та глутаміну свідчить про порушення процесів транспорту амонійних угруповань [10], що узгоджується із даними інших авторів, які відзначали порушення обміну і транспорту азотистих сполук під впливом піразинаміду та його похідних [11; 12].

На особливу увагу зміни вмісту глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину заслуговують ще й тому, що саме дані амінокислотні залишки вхо-

дять до складу глутатіону, утворення якого пригнічується під впливом піразинаміду [13; 14]. Глутатіон, вбудований у клітинну мембрану, здійснює через неї транспорт амінокислот [10]. Тому зміни його вмісту та складових, необхідних для його постійного біосинтезу, можуть позначитися на вмісті вільних амінокислот, особливо незамінних [10].

При обох дозах піразинаміду може відбуватися також порушення біосинтезу S-аденозилгомоцистеїну (зміни вмісту метіоніну, гліцину та серину) [10], метаболізму гомоцистеїну та метіоніну. Це, у свою чергу, може призвести до порушень стану судин, нормального протікання процесів газообміну у легенях та уражень клітин судин, адже підвищення концентрації гомоцистеїну є причиною нагромадження гідроперекисних радикалів, що здатні ушкоджувати клітини ендотелію [15]. Ці результати цілком узгоджуються із даними інших авторів, що відзначали інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів під впливом піразинаміду [3]. Метіонін, крім того, є попередником поліамінів (стимуляторів і регуляторів проліферативних процесів), таурину (сильного антиоксиданта і стабілізатора мембран), а також сам здатний функціонувати в організмі як антиоксидант та імуномодулятор [16]. Під впливом піразинаміду відбувається дозозалежне зростання вмісту вільного метіоніну в тканині легенів, що може розглядатися як стимуляція адаптивних систем організму за рахунок перерозподілу біогенних адаптогенів та імуномодуляторів [16].

За даними деяких авторів, зміни концентрацій цистеїну та метіоніну можуть бути і раннім проявом порушень глибинних процесів репарації ДНК на рівні реакцій з її метилування [15].

Найбільші зміни за фенілаланіном і тирозином у пулі легень були виявлені при дозі 1000 мг/кг піразинаміду. При цій же дозі було найбільш підвищене і співвідношення Фен/Тир, що відображає інтенсивність процесів гідроксилування фенілаланіну до тирозину. У нормі цей показник у пулі легенів становив 0,612, при дозі 1000 мг/кг — 1,065, а при дозі 2000 мг/кг — 1,047, що може свідчити про значне інгібування фенілаланін-гідроксилазної активності за умов введення піразинаміду. Вірогідне зростання вмісту тирозину може серйозно модифікувати ефект піразинаміду, адже вільний тирозин здатний зв'язуватись із даною сполукою, знижуючи таким чином її біодоступність і сповільнюючи біотрансформацію [5].

На особливу увагу заслуговують зміни вмісту аргініну, серину, проліну та тирозину, адже дані амінокислоти здатні відігравати роль депо NO. Останній не лише відповідає за релаксацію судин, але й реагує з атомами заліза (у складі гему та у вільному стані), з супероксиданіонами, молекулами кисню, пероксидом водню, органічними пероксидами та пероксидними радикалами [17]. Здатність піразинаміду змінювати вміст NO у тканинах організму показана і у роботах інших авторів [18].

Отже, спостережувані нами зміни вмісту даних амінокислот при введенні обох доз піразинаміду можуть позначитися на стані процесів перекисного окиснення у сурфактанті легенів, функціонуванні їх судинної системи, інтенсивності взаємодії молекул гемоглобіну із киснем, що узгоджується і з даними інших авторів щодо ефекту піразинаміду на легеневу тканину [3]. Аргінін, крім того, сам здатний виступати у ролі антиоксиданта і потужного імуномодулятора



[16], а також попередника біосинтезу поліамінів, що регулюють процеси проліферації клітин в організмі. Зростання вмісту аргініну під впливом піразинаміду приводить до стимуляції імунної та адаптивних систем організму.

Таким чином, введення піразинаміду, з одного боку, може спричинити зростання вмісту антиоксидантів, адаптогенів та імуномодуляторів у тканині легенів, з другого — посилювати процеси розвитку ендотоксикозу і порушення в енергетичному, білковому та нуклеотидному обміні. Зі зростанням дози препарату адаптивні можливості організму послаблюються, а токсичний ефект зростає. Більший вияв ефекту меншої дози препарату на вміст амінокислот можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на зміни метаболічних процесів під впливом піразинаміду.

### Висновки

Таким чином, вивчення змін вмісту вільних амінокислот легенів щурів при введенні різних доз піразинаміду дозволило провести комплексну оцінку впливу даної сполуки на процеси метаболізму у цьому органі, особливо на обміни амінокислот, протеїнів, нуклеотидів та енергетичний обмін. Результати вивчення у легенях вмісту вільних амінокислот вказують на серйозні зміни енергетичного обміну, метаболізмів амінокислот та інших азотовмісних сполук, процесів газообміну та взаємодії гемоглобіну з молекулами кисню, процесів перекисного окиснення та метилування біологічних макромолекул. Піразинамід також сприяє зростанню у легенях вмісту амінокислот-адаптогенів та імуномодуляторів. При введенні 1000 мг/кг піразинаміду зміни вмісту більшості амінокислот найбільш яскраво виражені.

Зростання дози піразинаміду до 2000 мг/кг веде до ослаблення адаптаційних можливостей організму.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Сливка Ю. И. Особенности гепатотоксического действия пиразинамида и его влияние на перекисное окисление липидов / Ю. И. Сливка // Проблемы туберкулеза. – 1988. – № 10. – С. 47–50.

2. Barry C. E. New horizons in the treatment of tuberculosis / C. E. Barry // Biochem. Pharmacol. – 1997. – Vol. 54, N 11. – P. 1165–1172.

3. Характер Ж. З. Углеводно-фосфорный обмен в печени и легких здоровых животных после введения туберкулостатических препаратов / Ж. З. Характер // Вопросы медицинской химии. – 1967. – Т. 13, № 6. – С. 611–615.

4. Serum amino acids in relation to nutritional status, lung function and energy intake in patients with advanced pulmonary disease / L. Forli, J. I. Pedersen, V. Bjortuft [et al.] // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, N 9. – P. 868–874.

5. Herman R. P. Isoniazid interaction with tyrosine as a possible mode of action of the drug in mycobacteria / R. P. Herman, M. M. Weber // Antimicrob Agents Chemoter. – 1980. – Vol. 17, N 2. – P. 17–178.

6. Fau D. Imbalance through lysine excess and correction by a threonine supplement, as a function of nutritional status / D. Fau // Ann. Nutr. Aliment. – 1975. – Vol. 29, N 4. – P. 321–335.

7. Li J. Y. Sequential changes of free amino acid pool in burned rabbits / J. Y. Li // Zhonghua Zh. – 1991. – Vol. 7, N 3. – P. 208–211.

8. Ерюхин И. А. Эндотоксикоз в хирургической клинике / И. А. Ерюхин, Б. В. Шашков. – СПб. : Логос, 1995. – 304 с.

9. Дунтау А. П. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких / А. П. Дунтау, А. В. Ефремов, В. В. Бакаев // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 37–39.

10. Marks D. B. Biochemistry / D. B. Marks ; ed. Williams & Wilkins. – Baltimore, 1994. – P. 234–249.

11. Mechanism of increases in L-kinurenine and quinolinic acid in renal insufficiency / K. Saito, S. Fujigaki, M. P. Heyes [et al.] // Am. J. Renal Physiol. – 2000. – Vol. 279, N 3. – P. F565–F572.

12. Kawabe K. A case of uric acid renal stone with hypouricemia caused

by tubular resorptive defect of uric acid / K. Kawabe, T. Murayama, I. Akaoka // J. Urol. – 1976. – Vol. 116, N 6. – P. 690–692.

13. Dhuley J. N. Hepatoprotective effect of rhinax on antitubercular drug-induced hepatotoxicity in rats / J. N. Dhuley // Hind. Antibiot. Bull. – 2002. – Vol. 44, N 1/4. – P. 53–59.

14. Ashok K. N. Antioxidant action of Moringa oleifera Lam (drumstick) against antitubercular drugs induced lipid peroxidation in rats / K. N. Ashok, L. Pari // J. Med. Food. – 2003. – Vol. 6, N 3. – P. 255–259.

15. Estrogen and homocysteine / C. R. Dimitrova, K. DeGroot, A. K. Myers, Y. D. Kim // Cardiovascular Res. – 2002. – Vol. 53. – P. 577–588.

16. Павлов В. А. Влияние микробактерий на адаптивную перестройку в организме морских свинок при длительном воздействии на них ПАУ-содержащих веществ / В. А. Павлов // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 1. – С. 51–53.

17. Степуро И. И. Роль аминокислот и белков в обмене оксида азота / И. И. Степуро // Аминокислоты и их производные в биологии и медицине : матер. конф. – Гродно, 2001. – С. 104.

18. Antitubercular therapy decreases nitric oxide production in HIV/TB coinfecting patients / A. Wanchu, A. Bhatnagar, M. Khullar [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2002. – Vol. 2, N 1. – P. 15–16.



О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник, В. В. Болотов

## ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет, Харків

### Вступ

Необхідність пошуку нових психотропних засобів для лікування депресії пов'язана зі значним збільшенням кількості людей, що страждають на депресивні порушення. Висока частота виникнення межових нервово-психічних розладів обумовлена зростанням емоційного та інформаційного навантаження в умовах прискореного науково-технічного прогресу і темпу життя в цілому. Епідеміологічні дані підтверджують актуальність проблеми лікування депресивних розладів: їх поширення серед населення країн Європи і США сьогодні сягає щонайменше 10–15 % [11]. Суттєво зростає актуальність цієї проблеми при соматичних захворюваннях, де частота виникнення депресій сягає 22–33 % [11]. В Україні поширеність афективних розладів близька до наведених: у чоловіків вона сягає 13,2 %, у жінок — 25,5 %, у тому числі рекурентних депресивних розладів — відповідно 8,6 і 19,5 % [1]. До того ж часто спостерігається одночасний розвиток депресивних станів і порушення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, особливо в пацієнтів похилого віку. З цих причин створення препаратів, що поєднують ноотропні й антидепресивні властивості, є важливим завданням сучасної медицини та фармації, оскільки дало б змогу уникнути поліпрагмазії, поліпшити якість життя пацієнтів і зменшити витрати на лікування.

Для розв'язання цього завдання науковий інтерес викликають сполуки оригінального ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, синтезовані в Національному фармацевтичному університеті. У попередніх дослідженнях встановлено, що вони виявляють низку цінних видів фармакологічної активності, в тому числі церебропротекторну й антиамнестичну [4; 6; 10], стреспротекторну [2]. Лідером за антиамнестичною активністю серед цих сполук є етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, а за стреспротекторною активністю — N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін), який до того ж виявляє досить потужні антиамнестичні властивості [2; 6]. Сполуки цього ряду чинять також антигіпоксичний, антиоксидантний, анксиолітичний ефекти [6; 8].

Враховуючи позитивну дію похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії, що означає наявність стимулювальних, актопротекторних властивостей [3], доцільно поглиблено дослідити вплив сполук на прояви депресії в умовах специфічної резерпінової моделі. Це класична модель депресивних порушень внаслідок виснаження запасів дофаміну, норадреналіну і серотоніну та десинхронізації катехоламінергічних процесів, рекомендована для фармакологічних досліджень [5].

**Мета** дослідження — з'ясувати наявність антидепресивних властивостей похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на моделі резерпінової депресії.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 28 безпородних білих щурах-самцях масою 200–250 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001). Щурів утримували в стандартних умовах виварію. Антидепресивну дію вивчали на моделі резерпінової депресії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення резерпіну в дозі 4 мг/кг [5]. Досліджували дві сполуки, що, як зазначено вище, є лідерами за антиамнестичною та стреспротекторною активністю: етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (сполука 1) і N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2). Їх вводили внутрішньошлунково протягом 5 діб у вигляді суспензії у персиковій олії дозою 12 мг/кг, яка забезпечує ноотропні властивості [10]. Останнє введення — за 30 хв до резерпіну. Ефект цього симпатолітика та вплив на нього похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти визначали через 4 год, коли депресогенна дія резерпіну виражена максимально. Використовували загальноновживані критерії — блефароптоз і ректальну температуру. Блефаро-



птоз оцінювали в балах (0 — відсутність птозу верхньої повіки, 1 — закриття ока на 1/2, 2 — закриття ока більше ніж на 1/2, 3 — повне закриття ока). Температуру вимірювали за допомогою термометра в прямій кишці [5]. Як препарат порівняння обрано трициклічний антидепресант іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина) в дозі 25 мг/кг [9]. Його антидепресивна дія здійснюється за рахунок стимуляції адренергічних і серотонінергічних механізмів, що пригнічуються резерпіном: цей референс-препарат рекомендується для досліджень антидепресивної активності [5]. У попередніх досліднях встановлено схожість змін катехоламінергічних процесів під впливом іміпраміну та досліджуваних сполук [9]. Статистичну вірогідність міжгрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Резерпін чинив типову для нього депресогенну дію. У групі модельної патології спостерігалось значуще зниження ректальної температури ( $p < 0,001$ ) у середньому на  $1,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що становило 3,5 % від вихідного показника. Попереднє введення іміпраміну, особливо сполуки 2, зменшувало ступінь гіпотермії (табл. 1). Під впливом іміпраміну температура знизилась у середньому на  $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а на фоні сполуки 2 — лише на  $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що вірогідно менше ( $p < 0,001$ ), ніж у групі модельної патології. Сполука 1 частково зменшувала вплив резерпіну на ректальну температуру, але статистично значущого рівня ці відмінності не сягнули.

Блефароптоз на фоні резерпіну в тварин групи модельної патології становив у середньому 2,4 бала. Під впливом іміпраміну його вираженість вірогідно знизилася до 1,3 бала ( $p < 0,01$ ), ефект сполуки 2, як і у разі ректальної темпера-

тури, був потужнішим — 0,86 бала ( $p < 0,005$ ). Зниження блефароптозу під дією сполуки 1, у середньому до 1,8 бала, не сягнуло рівня значущості. Отже, результати свідчать, що на моделі резерпінової депресії сполука 2 чинить антидепресивний вплив на рівні іміпраміну. Сполука 1 не виявляє вираженої антидепресивної дії та поступається за цим видом активності препарату порівняння і сполуці 2.

Збіг антидепресивного ефекту сполуки 2 з відповідним впливом іміпраміну, можливо, обумовлений деякими спільними ланками механізму психотропної дії цих речовин, а саме втручанням в обіг церебральних катехоламінів. У попередніх досліднях при вивченні впливу сполуки 2 та іміпраміну на вміст моноамінів головного мозку [7] спостерігалась односпрямованість характеру змін у взаємозв'язку вмісту моноамінів у парах дофамін-норадреналін, норадреналін-адреналін та дофамін-адреналін. Сполука 2 й іміпрамін посилювали кореляцій-

ний зв'язок у всіх трьох парах моноамінів, що свідчить про збільшення спряженості катехоламінергічних процесів. Резерпін зменшує вміст церебральних катехоламінів. Однакова протидія сполуки 2 та іміпраміну впливу резерпіну та посилення кореляційного зв'язку між вмістом церебральних катехоламінів свідчать про спільну ланку їх антидепресивної дії. Відмінності абсолютних значень вмісту церебральних катехоламінів на фоні сполуки 2 й іміпраміну [7], а саме вміст дофаміну ( $51,7 \pm 5,3$ ) нг/г (сполука 2) проти ( $64,6 \pm 6,3$ ) нг/г (іміпрамін), норадреналіну ( $52,2 \pm 4,7$ ) нг/г (сполука 2) проти ( $65,50 \pm 3,06$ ) нг/г (іміпрамін), можуть свідчити про оригінальний нейрохімічний механізм дії сполуки 2.

Отже, на моделі резерпінової депресії встановлено, що N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін), який виявляє ноотропні (антиамнестичні) властивості, в дозі 12 мг/кг чинить потужну антидепресивну дію, за якою перевершує класичний антидепре-

Таблиця 1

### Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти й іміпраміну на гіпотермію та блефароптоз на моделі резерпінової депресії у щурів

Група	Температура тіла, $^{\circ}\text{C}$		Зниження температури, $^{\circ}\text{C}$ (%)	Блефароптоз, бали
	вихідна	після резерпіну		
Модельна патологія, n=8	$37,10 \pm 0,03$	$35,70 \pm 0,09^{**}$	$1,30 \pm 0,08$ ( $3,5 \pm 0,2$ )	$2,40 \pm 0,26$
Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, 12 мг/кг, n=6	$37,10 \pm 0,03$	$36,00 \pm 0,13^{**}$	$1,1 \pm 0,1$ ( $2,9 \pm 0,3$ )	$1,8 \pm 0,3$
N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін), 12 мг/кг, n=7	$37,00 \pm 0,03$	$36,8 \pm 0,1^{*, \wedge}$	$0,28 \pm 0,10^{\wedge}$ ( $0,80 \pm 0,34$ )	$0,86 \pm 0,26^{\#\#}$
Іміпрамін, 25 мг/кг, n=7	$37,10 \pm 0,04$	$36,30 \pm 0,19^{*, \wedge}$	$0,73 \pm 1,90^{\wedge}$ ( $2,0 \pm 0,5$ )	$1,30 \pm 0,18^{\#}$

Примітка. Вірогідні відмінності відносно: \* — вихідного стану ( $p < 0,05$ ); \*\* — вихідного стану ( $p < 0,001$ );  $\wedge$  — модельної патології ( $p < 0,05$ );  $\wedge\wedge$  — модельної патології ( $p < 0,001$ ); # — модельної патології ( $p < 0,01$ ); ## — модельної патології ( $p < 0,005$ ).



сант іміпрамін у дозі 25 мг/кг. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти лише незначно зменшує депресогенний вплив резерпіну. Поєднання антиамнестичних й антидепресивних властивостей є привабливим із точки зору клінічної психофармакології. Можна вважати за доцільне розробку лікарських засобів на основі похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

### Висновки

1. N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2) на моделі резерпінової депресії чинить виражену антидепресивну дію за критеріями зменшення гіпотермії та блефароптозу, перевершуючи класичний антидепресант іміпрамін.

2. Механізм антидепресивної дії досліджуваної сполуки може бути пов'язаний із впливом на обмін церебральних моноамінів.

3. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти

(сполука 1) не виявляє антидепресивної дії на моделі резерпінової депресії у щурів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Костюченко С. И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С. И. Костюченко // *Нейро news*. – 2008. – № 2. – С. 9–13.

2. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2009. – № 1. – С. 47–49.

3. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 89–92.

4. Патент на корисну модель № 51222 Україна, МПК А61Р 25/00. Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / В. В. Болотов, С. В. Колісник, С. Ю. Штриголь [та ін.]. – № u2009 13536 ; заявл. 25.12.2009 ; опубл. 12.07.2010, Бюл. № 13. – 6 с.

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

6. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2009. – Т. 2 (26), № 9. – С. 139–142.

7. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 133–137.

8. Порівняльна оцінка антигіпоксичної активності амідів і ефірів у ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / І. І. Шевцов, Е. Л. Торяник, В. І. Березняков [та ін.] // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 83–85.

9. Штриголь С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах / С. Ю. Штриголь. – Х. : Авіста-ВЛТ, 2007. – 360 с.

10. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С. Ю. Штриголь, О. О. Стіхарний, С. В. Колісник [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2008. – № 4 (56). – С. 75–77.

11. *Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe* / M. King, I. Nazareth, G. Levy [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 19. – P. 362–367.

УДК 615.213:615.015.4:615.015.5

О. О. Ярош

## ТКАНИННА БІОДОСТУПНІСТЬ АНТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ СПОЛУКИ АГВ-31 У МОЗОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ЇЇ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Лікарські засоби з групи антиепілептичних препаратів (АЕП) досить різноманітні за хімічним походженням, однак усі вони ефективно запобігають судомним нападам тільки у 60–80 % пацієнтів, що пов'язано зі швидким розвитком толерантності. Не є винятком щодо розвитку зниженої чутливості до профільної дії і засоби нового покоління — топіра-

мат, фелбамат і ламотрижин. До них також розвивається толерантність, і лікарі змушені переходити від оптимальної монотерапії до менш привабливого комбінованого лікування епілепсії. Однак навіть комбінований підхід до фармакотерапії не завжди розв'язує проблему, оскільки існує перехресна толерантність і успіх ди- або трикомпонентної

терапії залишає тільки один напрямок для її вирішення — пошук невідомих раніше молекул АЕП.

Звичайно, пошук перспективних АЕП бажано вести серед нових класів хімічних сполук, щоб уникнути в майбутньому розвитку перехресної резистентності. Сподівання знайти такий клас хімічних сполук увінчалися успіхом у наукових





співробітників відділу нейрофармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Їм вдалося виявити серед похідних монокарбаматів, синтезованих в Інституті органічної хімії НАН України, структуру, яка за більшістю показників задовольняла вимоги до претендента на роль ефективного АЕП (Патент № 82566, 2008). Ним виявилось похідне під умовною назвою AGB-31, фармакодинамічні властивості якого були ретельно проаналізовані у відділі нейрофармакології під керівництвом зав. відділу проф. Л. О. Громова [4; 5].

Нові протисудомні засоби мають перспективу впровадження тільки за умов наявності у них відповідних властивостей, зокрема здатності подолання гематоенцефалічного бар'єру в терапевтичних дозах, тобто таких, що викликають антиепілептичний ефект без нарощування побічних явищ. Досліджені раніше основні фармакокінетичні показники нової сполуки, визначені при її пероральному введенні, показали наявність у AGB-31 такої можливості [6], однак особливості мозкової кінетики до останнього часу залишалися невідомими. Проникнення, а також інші особливості тканинної мозкової абсорбції, розподілу, метаболізму й екскреції (APME) мають високу цінність (теоретичну, фундаментальну) для загальної фармакології та біохімії як основа для прогнозування властивостей інших, подібних до цієї сполуки похідних монокарбаматів. Ці дані є також вельми актуальними для практичної, тобто клінічної фармакології та терапії, зважаючи на те, що антиепілептична сполука AGB-31 є представником зовсім нового, невідомого для групи протисудомних препаратів, засобом з антиепілептичною ефективністю.

**Метою** нашого дослідження є вивчення показників APME

для мозкової тканини та їх порівняння з уже відомими даними для фармакокінетики AGB-31 у крові.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 68 білих статевозрілих щурах обох статей масою 200–320 г, вирощених у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» при стандартних умовах утримання. Тваринам перорально через спеціальний металевий зонд вводили сполуку AGB-31 із розрахунку 110 мг/кг маси тіла з додаванням поверхнево-активної речовини Твін-80. Кров брали після декапітації тварин під ефірним наркозом через 0,5; 1; 2; 4; 5; 6; 8 та 10 год після введення досліджуваної сполуки.

Пробопідготовка хроматографування виконувалася кількома етапами. Проби крові поетапно готували до хроматографування методом осадження білково-ліпідних складових крові додаванням 0,5–0,8 мл метанолу, витримування в ультразвуковій бані протягом 5 хв при температурі 55 °С, центрифугування протягом 30 хв при 8000 об/хв, осадження і подальшого досушування, а потім розведення сухого залишку в рухомій фазі (суміш 0,5 % розчину мурашиної кислоти і 90–10 % водного розчину ацетонітрилу). Екстракцію сполуки AGB-31 з мозкової тканини здійснювали після попереднього подрібнення (розтирання) мозку, додавання до кожної проби по 1 мл хлороформу і подальшого центрифугування протягом 10 хв. Після відбору надосадової рідини тричі інтервально додавали по 1 мл хлороформу з подальшим центрифугуванням проб при 8000 об/хв. Хлороформ відганяли на водяній бані, а до сухого залишку додавали по 1 мл ацетонітрилу й отриманий розчин хроматографували. Використову-

вали метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у поєднанні з мас-детекцією для підвищення чутливості при кількісному моніторингу екзогенних органічних сполук у біологічних об'єктах [1; 6; 7–10].

Детекцію і кількісне визначення AGB-31 здійснювали методом ВЕРХ за допомогою мас-спектрометра "Agilent 1200" (США). Хроматографування виконували з використанням двох аналітичних колонок Rapid Resolution HT Cartridge 4,6 × 30 mm; 1,8 μm Zorbax SB-C18 і Agilent XDB-C18 4,6 × 50 mm; 1,8 μm, з'єднаних послідовно. Об'єм ін'єкції 5 мкл. Швидкість потоку 1,0 мл/хв при температурі 45 °С. Мобільна фаза H<sub>2</sub>O — MeOH (50 : 50). Детектор G6130A Quadrupole LC/MS System, спосіб іонізації — електроспрей (ES) позитивних іонів (Positive Ion), метод реєстрації — SIM Method (238 m/z). Фрагментор 120, напруга на капілярі 4000 В, температура газу 250 °С, швидкість газу 12 л/хв, тиск розпилювача 35 psig. Тривалість аналізу 8,5 хв.

Обчислення результатів експериментів здійснювалося статистичною обробкою кількісних даних за допомогою комп'ютерних програм Excel Microsoft Statistica 6.0, а різницю вважали вірогідною при умові відповідності t-критерію Стьюдента [2; 3].

### Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка результатів, отриманих у процесі дослідження, свідчить, що після перорального введення початкова концентрація AGB-31 у крові досягала на 30-й хвилині у середньому (53,0±7,5) нг/мл, а в тканинах головного мозку на цей час — тільки (7,8±4,0) нг/г, тобто була майже в 7 разів нижчою (табл. 1).

У подальшому процес всмоктування наростає в обох середовищах і концентрація сполуки через 60 хв після введен-



**Таблиця 1**  
**Порівняльні рівні вмісту**  
**AGB-31 у крові та тканині**  
**головного мозку щурів**  
**після введення сполуки**  
**в дозі 110 мг/кг маси тварин,**  
**M±m**

Час після перорального введення сполуки, год	Концентрація AGB-31		% до крові
	у крові, нг/мл	у тканинах мозку, нг/г	
0,5	53,0±7,5	7,8±4,0	14,7
1	76,4±11,3	21,10±5,75	27,6
2	83,8±20,8	18,00±6,65	21,6
4	47,4±11,3	6,05±2,15	12,8
5	52,9±5,3	4,50±3,25	8,5
6	92,2±10,5	7,45±5,65	8,1
8	23,4±3,6	1,090±0,175	4,7
10	13,9±2,1	0,59±0,20	4,2

ня збільшувалася як у крові, так і в мозку, однак з різною інтенсивністю. У крові рівень сполуки підвищувався в середньому до (76,4±11,3) нг/мл, тобто зростання досягало 44,2 %, а в тканинах мозку збільшення концентрації становило в середньому 170,5 % — з (7,8±4,0) до (21,1±5,8) нг/г, тобто рівень AGB-31 у мозку збільшувався майже втричі. Це може свідчити, що афінитет досліджуваної сполуки до мозкових нейронів і глії був значно вищим, ніж до крові та її формених елементів (рис. 1).

У наступному періоді, тобто через 120 хв після введення, рівень сполуки в крові продовжував збільшуватися, хоча і не так інтенсивно, як у попередній період, проте збільшення становило близько 11 % — з (76,4±11,3) до (83,8±20,8) нг/мл. Натомість у мозковій тканині можна було спостерігати вже зворотний процес: закінчення альфа-фази і процесу всмоктування зі збільшенням рівня та початок бета-фази з поступовим зменшенням вмісту досліджуваної сполуки, тобто її метаболізм та елімінацію з

мозку в кров. У цей період в кількісному вимірі концентрація AGB-31 у мозковій тканині зменшувалася з (21,1±5,8) нг/г (60 хв) до (18,0±6,7) нг/г (120 хв), тобто рівень потенційного препарату знизився у середньому на 14,7 %.

Період, що реєструвався на 4-й годині після введення сполуки, характеризувався загальним падінням концентрації в обох об'ємах: центральному — крові та периферійному — головному мозку. У цей відрізок часу (240 хв) рівень AGB-31 у крові досягав тільки (47,4±11,3) нг/мл, що було майже на 43,1 % нижче, ніж у попередній період. Натомість у мозку рівень сполуки зменшувався ще більше і сягав в середньому -66,4 %, що може свідчити про вищу швидкість процесу тканинного метаболізму й елімінації з мозкової тканини, ніж з крові.

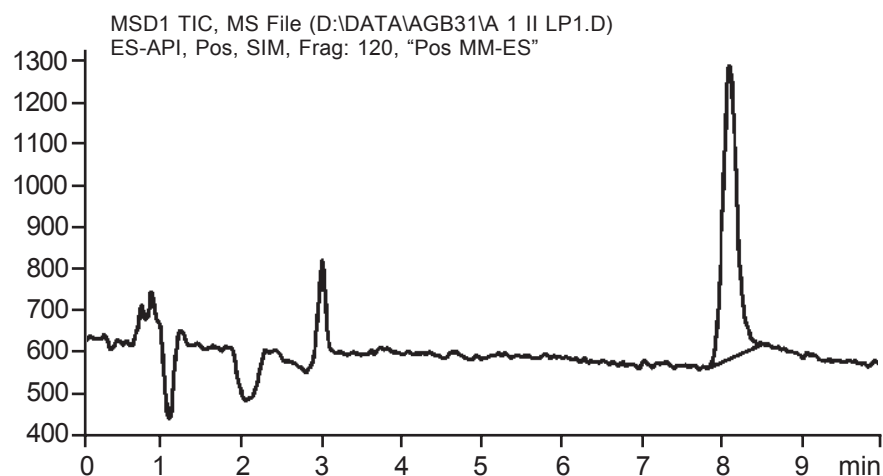
На 5-й годині після введення субстанції падіння концентрації продовжувалося майже з однаковою швидкістю в обох тканинах: у крові та мозку.

У період з 5-ї до 6-ї години після введення в крові рівень досліджуваної сполуки мав ще один пік підйому концентрації, коли рівень субстанції підвищувався з (52,9±5,3) нг/мл (5-та година) до (92,2±10,5) нг/мл, тобто зростання досягало 74,3 %. У мозковій тканині в

цей же період спостерігалася також друге підвищення рівня концентрації AGB-31, але воно виявилася дещо меншим: з (4,5±3,3) до (7,5±5,7) нг/г, що становило тільки +65,6 %.

У наступні 2 год, тобто з 6-ї до 8-ї години, і в подальшому до 10-ї години, процес елімінації нарощувався і концентрація антиепілептичної сполуки AGB-31 поступово, до 10-ї години, зменшувалася до межі визначення як у крові, так і в мозковій тканині. Зокрема, в крові її рівень на 6-й годині досягав (23,4±3,6) нг/мл, а на 10-й годині — майже вдвічі менше — (13,9±2,1) нг/мл. У ці ж періоди в мозковій тканині вміст сполуки реєструвався на рівні (1,10±0,18) і (0,6±0,2) нг/г відповідно (на 8-й та 10-й годинах). Отже, швидкість елімінації AGB-31 з мозкової тканини в ці періоди була значно вищою, ніж із крові.

За експериментальними показниками, отриманими в досліді на щурах, фармакокінетичні криві, які визначалися для крові та мозкової тканини, суттєво відрізняються як на відрізку часу, відповідному входженню сполуки AGB-31 у внутрішній центральний об'єм крові, так і у фармакокінетичний уявний периферійний об'єм — головний мозок і його тканини.



**Рис. 1.** Типова хроматограма сполуки AGB-31 у тканині мозку при піковому рівні вмісту субстанції (60 хв після перорального введення)



## Висновки

1. Антиепілептична сполука AGB-31 характеризується відносно високою проникністю і біодоступністю в кров і меншою — у тканини мозку.

2. Проникнення і розподіл AGB-31 у мозок щурів відбувалося поступовим підвищенням концентрації з першим піком надходження на 60-й хвилині та другим, нижчим піком, — на 6-й годині після перорального введення.

3. Максимальна концентрація досліджуваної сполуки утримувалася в крові протягом перших 6 год, а в мозку — у перші 2 год після перорального введення з поступовим зменшенням до межі визначення в крові на 10-й годині, а в мозку — раніше, на 8-й годині.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Розробка, валідація та апробація методу кількісного визначення нової антиепілептичної сполуки AGB-31 у крові щурів методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) / В. М. Бобков, О. А. Єгоров, О. І. Барчина, О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 56–63.*

2. *Варфоломеев С. Д. Биокинетика / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. – М. : ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.*

3. *Гельман В. Я. Медицинская информатика : практикум / В. Я. Гельман. – СПб. : Питер, 2001. – 480 с.*

4. *Емельянова О. И. Исследование нейротропных эффектов соединения AGB 31 / О. И. Емельянова // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 42–44.*

5. *Противосудорожная активность новых производных карбама-та / О. И. Емельянова, О. А. Ярош, Л. А. Громов [и др.] // Матер. докладов научн. семинара. Гурзуф, 24–*

26.05.2010. – Гурзуф, 2010. – С. 77–81.

6. *Ярош О. О. Біодоступність нової антиепілептичної сполуки AGB-31 при одноразовому пероральному введенні / О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 2 (21). – С. 74–80.*

7. *Brodie M. J. Response to treatment in newly diagnosed epilepsy / M. J. Brodie, R. Mohanraj // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, N 9. – P. 14–21.*

8. *Gaviraghi G. Pharmacokinetic Challenges in Lead Optimization / G. Gaviraghi, R. J. Barnaby, M. Pellegatti. – Verona, 2002. – 324 p.*

9. *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research / B. Testa, H. Waterbeemd, G. Folkers, R. Guy. – Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich, 2001. – 655 p.*

10. *Wagner J. Time to reach steady state and prediction of steady state concentration for drugs obeying Michaelis–Menten elimination kinetics / J. Wagner // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1978. – Vol. 6. – P. 209–225.*

УДК 612.014.46-616.36-002-678.048-616.08+616.092.9

Т. А. Бухтіарова, Л. М. Шеремета

# ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ДЕЯКИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Івано-Франківський національний медичний університет

## Вступ

Хронічні токсичні гепатити, незалежно від етіологічного чинника (алкоголь, хімічні токсиканти тощо), супроводжуються ураженням мембран гепатоцитів і порушенням білково-синтетичної та детоксикуючої функцій печінки. У патогенезі токсичних гепатитів провідну роль відіграють цитоліз, активація перекисного окиснення ліпідів і процеси фібротизації печінкової тканини, порушення складу та функції мембран гепатоцитів [5]. Це пояснює необхідність введення у схеми лікування фосфоліпідних препаратів (що містять фосфати-

дилхолін), які впливають на всі етапи розвитку захворювання. Їх терапевтичний вплив зумовлений спектром активності есенціальних фосфоліпідів: відбудова цілісності мембран гепатоцитів, реставрація структури мембран, нормалізація їх метаболічного потенціалу, активація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, метаболізм ліпідів у процесі синтезу ліпопротеїнів у печінці [2; 9].

Тіотріазолін має властивості майже «ідеального» гепатопротектора, тому що, крім гепатопротекторної, має ще анти-

оксидантну, протиішемічну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу та протизапальну дію [3; 12]. Силібор — препарат рослинного походження, який містить у своєму складі флавоноїди, виділені з плодів *Silybum marianum* (розторопші плямистої): силікринин, силібінін, силідіанін. Препарат має гепатопротекторну дію завдяки мембраностабілізуючій та антиоксидантній активності флавоноїдів, інгібує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), запобігаючи руйнуванню мембран клітин печінки, і нейтралізує в печінці вільні радикали. Флавоноїди розторопші сприяють прискоренню процесів регене-



рації гепатоцитів, перешкоджають проникненню через клітинні мембрани в клітини печінки гепатотоксичних речовин. Інгибуючи синтез простагландинів, флавоноїди розторопші надають м'якої протизапальної дії [6; 10; 11].

Альфа-токоферол є одним із найефективніших перехоплювачів активних форм кисню (АФК) у ліпідній фазі клітин. Застосовують його як протектор за патологічних станів, пов'язаних з активацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [1; 4; 15].

Ліпофлавіон містить фосфатидилхолінові ліпосоми та кверцетин, і через ліпооксигеназний механізм його впливу здійснюються антиоксидантний, антирадикальний, протизапальний і детоксикуючий ефекти [9].

**Метою** даної роботи було визначення порівняльної гепатопротекторної ефективності ліпофлавіону й «еталонних» антиоксидантів за умов токсичних гепатитів.

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

Досліди проведені на 120 дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою ( $250 \pm 15$ ) г [13; 14]. Етаноловий і тетрахлорметановий (ТХМ) гепатит моделювали за [7; 8]. Вивчали динаміку змін показників АлАТ, АсАТ, ДК, ТБК-АП, церулоплазміну (ЦП), каталази, лужної фосфатази (ЛФ) і порівнювали отримані дані, використовуючи поглиблений статистичний аналіз, а саме: порівняння двох середніх — t-тест, факторний аналіз визначення вкладу моделі гепатиту та препарату і їх взаємодії на досліджувані показники, дисперсійний аналіз.

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

При застосуванні усіх названих препаратів у дозах, описаних у літературі, та ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг спостерігали

позитивну динаміку у відновленні балансу системи антиоксидантного захисту (АОЗ), а також біохімічних показників, що свідчать про активність цитолізу та холестаза. Слід відмітити, що за впливом на активність каталази та ЦП ліпофлавіон переважав усі інші препарати-антиоксиданти, водночас вірогідно відрізняючись від показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи вплив ліпофлавіону на систему ПОЛ-АОЗ, слід відзначити виразний позитивний терапевтичний ефект, який, у свою чергу, приводив до оптимізації функцій гепатоцитів. Так, активність амінотрансфераз і ЛФ при введенні ліпофлавіону була вірогідно нижчою, ніж у контролі, і практично наближалася до показників інтактних тварин, що свідчить про зменшення проявів холестаза, можливо, за рахунок зменшення клітинної інфільтрації та набряку. За лікувальною ефективністю в умовах гострого алкогольного гепатиту препарат ліпосомального кверцетину прирівнюється до еталонного препарату силібору і значно переважає токоферол і кверцетин у гранулах.

При моделюванні гострого ТХМ-гепатиту відмітили, що під впливом ліпофлавіону в дозі 10 і 30 мг/кг динаміка показників ПОЛ була спрямована на відновлення їх початкового рівня: вміст первинних і кінцевих продуктів ліпопероксидації був вірогідно меншим, спостерігалася також нормалізація активності ферментів системи АОЗ. Це може бути пов'язане зі здатністю ліпосомальної препарату до «зв'язування» іонів  $Fe^{++}$ , які є обов'язковим компонентом модельних систем ферментативного та неферментативного ПОЛ за рахунок кверцетину. Крім того, оскільки фосфатидилхолін, із якого складаються ліпосоми, є основним мембранним фосфоліпідом, то при суттєвій активації ВРО,

яку ми спостерігали і в нашій роботі, саме цей фосфоліпід є мішенню АФК і піддається пероксидації в першу чергу. Введення фосфатидилхолінових ліпосом сприяє не тільки відновленню пошкодженої мембрани внаслідок вбудовування ліпосом, але й вступає у взаємодію з АФК, тим самим зменшуючи ВРО власне мембранних ліпідів [9; 10]. Стабілізація мембран і відновлення їх структури та плинності сприяло зменшенню процесів цитолізу гепатоцитів та холестаза. За умов введення препаратів вищевказані параметри були на рівні відповідних показників у групах тварин, лікованих ліпофлавіоном, тіотріазоліном та силібором, і вірогідно більш наближеними до норми, ніж при застосуванні токоферолу. Відмічена позитивна динаміка змін білкового, жирового та вуглеводного обміну, що проявилася тенденцією до нормалізації вмісту альбумінів і глобулінів, загальних ліпідів і бета-ліпопротеїдів у сироватці крові та глікогену у печінці. Електронно-мікроскопічні дослідження, проведені на час закінчення експерименту, показали, що застосування ліпофлавіону у більшій мірі сприяло збереженню структури клітинних і субклітинних мембран, нормалізації архітектоники мітохондрій [14].

За результатами статистичного вивчення вірогідності впливу ліпофлавіону, силібору, токоферолу, тіотріазоліну, кверцетину в гранулах (при алкогольному гепатиті) на вказані вище показники встановлено, що для усіх досліджених моделей гепатитів характерною є суттєва різниця між даними, отриманими у групах лікованих та інтактних і контрольних тварин. Отже, при застосуванні лікарських засобів за умов модельованих гепатитів спостерігалася вірогідна відмінність між аналогічними показниками при застосуванні кожного препарату і контроль-



ної групи, що свідчить про терапевтичний ефект. Слід, однак, відзначити, що виявлена суттєва різниця між фармако-терапевтичною активністю кожного препарату зокрема. Крім того, вірогідна відмінність показників групи інтактних тварин і застосованих препаратів свідчить про те, що патологічний процес, який розвинувся при моделюванні токсичних гепатитів, не завершився і, незважаючи на тенденцію до нормалізації, функціональні та метаболічні зміни залишилися.

Для визначення кількісної оцінки вкладу кожного препарату, що був використаний в експерименті, у знайдену відмінність від інтактних і контрольних груп тварин було проведено порівняння двох середніх — t-тест. За результатами t-тесту за всіма визначеними показниками (АлАТ, АсАТ, ДК і ТБК-АП, ЦП) для всіх препаратів, що були використані за умов досліджуваних моделей гепатитів, було встановлено таке:

- 1) суттєві та вірогідні відмінності між групами інтактних і контрольних тварин ( $p < 0,05$ );
- 2) незначна різниця між показниками у групі із застосуванням  $\alpha$ -токоферолу на ак-

тивність АлАТ за алкогольного гепатиту ( $p = 0,218$ ); а також суттєві та вірогідні відмінності контролю з іншими препаратами ( $p < 0,05$ );

3) значні та вірогідні відмінності між групами інтактних і групами із застосуванням кожного препарату окремо ( $p < 0,05$ );

4) практично відсутність різниці між групою інтактних та при застосуванні ЛК (60 мг/кг) при ТХМ-гепатиті ( $p = 0,856$ );

5) показники досліджуваних параметрів у групах із використанням  $\alpha$ -токоферолу та кверцетину за деяких умов суттєво наближаються до показників контрольної групи.

Оскільки отримані нами результати відрізнялися величиною змін за умов різних моделей гепатиту, то нам було цікаво з'ясувати, при якій формі токсичного гепатиту зміни маркерів цитолізу, первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації (ДК і ТБК-АП) та ЦП змінюються найбільш виразно і як використані нами в експериментах препарати впливають на вищезначені показники при кожній із моделей. Для цього було проведено дисперсійний факторний аналіз визначення вкладу моделі гепатиту та препарату і їх взаємо-

дії на досліджувані показники. Одержані результати дають підстави стверджувати, що застосування ліпофлавонової в дозі 10 і 30 мг/кг маси тіла при всіх моделях токсичних гепатитів спричинило найбільший позитивний ефект на рівень АлАТ, АсАТ, ДК, ТБК-АП сироватки крові та ЦП (рис. 1, 2).

Слід зазначити, що застосування тіотріазоліну при ТХМ-гепатиті за силою впливу на рівень АлАТ мало практично рівнозначний ефект із ліпофлавоном, а показники в обох цих групах наблизилися до норми (інтактних тварин). Активність АсАТ при застосуванні ліпофлавонової та тіотріазоліну за умов ТХМ-гепатиту суттєво відрізнялася від інтактних, але була значно більше наближеною до норми, ніж при застосуванні силібору і  $\alpha$ -токоферолу.

Ліпофлавонової і тіотріазоліну мали також найбільший інгібуючий вплив ( $p < 0,05$ ) на активність ДК і ТБК-АП сироватки крові (рис. 3, 4).

Слід зазначити, що дослідження ТБК-АП сироватки крові виявило більш виразний вплив силібору порівняно із  $\alpha$ -токоферолу ацетатом за умов модельованих гепатитів (алкогольного, ТХМ) і тіотріазоліном при ТХМ-гепатиті.

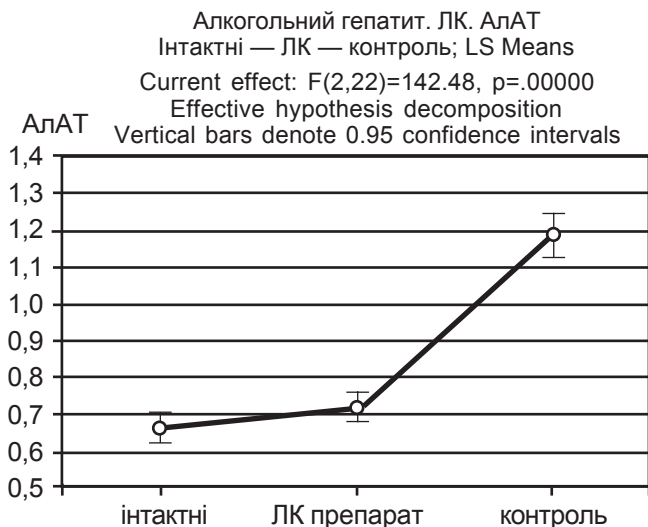


Рис. 1. Дисперсійний аналіз: АлАТ — незалежна змінна; інтактні — препарат (ЛК-ліпофлавонової) — контроль (алкогольний гепатит) — фактор

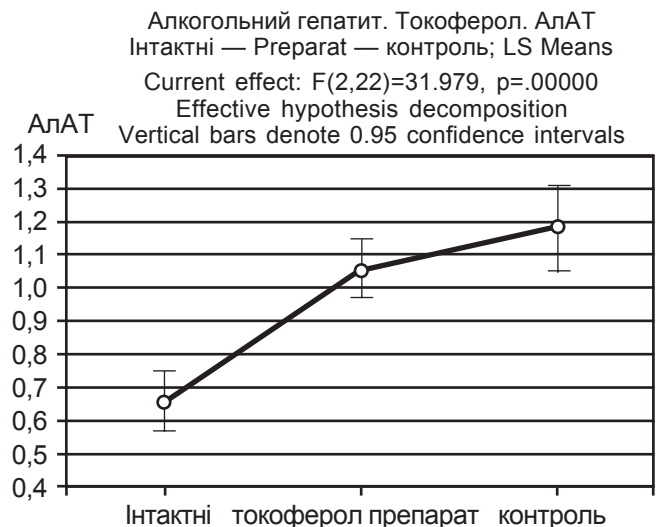


Рис. 2. Дисперсійний аналіз: АлАТ — незалежна змінна; інтактні — препарат (токоферол) — контроль (алкогольний гепатит) — фактор



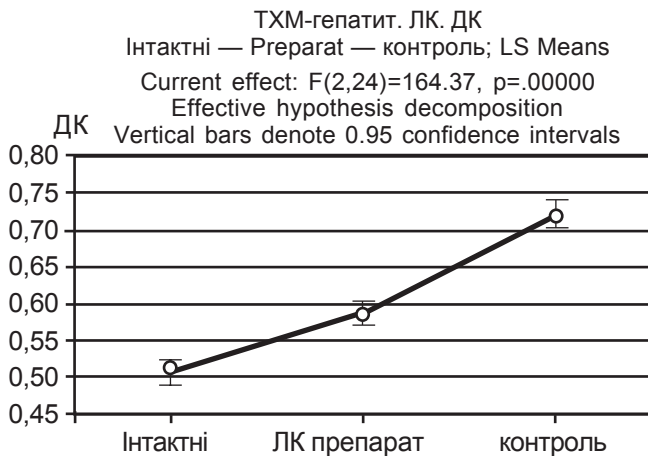


Рис. 3. Дисперсійний аналіз: ДК — незалежна змінна; препарат (ЛК-ліпофлавіон) — контроль (ТХМ-гепатит) — фактор

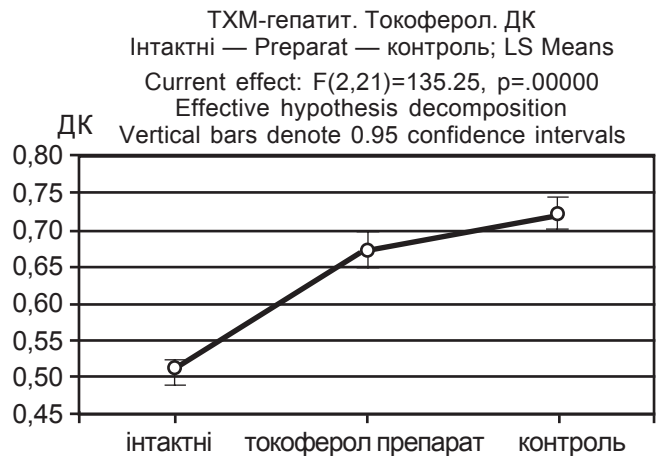


Рис. 4. Дисперсійний аналіз: ДК — незалежна змінна; препарат (токоферол) — контроль (ТХМ-гепатит) — фактор

## Висновки

1. Препарати з антиоксидантною дією, що були використані в роботі, виявляють гепатопротекторну дію різного ступеня вираженості.

2. За ефективністю при різних моделях гепатитів, препарати можна розподілити так:  
— алкогольний гепатит: ліпофлавіон = силібор > кверцетин у гранулах >  $\alpha$ -токоферолу ацетат;

— ТХМ-гепатит: ліпофлавіон > тіотриазолін  $\geq$  силібор >  $\alpha$ -токоферолу ацетат.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати дають можливість рекомендувати проведення клінічних досліджень застосування ліпофлавіону при усіх видах токсичних гепатитів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антоняк Г. Л. Вплив альфа-1-токоферолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи в лейкоцитах тварин за умов введення хлориду кадмію / Г. Л. Антоняк, Л. П. Білецька // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2010. – № 3. – С. 17–23.
2. Буеверов А. О. Оксидантний стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
3. Механізм протиішемічної та антиоксидантної дії Тіотриазоліну

/ І. Ф. Бєленічев, І. А. Мазур, М. А. Волошин [та ін.] // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 2. – С. 28–32.

4. *Вітамін Е: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 17.03.2004 р. Наказом МОЗ України № 140*. – К., 2004.

5. Гріднєв О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднєв // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.

6. Дегтярева І. І. Алкогольная болезнь печени. Лечение / І. І. Дегтярева, І. Н. Скрыпник, С. В. Скопиченко // *Заболевания органов пищеварения*. – К.: Демос, 2000. – С. 241–243.

7. *Изучение влияния препарата «Силицетин» на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита / Л. В. Деримедведь, В. Г. Демьяненко, Бодри Хамам Салих, Д. В. Демьяненко // Фармаком*. – 2004. – № 3. – С. 45–47.

8. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – С. 321–333.

9. Звягинцева Т. Д. Терапевтическая эффективность эссенциальных фосфолипидов при алкогольных поражениях печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, А. В. Дергачова // *Здоров'я України*. – 2004. – № 5 (90). – С. 21–24.

10. Королева Л. Р. Современные гепатопротекторы / Л. Р. Королева // *Российский медицинский журнал*. – 2005. – № 2. – С. 35–37.

11. *Машковский М. Д. Лекарственные средства: рук. для врачей / М. Д. Машковский*. – М.: Новая Волна, 2005. – С. 633–634.

12. *Тіотриазолін: досягнення і перспективи применения в гепато-*

*логии / Н. А. Волошин, А. Д. Визир, В. В. Дунаев [и др.] // 36. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 30–36.

13. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротективної активності ліпосомального кверцетину при гострому експериментальному токсичному гепатиті, викликаному тетрахлорметаном / Л. М. Шеремета // *Одеський медичний журнал*. – 2006. – № 6 (98). – С. 21–25.

14. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної активності ліпосомальної форми кверцетину / Л. М. Шеремета, С. Б. Герашенко // *Архів клінічної медицини*. – 2008. – № 1 (13). – С. 45–47.

15. Azzi Angelo. Molecular mechanism of  $\alpha$ -tocopherol action / Angelo Azzi // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007. – Vol. 43, Issue 1. – P. 16–21.





УДК 616.12-008.313.2:616.147-089]-06

В. В. Ауоров, Ю. І. Карпенко, В. І. Кушніренко, О. В. Горячий

## ВПЛИВ КАТЕТЕРНОЇ ІЗОЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЕВИХ ВЕН У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

Одеський національний медичний університет

Фібриляція передсердь (ФП) — надшлуночкова тахіаритмія, яка характеризується неkoordinованою активністю передсердь із погіршенням їх механічної функції. Фібриляція передсердь є найбільш розповсюдженою аритмією, на яку страждають пацієнти різних вікових груп [1; 2].

Поширеність ФП у загальній популяції є найбільшою серед тахіаритмій і становить 0,4 %; вона збільшується у міру старіння популяції: 0,1 % у віці до 50 років і 9 % — після 80 років. Частота госпіталізацій з приводу ФП становить не менше 40 % від усієї кількості госпіталізацій з приводу порушень ритму серця. Аритмічні симптоми, що значно погіршують якість життя пацієнтів, є основним приводом звертання за медичною допомогою. Доведено, що ФП удвічі підвищує ризик смерті від усіх причин і в 2,4 разу — ризик смерті від серцевих захворювань. Також наявність у хворого ФП збільшує в 5 разів ризик гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та є причиною 20 % усіх ГПМК. З огляду на те, що пароксизмальна і постійна ФП погіршують прогноз виживання та якість життя хворих, доцільність лікування ФП незалежна [1].

Якість життя хворих із ФП значно знижена внаслідок тривалих повторних госпіталізацій, необхідності постійного прийому профілактичної антиаритмічної терапії [1; 2]. Після ізоляції легеневих вен (ІЛВ) якість життя хворих із ФП вивчалася недостатньо [3]. Нині методики оцінки якості життя не уніфіковані [4].

**Метою** нашої роботи є вивчення впливу катетерної ізоляції легеневих вен у хворих із ФП на якість життя з оцінкою віддаленої ефективності процедури.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовані результати катетерної ІЛВ у 143 хворих із ФП, рефрактерної до медикаментозної антиаритмічної терапії (у середньому  $(2,4 \pm 0,5)$  препаратів). Обстежено 93 (65 %) чоловіки, 50 (35 %) жінок, середній вік —  $(45,4 \pm 5,0)$  років; структурна патологія виявлена у 21 (14,6 %) випадку. Пароксизмальна ФП діагностована у 67 (46,9 %) пацієнтів, персистуюча ФП — у 76 (53,1 %) хворих. Період спостереження —  $(36 \pm 12)$  міс. У групу для дослідження включили хворих зі стійкою до медикаментозної терапії ФП із задокументованими щомісячними епізодами. Критеріями

виключення були: фракція викиду лівого шлуночка  $< 35$  %, діаметр лівого передсердя  $> 50$  мм, попередня абляція.

Процедура проводилася після побудови тривимірної анатомічної моделі лівого передсердя з подальшою циркулярною катетерною абляцією колекторів легеневих вен з використанням навігаційної системи EnSite NavX St. Jude (США).

Якість життя пацієнтів до проведення ІЛВ, через 1, 6, 12 міс. оцінювали з використанням анкети Short-Form Health Survey (SF-36) і опитувальника переліку симптомів Symptom Checklist (SCL) версія 3 [5]. У анкетах SF-36 пацієнти оцінювали больові відчуття, загальний стан здоров'я, психологічне здоров'я, фізичне здоров'я, фізичну роль, емоційну роль, соціальну функцію, життєздатність. У кожній субшкалі бали розподіляються від 0 до 100, низькі значення відповідають низькій якості життя.

SCL-опитувальник спеціально розроблений для оцінки симптомів, що викликаються порушенням серцевого ритму. Вивчалися частота і тяжкість симптомів. У даній шкалі менша кількість балів відображає менш симптоматичний стан. Кількість балів коливалася від 0 до 64 для частоти симптомів



## Якість життя хворих із фібриляцією передсердь до і після ізоляції легеневих вен

SF-36 параметр, бали	До ІЛВ	Через 1 міс.	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Психологічне здоров'я	62	76*	80*	78*
Життєздатність	38	60*	62*	60*
Фізичне здоров'я	61	76	78	77
Фізична роль	40	65*	70*	70*
Емоційна роль	53	74	77	77
Соціальна функція	60	80	81	79
Больові відчуття	63	77	79	79
Загальний стан здоров'я	60	69	69	67
SCL-частота симптомів	29	12*	12*	12*
SCL-тяжкість симптомів	24	9*	9*	9*

Примітка. \* — різниця статистично вірогідна порівняно з вихідними показниками,  $p \leq 0,05$ .

і від 0 до 48 для тяжкості симптомів. Пацієнти оцінювали: 1) наявність слабкості; 2) серцебиття, перебоїв в роботі серця; 3) почастишання роботи серця; 4) запаморочення; 5) головний біль; 6) складність з концентрацією уваги; 7) труднощі з затримкою дихання; 8) задишку; 9) припливи; 10) пітливість; 11) погіршення апетиту; 12) нудоту; 13) погіршення сну; 14) біль у грудях під час виникнення аритмії; 15) біль у грудях у стані спокою, без наявності аритмії. Симптоми класифікувалися від 0 до 5 балів: 0 — відсутність симптомів; 1 — рідкісні симптоми; 2 — не часто, 3 — часто, 4 — постійно. Тяжкість симптомів оцінювалася: 1 — слабо; 2 — помірно, 3 — сильно [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням параметричних статистичних методів, описової статистики ( $M \pm SD$ ,  $Md$  (LQ, VQ)), з довірчою ймовірністю 95 %,  $p \leq 0,05$ ), програмного забезпечення "Statistica 6.0" Statsoft.

## Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз субшкал анкети якості життя через 1 міс. після ІЛВ показав значне поліпшення якості життя пацієнтів. Позитивні зміни, що настали через 1 міс., мали тенденцію до подальшого поліпшення через 6 міс. після абляції та стабілізації досліджуваних параметрів через 12 міс. Найбільш виражене поліпшення було відзначено нами у фізичній та емоційній ролях: ці показники збільшилися на 62,5 і 39,6 % відповідно (табл. 1).

Оскільки шкала симптомів (SCL) є специфічною стосовно симптомів, пов'язаних з аритмією, динаміка балів, що відображає зменшення частоти симптомів і їх тяжкість, була очевидною (див. табл. 1). Так, частота симптомів, пов'язаних з аритмією, зменшилася з

(29±3) бали до процедури до (12±2) бали через 1 міс. після неї (зниження 59 %). Надалі істотної динаміки цього показника ми не спостерігали. Тяжкість симптомів знизилася з (24±4) до (9±3) бали (зниження 63,5 %) через 1 міс. після операції зі збереженням значень протягом періоду спостереження. Індивідуальний аналіз якості життя через 6 міс. показав, що після ІЛВ поліпшення цього показника було у 124 (86,7 %) із 143 хворих, без змін — у 11 (7,7 %) хворих, погіршення — у 4 (2,8 %) випадках (рис. 1). Загальна сума

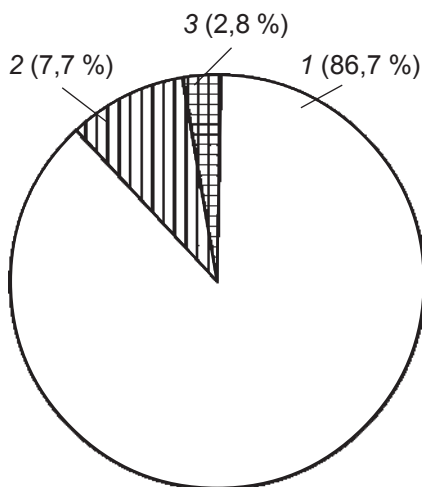


Рис. 1. Аналіз якості життя пацієнтів через 6 міс. після ізоляції легеневих вен: 1 — поліпшення; 2 — без змін; 3 — погіршення

балів за 8 шкалами оцінки якості життя (SF-36) вірогідно збільшилася з (437±45) до (596±48) балів (зростання 36,9 %). Частота симптомів за опитувальником симптомів (SCL) зменшилася: (29±4) бали до ІЛВ і (12±2) бали через 6 міс. після процедури. Тяжкість симптомів, що викликаються аритмією, після процедури зменшилася в 2,7 разу: з (24±4) до (9±3) бали (рис. 2).

Показане поліпшення показників якості життя пояснюється відновленням синусового ритму або зменшенням кількості і тривалості нападів ФП

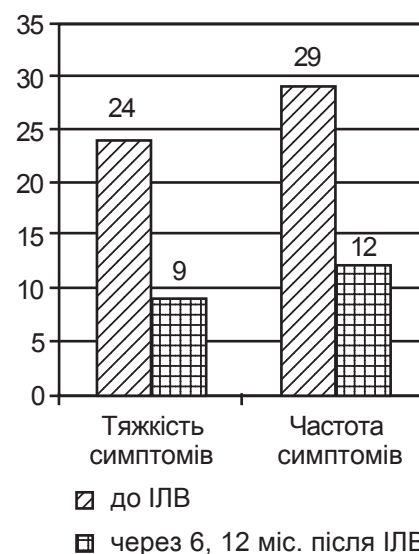


Рис. 2. Динаміка балів за опитувальником SCL



у пацієнтів, отже, зниженням кількості прийнятих медикаментозних препаратів (у тому числі варфарину) та необхідності постійного лабораторного контролю коагулограми, зменшення частоти госпіталізацій, електрокардіоверсій, викликів «швидкої допомоги» тощо.

Згідно з результатами нашого дослідження, покращання якості життя (ефективність процедури) має сильну позитивну кореляцію з виникненням вагусних реакцій під час проведення процедури (брадикардія, паузи в момент аплікації) ( $r=0,82$ ) і при здійсненні добового холтерівського моніторування — збільшення ЧСС у середньому на  $(11\pm 4)$  удари за хвилину; збільшення варіабельності серцевого ритму ( $r=0,8$ ).

Поліпшення якості життя хворих після катетерного усунення ФП продемонстровано у дослідженнях L. Guédon-Moreau [2], D. Wilber [3], A. Wokhlu [4]. У роботах даних авторів розглядаються різні методики катетерної радіочастотної абляції зон даху, задньої стінки лівого передсердя; ділянки мітрального клапану тощо, тимчасом як наше дослідження зосереджене на єдиній, найбільш вдалій, на нашу думку, методиці ІЛВ. Ця методика дозволяє домогтися високої ефективності процедури при невеликому обсязі ушкодженого міокарду та меншій тривалості операції порівняно з іншими методами. Клінічне поліпшення, що настає відразу після процедури, зберігається і у віддаленому періоді. Ми, як і інші автори, відзначили збільшення суми балів за усіма восьми субшкалами анкети SF-36 і позитивну редукцію балів у опитувальнику SCL.

Обмеження дослідження полягає у тому, що була відсутня група контролю (група стандартного лікування), однак доопераційний статус обстежених пацієнтів був своє-

рідним «контролем» для їх післяопераційного стану. Отримані в ході дослідження дані не виключають можливості майбутньої реіннервації в післяопераційному періоді. Відновлення вегетативних структур з часом, безумовно, відбувається, як це було показано при трансплантації серця [7]. Проте метою ІЛВ є ізоляція максимально можливої кількості осередків аритмії. Напевне, в результаті регенерації нервових елементів сформуються нові нормально функціонуючі гангліонарні сплетення без схильності до гіперпродукції нейротрансмітерів [8]. Тим же часом рецидивування ФП після ІЛВ можна пояснити існуванням критичної кількості уражених гангліонарних сплеть, спільна робота яких викликає ініціювання і підтримку ФП. Ця критична величина може варіювати і є індивідуальною для кожного пацієнта.

## Висновки

1. Катетерна радіочастотна абляція є сучасним ефективним методом лікування пароксизмальної та персистуючої ФП. Ізоляція легеневих вен підвищує якість життя хворих з ФП завдяки відновленню синусового ритму або зменшенню кількості і тривалості нападів ФП у пацієнтів.

2. Якість життя пацієнтів з ФП переважно визначається кількістю і тривалістю епізодів аритмії.

3. Відзначено збільшення суми балів у всіх восьми субшкалах опитувальника SF-36. Аналіз анкет SCL показав значну позитивну редукцію суми балів, яка відображає як частоту симптомів, що викликаються фібриляцією передсердь, так і їх тяжкість.

4. Покращання якості життя має сильну позитивну кореляцію з виникненням вагусних реакцій під час процедури та після неї.

1. *Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.* – ACC/AHA/ESC, 2010.

2. *Impact of the control of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation on health-related quality of life* / L. Guédon-Moreau, A. Capucci, I. Denjoy [et al.] // *Europace.* – 2010. – Vol. 12. – P. 634–642.

3. *Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial* / David J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – P. 333–340.

4. *Long-Term Quality of Life After Ablation of Atrial Fibrillation: The Impact of Recurrence, Symptom Relief, and Placebo Effect* / A. Wokhlu, K. H. Monahan, D. O. Hodge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2308–2316.

5. *Ware J. E. The SF-36 Health Survey manual and interpretation guide* / J. E. Ware. – Boston : Mass. Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 67 p.

6. *Validation of a New Simple Scale to Measure Symptoms in Atrial Fibrillation: The Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation Scale* / P. Dorian, P. G. Guerra, C. R. Kerr [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 218–224.

7. *The heart reinnervates after transplantation* / D. A. Murphy, G. W. Thompson, J. L. Ardel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69 (6). – P. 1769–1781.

8. *Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation* / R. Cappato, H. Calkins, S. Chen [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 32–38.



І. В. Ашаніна

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ У ДЕРМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський національний медичний університет

Щороку в країнах Європи реєструють приблизно 5–7 випадків меланоми на 100 тис. населення, що дорівнює приблизно 9–10 тис. нових випадків на рік [1; 2]. За даними ВООЗ, меланома шкіри (синонім — чорний рак шкіри) становить 4 % від усіх злоякісних новоутворень, посідає друге місце за смертністю після раку легень, друге місце за розповсюдженістю серед жінок 25–29 років після раку молочної залози [3].

Меланома шкіри — це злоякісна пухлина, яка з'являється внаслідок трансформації меланоцитів або невусних клітин, характеризується здатністю до швидкого метастазування лімфогенним і гематогенним шляхами. Вперше меланому було описано Rene Laennec (1806). У 50 % випадків меланома локалізується на тулубі, у 20 % — на нижніх кінцівках, у 17 % — на верхніх кінцівках, у 15 % — на обличчі, шиї, волосистій частині голови.

Загальний коефіцієнт смертності від меланоми шкіри в Україні (на 100 тис. населення) у 2006 р. дорівнював 2,2; у 2007 р. — 2,2; в 2008 — 2,3; у 2009 р. — 2,4; у 2010 р. — 2,3 [1]. Одна з причин такої статистики — пізнє звертання, недостатність засобів діагностики на ранньому етапі захворювання.

Серед причин розвитку меланоми шкіри називають такі:

— спадковість (синдром родинної атипичної родимки і меланоми — CAPM, синдром В-К родимки (диспластичний меланоцитарний невус) — один із варіантів синдрому має

майже 100 % індивідуальний ризик розвитку як мінімум 1 меланоми протягом життя);

— надмірна інсоляція (особливо в дитинстві) — головна, якщо не єдина причина, в тому числі — солярій, який є дуже небезпечним;

— травматизація;

— велика кількість родимок на тілі (понад 50);

— родимки великого розміру (> 7 мм у діаметрі) [3].

Серед країн світу за розповсюдженістю захворювання передують Австралія та Нова Зеландія (табл. 1).

В Україні захворюваність у 2009 р. серед чоловіків становила 4,9 (загальний коефіцієнт) на 100 тис. населення, серед жінок — 6,6 (табл. 2). Як бачимо, коефіцієнт щороку збільшується [7].

Ситуація, що склалася, потребує системного аналізу з метою формування концептуальних обґрунтованих дій, спрямованих на оптимізацію профілактики й удосконалення діагностики новоутворень шкіри.

Безумовно, клінічна діагностика пігментних шкірних утворень залишається важливою в практиці дерматолога, але на сучасному етапі, в умовах погіршення екологічної ситуації, збільшення рівня сонячної активності, особливо в умовах півдня України, онкологічна настороженість повинна бути присутня в роботі дерматолога. Найбільша кількість меланом реєструється в Криму. З 2006 по 2010 рр. показники захворюваності в Автономній Республіці Крим збільшилися на 31,8 %, тимчасом як загальноукраїнські — на

14 % [1]. У Росії, в Краснодарському краї (також південний регіон), у 2008 р. злоякісні новоутворення шкіри посідали третє місце за рівнем захворюваності серед усіх онкологічних захворювань, поступаючись раку легень і молочної залози. За 10 років (1999–2008 рр.) загальна захворюваність зі злоякісних пухлин меланоцитарного характеру у Російській Федерації збільшилась у 1,8 разу та в 1,6 разу — немеланоцитарних утворень. Захворю-

Таблиця 1

**Захворюваність на меланому на 100 тис. населення станом на грудень 2008 р. серед країн світу**

Країна	Загальний коефіцієнт захворюваності	
	Чоловіки	Жінки
Австралія	51,6	40,7
Нова Зеландія	45,2	44,4
Швеція	19,8	19,9
США	16,4	12,9
Данія	14,8	17,6
Швейцарія	12,5	15,0
Нідерланди	12,2	16,7
Австрія	11,5	15,4

Таблиця 2

**Захворюваність на меланому на 100 тис. населення в Україні станом на 2010 р.**

Рік	Загальний коефіцієнт захворюваності	
	Чоловіки	Жінки
2006	4,4	5,5
2007	4,6	5,9
2008	4,9	6,1
2009	4,9	6,6
2010	4,8	6,2



ваність на меланому шкіри в Росії за 5 років збільшилася на 10,3 %, смертність — на 8 %, середньорічні темпи приросту — 3 % [8].

На сучасному етапі діагноз злоякісної меланоми шкіри базується на даних клінічного огляду та світлової дерматоскопії, яка сприяє оптимізації діагностики, необхідність біопсії слід обговорити, бо таке втручання може призвести до розвитку метастазів. Використання онкомаркерів для визначення малих кількостей клітин меланом, що циркулюють у крові або в кістковому мозку, прогностичної цінності на ранніх стадіях захворювання не мають [3]. Також використовують УЗД шкіри в режимі сканування з використанням височастотних датчиків, що дозволяє об'єктивізувати клінічні дані. Можна визначити й оцінити диференціювання епідермісу та дерми, товщину ехоструктури, ехогенність, судинний малюнок [4].

У 5 % випадків меланома може локалізуватися на сітківці ока та структурах ЦНС. Так, наприклад, описано поєднання невусу Оти (вперше описаний у 1939 р. М. Ота як осередок шкірної пігментації, який локалізується навколо ока за ходом першої та другої гілок трійчастого нерва) з меланою ока (може локалізуватися на судинній оболонці, склері, райдужці, війчастому тілі, очному нерві).

Найбільш часті сполучення: увеальної меланоми та раку молочної залози, сечового міхура. Офтальмологи меланому діагностують рідко, але принципово важливо, де локалізується первинний осередок, тому що лікування первинного осередка і метастатичної пухлини принципово різне [5]. Вроджені гігантські невоклітинні невуси слід розглядати як попередники меланоми, однак доволі часто з цих осередків розвиваються так звані псевдомеланоми, диференцію-

вати їх від справжньої меланоми доволі складно [3]. Також найбільш підозрілими є темно-коричневі та чорні меланоцитарні невуси (МН), з насторогою слід ставитися до синюшних, білих, червоних ділянок на поверхні МН, особливо у людей слов'янського типу, зі світлою шкірою [2].

За наявності МН широкого використання набула дерматоскопія як один з основних методів, який дозволяє на ранніх етапах запідозрити можливість злоякісного переродження того або іншого пігментного утворення на шкірі, а також діагностувати деякі непігментні утворення, як-от: базальноклітинну карциному, диспластичний невус, акантозний себорейний кератоз, себорейну кератому, ангіокератому, голубий невус та ін.

Вперше поняття «дерматоскопія» було введено Saphier (1920) [1].

В основі роботи дерматоскопа лежать збільшення (наприклад, ручний дерматоскоп HEINE mini 3000 дає 10-кратне збільшення) та освітлення, в результаті якого, внаслідок поглинання світла гемоглобіном і меланіном, усі шари шкіри: роговий та інші шари епідермісу, сосочковий та сітчастий шари дерми — є досяжними для обстеження на більш тонкому рівні.

Техніка поверхневої шкірної дерматоскопії з імерсією (використовують дерматоскопічне імерсійне масло, гель для УЗД) дає можливість ідентифікувати значно тонші деталі утворень порівняно зі звичайним збільшенням. Імерсійні засоби використовують для полегшення оцінки пігментних утворень при освітленні дерматоскопом.

За допомогою дерматоскопа можна розв'язати такі завдання:

— визначити, чи є дане утворення на шкірі пігментноклітинним або воно має іншу клітинну етіологію;

— ідентифікувати типові структурні елементи пігментноклітинних утворень: пігментну сітку, вузлики, гранули, гіллясті смужки, псевдоподії, сіро-голубі зони, вуаль, псевдофолікулярні отвори, зроговілі псевдокісти, червоні або чорно-голубі зони, структури у формі кленового листка та ін.;

— оцінити такі параметри утворення за системою ABCD:

A) асиметрію (максимальний індекс для асиметрії — 2 за двома площинами, на які можна поділити утворення);

B) границі (максимальний індекс — 8 за восьми секторами, на які поділено утворення);

C) колір — поліхромію (максимальний індекс — 6 за кількістю кольорів);

D) динаміку — структурні зміни (максимальний індекс — 5 за кількістю структур, що змінюються).

На підставі аналізу цих дерматоскопічних даних розраховується коефіцієнт Штольца, так званий дерматоскопічний індекс (DS):

Асиметрія (A)  $\times$  1,3

Границя (B)  $\times$  0,1

Колір (C)  $\times$  0,5

Зміни (D)  $\times$  0,5

DS за Штольцем — найбільш важливий діагностичний критерій. Якщо DS більше 5,45, то утворення зараховують до розряду малігнізованих, якщо індекс становить 4,75–5,45 — імовірність дорівнює 50 на 50 %, а пухлина має бути зарахована до розряду підозрілих [2].

Також використовують так звану 7-точкову «глазговську» систему:

- 1) зміна розмірів, об'єму;
- 2) зміна форми, країв;
- 3) зміна кольору;
- 4) зміна кольору + запалення;
- 5) кірка або кровоточивість;
- 6) зміна відчуття;
- 7) діаметр більше 7 мм

Залежно від фаз росту пухлини, патоморфологічно виділяють ступінь інвазії за Кларком: I–II ст. — радіального росту (в межах епідермісу), III–



IV — вертикального росту (в дерму) [7]. При поверхнево розташованій меланомі контакт із судинами відсутній, тому метастазування не відбувається, проте 97 % пацієнтів мають меланому з глибоким рівнем розташування.

За даними Національного інституту раку з 1990 по 2007 рр. було проліковано 1915 пацієнтів, у 4,9 % діагностовано пухлинні вузли в післяопераційному рубці та в зоні радіусом до 5 см навколо нього. При цьому первинна меланома була діагностована у 36,8 % чоловіків та у 63,2 % жінок, вік пацієнтів — від 20 до 78 років. Термін ремісії після видалення становить 13 міс., а термін маніфестації рецидивів і метастазів коливається від 1 міс. до 20 років і більше [9].

Профілактика полягає у ранньому активному виявленні передмеланомних уражень, що дозволяє зробити дерматоскопія.

Дерматологу також необхідно приділяти увагу профілактиці трансформації пігментних та непігментних утворень на шкірі та вести роз'яснювальну профілактичну роботу серед пацієнтів: по-перше, щодо необхідності уникати перебування на сонці в години його найбільшої активності і пам'ятати, що надмірний вплив сонячних променів є небезпечним, особливо це стосується дітей до трьох

років, використовувати сонцезахисні засоби. Слід займатися самодіагностикою, тобто стежити за динамікою існуючих утворень, для чого можна використовувати так зване правило російської аббревіатури ФІГАРО:

Ф (форма) — при меланомі вона опукла, що краще видно при бічному освітленні, меланоми *in situ* і акральньо-лентигозна — плоскі;

И (изменения) — зміни розміру, прискорення росту — важлива ознака;

Г (границы) — границі неправильні, край «з'їдений»;

А (асимметрия) — одна половина пухлини не схожа на іншу;

Р (размер) — звичайно понад 6–7 мм;

О (окраска) — зміна, поліморфність забарвлення [6].

При змінах за будь-яким параметром, а тим більше за кількома параметрами потрібна консультація дерматолога або онколога.

У зв'язку з великим занепокоєнням у суспільстві цією проблемою в Україні питання про широке впровадження дерматоскопії в практику спеціаліста-дерматолога є актуальним та необхідним для ранньої, своєчасної діагностики.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Прохоров Д. В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений меланомы кожи в АР Крым / Д. В. Прохоров // Український жур-

нал дерматології, венерології, косметології. — 2001. — № 2. — С. 25–29.

2. *Краткий курс дерматоскопии. Диагностика пигментных поражений кожи* : Атлас [Электронный ресурс]. — Heine. — 31 с. — Режим доступа : <http://www.heineopto.ru>

3. *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти.* — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 724 с.

4. Курдина М. И. Ультразвуковая диагностика в дерматологии / М. И. Курдина, Л. А. Макаренко, Н. Ю. Маринич // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 4. — С. 11–15.

5. *К развитию меланомы глаза при приобретенном невусе Оты* / В. А. Молочков, А. А. Рябцева, А. В. Мясонов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010. — № 3. — С. 4–7.

6. *К дифференциальной диагностике интрадермального меланокитарного невуса* / А. В. Молочков, Л. С. Багапш, А. А. Грознова, Л. А. Ледникова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 3. — С. 9–12.

7. *Заболеваемость меланомой кожи в Украине* / С. И. Коровин, Л. О. Гуляк, Б. А. Толетонятов [и др.] // Онкология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 18–22.

8. Рухина Т. Г. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Краснодарском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики / Т. Г. Рухина, М. Б. Аксененко, С. Н. Гырылова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 4. — С. 4–9.

9. Коровин С. И. Хирургическое лечение при первичном очаге меланомы / И. С. Коровин // Онкология. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 90–92.

УДК 616.858.6:577.169

І. В. Богданова

## АКТИВНІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ ТА ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

При дегенерації нейронів у нігдростріатній системі, яка відповідає за регуляцію рухових реакцій організму, одно-

часно відбувається порушення функціонування нейронів у гіпоталамусі, де дофамін бере участь у контролі нейро-

ендокринних функцій [1; 2]. В останньому випадку змінюється секреція гормонів гіпофіза.



**Метою** даного дослідження було оцінити зміни концентрацій гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної та гіпофізарно-тиреоїдної систем у сироватці крові хворих на хворобу Паркінсона (ХП).

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені у трьох групах хворих віком від 35 років із підтвердженим діагнозом ХП, які проходили обстеження й лікування у Державній установі «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Першу групу становили 50 хворих із симптоматикою, що відповідає 1–2-й стадіям шкали Хена і Яра, другу групу утворили 95 хворих, тяжкість захворювання яких відповідала 2,5–3-й стадіям шкали Хена і Яра, у пацієнтів цієї групи ускладнення терапії були або відсутні, або не виражені. До третьої групи увійшли 55 хворих з тяжкістю захворювання, яка відповідає 3–5-й стадіям шкали Хена і Яра з вираженими суб'єктивно значущими й інвалідизуючими ускладненнями терапії.

Контрольну групу утворили 50 осіб, які не мали ознак нейродегенеративного захворювання, психічних розладів і значущої соматичної патології, вірогідно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів.

Вміст кортизолу, кортикотропіну, тиреотропіну та тироксину в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реактивів «Стероид ИФА-кортизол-01», «DSL-10-5100 Active АСТН Elisa», «Тироид-ИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тироксин». Імуноферментний метод ґрунтується на принципі зв'язування специфічного антигену, що сенсibilізований на твердій фазі, зі специфічними антитілами будь-якого класу із сироватки або плазми крові хворих і подальшому ут-

воренні сандвіча з видоспецифічними моноклональними антитілами до Іg відповідного класу людини та кон'югатом, поміченим пероксидазою хрому. У ході ферментативної реакції після додавання субстрату формується кольоровий продукт, оптична щільність якого реєструється на спектрофотометрі на певній довжині хвилі (залежно від виду субстрату); далі за спеціальною схемою можна зробити розрахунок титру специфічних антитіл. Концентрацію в пробах розраховували за допомогою стандартної кривої варіантів абсорбції концентрацій. Для перевірки гіпотез щодо тотожності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних виборок використовували t-критерій Ст'юдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант.

### Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХП I групи рівень кортикотропіну та кортизолу в сироватці крові мав тенденцію до збільшення, але воно було невірогідним. У хворих II групи вміст цих гормонів статистично вірогідно збільшувався порівняно з контролем відповідно на 70 і 31 %. Для хворих III групи підвищення цих показників було ще більш виразним і становило відповідно 127 і 50 %. У цих хворих вміст кортикотропіну залишався вірогідно збільше-

ним порівняно з I (на 76 %) та II (на 33 %) групами хворих, а кортизолу — лише порівняно з I групою (на 38 %) (табл. 1).

З огляду на отримані результати, можна передбачити, що при ХП, залежно від тяжкості її перебігу, наявна підвищена секреція кортикостероїдів. Гіперкортицизм у II і III групах хворих на ХП можна представити як модель хронічного стресу. Крім того, кортикостероїди здатні підвищувати активність печінкового ферменту — триптофанпіролази, який каталізує переключення обміну триптофану на кінурениновий шлях. Останній, за результатами попередніх досліджень, імовірно виявляється при легкому та середньому перебігу ХП. Дія кортикостероїдів також пов'язана з підвищенням активності тирозинтрансамінази печінки, що супроводжується зниженням вмісту тирозину у крові. Це, у свою чергу, сприяє зменшенню синтезу катехоламінів у головному мозку. Таким чином, при ХП створюється своєрідне «хибне коло»: зміна активності гіпофізарно-наднирковозалозної системи у бік гіперкортицизму призводить до дефіциту біогенних амінів у головному мозку, а дефіцит моноамінів зумовлює підвищену секрецію кортикостероїдів. На нашу думку, виникнення такого «хибного кола» може бути спричинене дефектами та порушеннями у різних ланках патогенетично-

Таблиця 1

**Вміст кортикотропіну та кортизолу в сироватці крові хворих на хворобу Паркінсона залежно від тяжкості перебігу, M±m**

Групи хворих	Показник	
	Кортикотропін, пг/мл	Кортизол, нмоль/л
Контроль, n=50	25,02±2,78	487,9±56,5
I, n=50	32,30±4,13	529,1±55,4
II, n=95	42,62±5,64*#	638,3±67,8*
III, n=55	56,73±7,21*#, ##	732,4±77,9**

*Примітка.* У табл. 1 і 2: \* — вірогідно порівняно з контролем (p<0,05); # — вірогідно порівняно з I групою (p<0,05); ## — вірогідно порівняно з II групою (p<0,05).



го ланцюга. Це, у свою чергу, підкреслює поліетіологічність ХП.

Міжсистемні та міжгормональні взаємовідношення найбільш виразно виявляються у рамках гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, з одного боку, та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної, з другого.

У пацієнтів I групи не виявлено змін стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. Вміст гормонів, що її характеризує, тиреотропіну та тироксину практично дорівнював значенням контролю (табл. 2). У хворих на ХП II і III груп спостерігалася односпрямована динаміка, а саме статистично вірогідне зменшення у сироватці крові концентрації тиреотропіну та тироксину порівняно з контролем. У пацієнтів II групи воно становило відповідно 53 та 22 %, III групи — 64 та 46 %. Слід відзначити, що у хворих із середнім і тяжким перебігом ХП вміст тиреотропіну залишався вірогідно зниженим порівняно з легким перебігом відповідно на 51 і 62 %. Рівень тироксину у хворих на ХП III групи був вірогідно зменшеним порівняно як з легким (на 44 %), так і з середнім (на 30 %) перебігом хвороби.

Отримані результати підтверджують реципрокні взаємовідношення між гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозною системами організму. Доведено, що особливо вони простежуються за умов стресу, який викликає

мобілізацію ендogenous кортикотропіну та кортикостероїдів. Звідси, наявність у обстежуваних хворих на ХП II і III груп зворотної кореляції між збільшенням у крові кортизолу та зменшенням тироксину є проявом стрес-реакції.

Нині доведено, що гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система виконує важливу роль у регуляції когнітивних функцій. У ЦНС тиреоїдні гормони впливають на експресію низки нейронспецифічних генів, контролюючи синтез нейромедіаторів [3]. З другого боку, нейромедіатори здатні впливати на активність цієї системи [4; 5], тобто тиреоїдні гормони та нейромедіатори утворюють єдину нейрогуморальну систему, що бере участь у забезпеченні інтегративних функцій головного мозку. Зміни у функціонуванні нейромедіаторних систем при ХП, які спостерігалися у попередніх експериментах, також є однією з причин змін рівня секреції тиреотропіну та тироксину. Дисфункція гіпофізарно-тиреоїдної системи, у свою чергу, супроводжується змінами синтезу нейромедіаторів, чутливості до них відповідних рецепторів [6]. Виявлено, що дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зниження концентрації дофаміну в півкулях головного мозку, мозочку та в ділянці мосту, а в стріатумі при гіпотиреозі зменшується концентрація діоксифенілоцтової та гомованілінової кислот [7].

Отже, при ХП відбувається десинхронізація функціонуван-

ня гіпофізарно-наднирковозалозної та гіпофізарно-тиреоїдної систем, що підтверджується підвищенням у сироватці крові кортикотропіну, кортизолу на фоні зниження тиреотропіну, тироксину. Можна вважати, що в основі патогенезу ХП лежать порушення взаємовідношень між гормональною та нейромедіаторною ланками, і патологічний процес при цьому розгортається тоді, коли обидві ланки — дефіцит медіаторів і порушення секреції гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної та гіпофізарно-тиреоїдної систем — утворюють систему «хибного кола». З другого боку, клінічний перебіг ХП можна безпосередньо пов'язувати із системою адаптації, де провідну роль відіграють досліджувані ендокринні системи. Тільки з урахуванням мультифакторності у розвитку ХП можливо наблизитись до розкодування патогенезу цього захворювання. Тому подальше вивчення питань етіології та патогенезу потрібно проводити методом комплексного вивчення стану систем, відповідальних за підтримку гомеостазу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кучеряну В. Г. Дизрегуляционные нейрохимические механизмы повреждения и смерти nigrostriatalных дофаминергических нейронов при паркинсонизме / В. Г. Кучеряну // Дизрегуляционная патология ; под ред. Г. Н. Крыжановского. — М. : Медицина, 2002. — С. 515–526.
2. Петров Е. С. Дофамин и подкрепляющие системы мозга / Е. С. Петров, А. А. Лебедев // Физиологический журнал. — 1995. — Т. 81, № 8. — С. 135–138.
3. Федотова Ю. О. Эффекты тиреоидных гормонов в центральной нервной системе / Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Основы нейроэндокринологии ; под ред. В. Г. Шаляпина, П. Д. Шабанова. — СПб. : Элби-СПб., 2005. — С. 204–249.
4. Munoz-Cruzado Poce M. J. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression / M. J. Munoz-Cruzado Poce, A. J. Garcia Navas, M. L. Moreno Gomez // Aten. Primaria. — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 176–179.

Таблиця 2

#### Вміст тиреотропіну та тироксину в сироватці крові хворих на хворобу Паркінсона залежно від тяжкості перебігу, $M \pm m$

Групи хворих	Показник	
	Тиреотропін, мкОД/мл	Тироксин, нмоль/л
Контроль, n=50	11,24±1,95	73,7±8,6
I, n=50	10,72±1,67	71,9±9,2
II, n=95	5,23±0,85**	57,6±6,8*
III, n=55	4,09±0,78**	40,1±4,9**,#



5. *Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain* / O. Broedel, M. Eravci, S. Fuxius [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285, N 3. – P. 470–480.

6. *Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг* / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова. – СПб. : Лань, 2002. – 184 с.

7. *Joffe R. T. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression* / R. T. Joffe, M. Marriott // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, N 10. – P. 1689–1691.

УДК 612.171.7-053.1:616.132.13-007.271:616.216.3-002

Р. Й. Лекан, О. О. Лосєв, В. І. Босенко, В. П. Бузовський,  
О. В. Бєляков, О. В. Рудомьоткін, К. О. Лосєва, О. В. Глянцев,  
А. В. Попсуйко, І. Є. Буряченко, І. Р. Лекан

## КОРЕКЦІЯ НАДКЛАПАННОГО СТЕНОЗУ АОРТИ, УСКЛАДНЕНОГО ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ, В УМОВАХ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ І ЗУПИНКИ КРОВООБІГУ

Одеський національний медичний університет,  
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня

### Вступ

Надклапанний стеноз аорти — вроджена вада серця (ВВС), яка являє собою локальне звуження просвіту висхідної аорти на рівні синотубулярної зони (СТЗ) [1–3]. Ускладнення надклапанного стенозу аорти (НСА) інфекційним ендокардитом у зоні стенозу із деструктивними запальними змінами висхідної аорти (ВА) та розповсюдженням вегетацій у просвіті дуги аорти (ДА) вносить кардинальні зміни в методику виконання повної корекції вади. Використання технології штучного кровообігу із його нетривалою зупинкою на тлі глибокої гіпотермії дозволяє адекватно забезпечити захист головного мозку від ішемії та виконати оперативне втручання в повному обсязі.

**Мета роботи** — оприлюднити винятковий досвід корекції критичного надклапанного стенозу аорти, ускладненого інфекційним ендокардитом.

### Матеріали та методи дослідження

До відділення серцево-судинної хірургії Одеської обласної дитячої клінічної лікарні

у вересні 2010 р. надійшла хвора К., віком 10 років, масою 34 кг, зі скаргами на підвищення температури до 38 °С, задишку при фізичному навантаженні. З анамнезу хвороби відомо, що дівчинка знаходилась у педіатричному відділенні міської дитячої лікарні, отримуючи терапію протягом місяця з приводу пієлонефриту.

Після фізикального дослідження виявлений систолічний шум з епіцентром у II міжребер'ї справа від грудини. На електрокардіограмі ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. За даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження виявлено критичний надклапанний стеноз аорти: градієнт систолічного тиску (ГСТ) становив 145 мм. рт. ст., інфекційний ендокардит — рухомі вегетації (3 × 5 мм) у просвіті ВА, плечоголового стовбура і лівої сонної артерії. За даними лабораторних методів дослідження, у загальному аналізі крові анемія 97 г/л, з нормальною формулою, у загальному аналізі сечі виявлено підвищений вміст білка до 0,99 г/л, еритроцитурію, лейкоцитурію. Встановлено клінічний діагноз: ВВС. Надклапанний стеноз аорти.

Інфекційний ендокардит. Вторинна нефропатія.

Враховуючи анатомію ВВС (рис. 1) і наявність інфекційного ендокардиту у ВА та ДА (рис. 2), ми ухвалили рішення про хірургічне втручання, і 28 жовтня 2010 р. була прове-

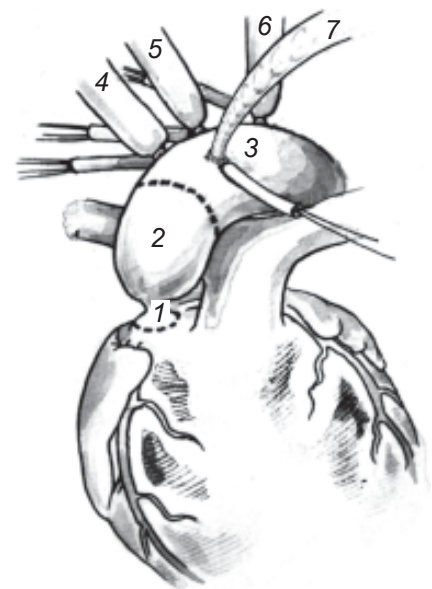


Рис. 1. Схема надклапанного стенозу аорти: 1 — місце звуження синотубулярної зони; 2 — висхідна аорта; 3 — дуга аорти; 4 — плечоголовний стовбур; 5 — ліва сонна артерія; 6 — ліва підключична артерія; 7 — аортальна каанюля



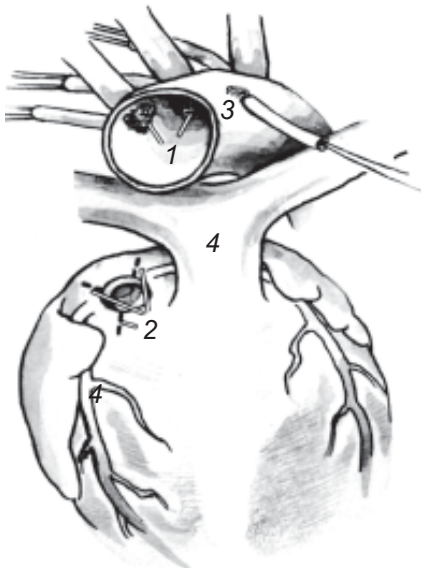


Рис. 2. Схема видалення вегетацій у момент зупинки кровообігу: 1 — вегетації в просвіті дуги аорти; 2 — симетричні розрізи на синусах Вальсальви; 3 — місце канюляції аорти; 4 — стовбур легеневої артерії

дена операція. Після середньої стернотомії і перикардіотомії виділені та взяті на турнікети плечоголовний стовбур, ліва сонна і ліва підключична артерії. Підключений і запущений апарат штучного кровообігу (АШК). Дренаж лівого передсердя. Гіпотермія до 32 °С. Антеградна кардіоплегія в корінь аорти (Custodiol 30 мл/кг маси тіла). Аорта поперечно перерізна у місці звуження, отвір у якому був діаметром до 5 мм. Синотубулярна зона різко гіоплазована, її оброблено антисептиком і рясно промито розчином.

Проведені три симетричні розрізи надклапанного кільця до рівня аортальних синусів (див. рис. 2), причому лівий коронарний синус — справа від вічка лівої коронарної артерії, а правий — зліва від вічка правої коронарної артерії. Аортальний клапан тристулковий, компетентний після водної проби. При ревізії — ВА від рівня СТЗ до 4 см у дистальному напрямі різко потовщена, просвіт виповнений вегетаціями, спостерігається запальний процес у вигляді аортиту. От-

же, було розцінено, що цей сегмент аорти непридатний для реконструктивних маніпуляцій, у зв'язку з чим він видалений до рівня плечоголовного стовбура (див. рис. 2).

Виконана пластика кореня аорти з допомогою трьох трикутних шматків з автоперикарда, обробленого розчином глутаральдегіду, за методом Брома (рис. 3).

Фіксацію шматків проводили проленом 5/0, безперервним швом. Гіпотермія до 18 °С. Затиснені турнікетами судини дуги аорти. Положення Тренделенбурга, зупинка кровообігу. Вегетації видалені з просвіту ДА, місця останніх оброблені розчином антисептика. Між дистальним кінцем ВА і судинним протезом політетрафлюоретилену (Gore-Tex) діаметром 18 мм накладений анастомоз за допомогою безперервного шва проленом 5/0 (рис. 4). Профілактика повітряної емболії. Протез заповнений фізіологічним розчином, на нього накладено затискач, зняті турнікети з судин ДА, повторно заканюльована аорта, підключений АШК. Час зупинки кровообігу 29 хв. Між сформованим коренем аорти і проксимальним кінцем протеза Gore-Tex накладений анастомоз за допомогою безперервного шва проленом 5/0. Тривалість штучного кровообігу 163 хв, перетиснення аорти 122 хв, операції — 6 год 15 хв.

#### Результати дослідження та їх обговорення

В ранньому післяопераційному періоді пацієнтка перебувала у відділенні реанімації, отримувала внутрішньовенну інфузію нітропрусиду натрію в дозі 0,5–1,0 мг/(кг·хв) у зв'язку зі стійкою артеріальною гіпертензією, інгібітори АПФ, ванкоміцин, цефепім, знеболювальні засоби. Хвору було екстубовано через 15 год після закінчення операції та через 3 доби переведено до палати. На момент виписування, згідно з

даними ЕхоКГ, на вихідному тракті лівого шлуночка ГСТ становив 10 мм рт. ст. і у місці накладання дистального анастомозу — 25 мм рт. ст., спостерігалася помірна аортальна недостатність. Через 6 міс. після операції хвора скарг не висловлює, значно розширилися фізичні навантаження. За даними ЕхоКГ, на вихідному тракті лівого шлуночка ГСТ дорівнював 6 мм рт. ст., тимчасом як у місці накладання дистального анастомозу — 20 мм рт. ст., тенденції до зростання помірної аортальної не-

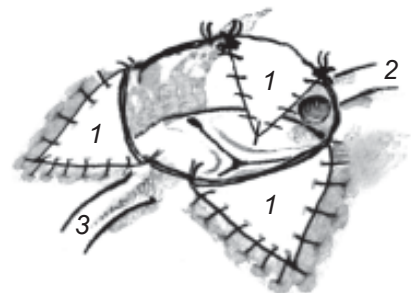


Рис. 3. Схема пластики кореня аорти за Бромом: 1 — пластика трьох синусів Вальсальви трикутними шматками; 2 — ліва коронарна артерія; 3 — права коронарна артерія

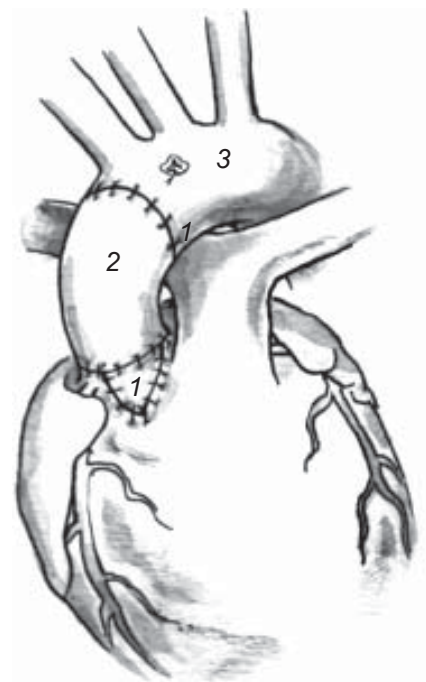


Рис. 4. Схема протезування висхідної аорти: 1 — пластика кореня аорти; 2 — судинний протез із ПТФЕ; 3 — дуга аорти



достатності не спостерігалося.

Надклапанний стеноз аорти — рідкісна вроджена аномалія з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка [1–3], характерними рисами якої є звуження аорти на рівні синотубулярного з'єднання та різного ступеня гіпоплазії синусів Вальсальви [1; 2]. Звуження найчастіше спостерігається у вигляді піщового годинника або фіброзної діафрагми. Сучасна стратегія корекції НСА, згідно з публікаціями провідних кардіохірургічних клінік, ґрунтується на симетричному відновленні трьох синусів Вальсальви, зокрема за методом Брома [1; 3]. Внаслідок аориту методом вибору є протезування висхідної аорти судинним протезом із політетрафлюоретилену.

Методика глибокої гіпотермії (18–20 °С) із зупинкою кровообігу дає можливість

здійснити хірургічну корекцію в ділянці ДА (вроджені аномалії серця з перериванням і гіпоплазією дуги аорти та набуті аневризми дуги аорти) [4]. У нашому випадку видалення рухомих вегетацій із просвіту ДА і локальне оброблення антисептиками забезпечила саме вказана технологія з елімінацією ризику емболізації як судин головного мозку, так і органів черевної порожнини та нижніх кінцівок.

### Висновки

1. Протезування висхідної аорти судинним протезом із політетрафлюоретилену (Gore-Tex) при інфекційному ендокардиті надклапанного стенозу аорти є методом вибору.

2. Симетричне відновлення кореня аорти при корекції надклапанного стенозу аорти за методом Брома забезпечує добрі віддалені результати.

3. Метод глибокої гіпотермії із зупинкою кровообігу дозволив адекватно забезпечити захист головного мозку від ішемії на момент видалення рухомих вегетацій із просвіту дуги аорти.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Зиньковский М. Ф. Врожденные пороки сердца / М. Ф. Зиньковский. — К. : Книга-Плюс, 2010. — Гл. 53. — С. 761–769.

2. Forty-one year of surgical experience with congenital supra-ventricular aortic stenosis / C. Stamm, C. Kreuzer, D. Zurakowski [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 118, N 5. — P. 874–885.

3. Midterm outcomes in supra-ventricular aortic stenosis demonstrate the superiority of multisinus aortoplasty / S. Kaushal, K. L. Backer, C. Mavroudis [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — Vol. 89. — P. 1371–1377.

4. Gardner T. Operative Cardiac Surgery. R. Bonser Circulatory arrest / T. Gardner, T. Spray // Operative management. — L. : Arnold, 2004. — P. 63–71.

УДК 616-002.78-085.322

О. В. Пішак, Г. І. Арич, К. О. Бобкович

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ УРОХОЛУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

В останнє десятиліття зростає захворюваність на подагру [1]. Єдиним гіпоурикемічним препаратом, зареєстрованим в Україні, сьогодні є лише алопуринол. Його застосування нерідко супроводжується ураженням шкіри, гарячкою, порушенням функції печінки та системи травлення. Враховуючи зазначене, актуальним є пошук нових лікарських засобів, які б виявляли гіпоурикемічну дію та позитивно впливали на позасуглобові прояви подагри, зокрема на функцію гепатобіліарної, серцево-судинної та сечовидільної систем, що на-

явні в усіх хворих з даною патологією.

**Мета** дослідження — підвищення ефективності лікування хворих на подагру в період загострення із супровідним ураженням гепатобіліарної системи шляхом патогенетичного обґрунтування включення в лікувальний комплекс рослинного препарату урохолу.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 51 хворого на подагру (49 чоловіків і 2 жінки) під час загострення подагричного артриту із супровідним ураженням гепатобіліарної си-

стеми (ГБС). Вік пацієнтів коливався від 35 до 74 років (53,40±1,10). Критерії включення: хворі на первинну подагру з супровідним ураженням гепатобіліарної системи, гіпертонічною хворобою I–II стадії. Критерії виключення: хворі на подагру з проявами ниркової недостатності.

Усім хворим до та після лікування проводилися клінічні (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження), лабораторні дослідження, а також ультразвукове дослідження печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, нирок на ультразвуковому діагностичному апараті "Shimadzu SDU 500" (Японія).



Для виконання біохімічних досліджень кров брали з ліктьової вени в першу добу перебування пацієнта у стаціонарі на безмедикаментозному фоні та після закінчення стаціонарного курсу лікування (на 16–17-ту добу). Сечу брали з 4-годинним інтервалом у першу та 3-тю–5-ту добу перебування хворого у стаціонарі. Усі біохімічні дослідження виконувалися за стандартними методиками на біохімічному аналізаторі "Ultra" (фірма "Kone", Фінляндія).

Статистичну обробку результатів проводили на IBM PC Pentium III за набором програм Statistica® 5.1 (StatSoft, Inc., США). Статистичний аналіз даних виконували за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин показників (M), середньої похибки (m), середньоквадратичного відхилення (y), ймовірність можливої похибки кожного показника — за статистичним t-критерієм Стьюдента.

Внаслідок проведеного обстеження в усіх хворих були

виявлені певні клінічні ознаки уражень ГБС, які проявлялися картиною хронічного некаменного холециститу в 39 (76,5 %) пацієнтів, хронічного стеатогепатозу — в 18 (35,3 %), причому у 28 (54,9 %) з них спостерігалися прояви поєднання вищезгаданих недуг.

Усіх хворих поділили на дві групи. Пацієнти I групи (порівняння, n=20) приймали базисний лікувальний комплекс, який включав: діету № 6, наклофен (по 50 мг двічі на добу), локальну протизапальну терапію (димексид з лідокаїном, новокаїном, аналгіном, дексаметазоном, гепарином), фізіотерапевтичні процедури. Хворим II групи (дослідної, n=31) додатково призначали препарат «Урохол» виробництва Житомирської фармацевтичної фабрики (Україна) по 20 крапель тричі на добу за 30 хв до вживання їжі впродовж 15–18 днів. Біохімічним контролем слугували дані, отримані при дослідженні крові 12 практично здорових людей. Пацієнти усіх груп були репрезентативними за віком, статтю та тяжкістю захворювання.

## Результати дослідження та їх обговорення

Використання урохолу у хворих на подагру сприяло більш швидкому зникненню клінічних симптомів ураження ГБС (болючості при пальпації у правому підребер'ї, здуття живота, гіркоти та сухості в роті), нормалізації концентрації білірубину, сечової кислоти (СК), сечовини, активності ензимів печінки (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП)) у плазмі крові (табл. 1) відносно пацієнтів групи порівняння.

Даний клінічний ефект зумовлений, імовірно, вдало підібраними та взаємодоповнюючими складовими урохолу. До складу даного препарату входять: плоди моркви дикої (0,2 г/мл), листя ортосифону тичинкового (0,18 г/мл), трава споришу звичайного (0,15 г/мл), кукурудзяні приймочки (0,12 г/мл), квіти бузи чорної (0,1 г/мл), трава хвоща польового (0,1 г/мл), шишки хмелю (0,5 г/мл), бере-

Таблиця 1

**Динаміка біохімічних показників крові у хворих на подагру із супровідним ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препарату урохолу, M±m**

Показники, що досліджували	Контрольна група, n=12	Група порівняння, n=20		Дослідна група, n=31	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,90±0,61	24,50±2,48*	22,00±1,58	28,20±1,82*	17,70±1,53
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,90±0,44	4,10±0,37	3,90±0,51	4,90±0,41*	4,70±0,42
Холестерин, ммоль/л	4,50±0,24	7,30±0,59*	7,10±0,25	8,60±0,28*	7,30±0,35
Тригліцериди, ммоль/л	1,30±0,09	2,20±0,22*	2,20±0,37	3,40±0,26*,**	2,70±0,12
Сечова кислота, мкмоль/л	359,20±11,75	482,40±17,17*	466,70±7,03	503,60±7,63*	369,10±16,15#
Сечовина, ммоль/л	5,40±0,39	9,50±1,17*	8,70±1,76	9,60±1,05*	4,90±0,28
Креатинін, мкмоль/л	69,70±2,97	83,80±3,14*	82,80±4,63	89,10±2,95*	69,40±2,73#
АСТ, ОД/л	30,40±1,76	49,80±4,53*	38,60±4,49	49,50±2,32*	32,20±2,77
АЛТ, ОД/л	30,50±1,18	51,20±9,16*	31,90±8,96	49,80±1,18*	25,80±2,17
ЛДГ (заг.), ОД/л	331,40±16,43	444,00±34,81*	405,40±24,12	469,60±9,42*	334,50±19,54#
Лужна фосфатаза, ОД/л	199,60±14,61	132,60±11,16*	135,30±14,54	135,30±5,57*	127,20±6,99
ГГТП, ОД/л	36,30±2,24	91,70±9,95*	78,10±5,57	99,80±8,02*	42,90±3,17#

*Примітка.* У табл. 1 і 2: \* — вірогідність різниці між показниками до лікування та контрольною групою (p<0,05); \*\* — вірогідність різниці між показниками до лікування в дослідній групі та групі порівняння (p<0,05); # — вірогідність різниці між показниками після лікування в дослідній групі та групі порівняння (p<0,05); n — кількість спостережень.



зові бруньки (0,05 г/мл), трава звіробою (0,04 г/мл), листя м'яги перцевої (0,01 г/мл). Доведено, що звіробій звичайний має антиоксидантні, знеболювальні, протизапальні властивості, знижує у крові рівень холестерину. Це пов'язано, насамперед, із синергічною дією його складових, а саме: рутину, кверцетину, ізокверцетину, гіперіцину [2–4].

Гепатопротекторною, знеболювальною, протизапальною й антиоксидантною дією також характеризуються хвощ польовий [5] і морква дика. Крім того, антиоксидантні та протизапальні властивості характерні для споришу звичайного [5].

Урохол впливав і на показники діурезу. Як видно з даних табл. 2, під впливом зазначеного препарату збільшувалася концентрація СК у сечі та до 30,0 % зростав добовий діурез в перші 3–5 діб лікування. Виявлена властивість даного препарату зумовлена наявністю в його складі листя ортосифону тичинкового [6], березових бруньок, споришу звичайного, хвоща польового та бузини чорної, кукурудзяних приймочок, яким притаманні урикозурична та сечогінна дія [7–9].

Упродовж одного року урохол призначали по 2–3 тиж. у тій самій дозі на амбулаторно-

поліклінічному етапі одночасно з алопуринолом курсами (від двох до чотирьох) залежно від тяжкості перебігу подагри, типу нефропатії та ступеня тяжкості супровідних уражень ГБС. Таке застосування урохолу виявляло кращу, ніж у групі порівняння, гіпоурикемічну дію, помірний гіпотензивний ефект, сприяло зменшенню кількості рецидивів артриту (в 1,6 разу), зменшувало побічні прояви антиподагричної терапії та дозволяло раніше знизити дозу алопуринолу і перейти на підтримувальні дози, а також зменшити дози гіпотензивних засобів у разі артеріальної гіпертензії.

### Висновки

1. Застосування урохолу в комплексі антиподагричної терапії на стаціонарному та лабораторному етапах сприяє прискореному регресу клінічних і лабораторних проявів подагри, супровідних уражень ГБС та зменшує частоту побічних ефектів антиподагричної терапії.

2. Завдяки тому, що урохол виявляє гіпоурикемічну та помірну діуретичну дію, його призначення дозволяє зменшити в даного контингенту хворих дози урикодепресантів й антигіпертонічних препаратів.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним слід

вважати вивчення впливу препарату урохолу на стан про- й антиоксидантної, фібринолітичної, протеолітичної систем крові у хворих на подагру із супровідними ураженнями ГБС.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Суняченко О. В. Як змінився перебіг подагри за останні 50 років? / О. В. Суняченко // Український ревматологічний журнал. – 2005. – № 4 (22). – С. 3–6.
2. Abdel-Salam O. M. Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats / O. M. Abdel-Salam // Scientific World Journal. – 2005. – Vol. 8, N 5. – P. 586–595.
3. Mechanism of St. John's wort extract (STW3-VI) during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system / O. Grundmann, Y. Liv, O. Kelber [et al.] // Neuropharmacology. – 2010. – Vol. 58, N 4/5. – P. 767–773.
4. Zheleva-Dimitrova D. Radical scavenging and antioxidant activities of methanolic extracts from *Hypericum* species growing in Bulgaria / D. Zheleva-Dimitrova, P. Nedialkov, G. Kitanov // Pharmacogn. Mag. – 2010. – Vol. 6, N 22. – P. 74–78.
5. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice / F. H. Do Monte, J. G. dos Santos, M. Russi [et al.] // Pharmacol. Res. – 2004. – Vol. 49, N 3. – P. 239–243.
6. Studies on diuretic and hypouricemic effects of *Orthosiphon stamineus* methanol extracts in rats / O. M. Arafat, S. Y. Tham, A. Sadiqun [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2008. – Vol. 118, N 3. – P. 354–360.
7. The effects of *Sambucus nigra* polyphenols on oxidative stress and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus / M. Ciocoiu, A. Mirón, L. Mares [et al.] // J. Physiol. Biochem. – 2009. – Vol. 65, N 3. – P. 297–304.
8. *Zea mays* L. extracts modify glomerular function and potassium urinary excretion in conscious rats / D. V. Velazquez, H. S. Xavier, J. E. Batista, C. de Castro-Chaves // Phytomedicine. – 2005. – N 12 (5). – P. 363–369.
9. Hsu C. Y. Antioxidant activity of extract from *Polygonum aviculare* L. / C. Y. Hsu // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, N 2. – P. 281–288.

Таблиця 2

**Динаміка концентрації сечової кислоти у сечі та добового діурезу у хворих на подагру із супровідним ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препарату урохолу, M±m**

Група дослідження	Показники, що досліджували	
	Концентрація сечової кислоти в сечі, ммоль/д	Добовий діурез, л
Контрольна група, n=12	2,450±0,085	1,470±0,112
Група порівняння, n=20	До лікування	2,190±0,073*
	Після лікування	2,220±0,031
Дослідна група, n=31	До лікування	2,120±0,113*
	Після лікування	2,360±0,092



# МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СУЧАСНИХ МЕТОДИК ДОППЛЕРІВСЬКОГО КАРТУВАННЯ В ОЦІНЦІ ВІДПОВІДІ ПУХЛИНИ НА ПОЄДНАНУ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет

Рак шийки матки (РШМ) посідає шосте місце серед усіх злоякісних пухлин і друге місце серед різних типів раку у жінок [1]. Останніми роками намітилася тенденція до рецидивування та летальності протягом першого року з моменту встановлення діагнозу [2; 3]. Тому дуже важливо мати об'єктивні критерії оцінки пухлинного процесу на різних етапах запровадженого лікування з метою його вчасної корекції.

Зручним і безпечним методом дослідження відповіді пухлини на проведене лікування є ультразвукове дослідження (УЗД) [4; 5], інформативність якого значно підвищується за рахунок використання режимів кольорового (КДК) й енергетичного доплерівського картування (ЕДК) із визначенням особливостей васкуляризації пухлини й аналізом кривих швидкостей кровотоку [6; 7]. Розвиток пухлини в організмі супроводжується організацією нового судинного мікроциркуляторного русла, що є фундаментальною передумовою для росту пухлини [8]. Що вищими є ступінь злоякісності та швидкість зростання пухлини, то більше виражена патологічна судинна сітка в її тканині. Тому зміни, що відбуваються в самій пухлині під впливом консервативних лікувальних заходів, проявляються порушеннями ангиоархітектоники

пухлини як за якісними, так і кількісними параметрами [9].

**Метою** нашої роботи було визначення інформативності УЗД з оцінкою швидкостей кровотоку за допомогою КДК та ЕДК, об'єму розповсюдження, неоангіоархітектоники пухлини та її регресії під час променевого лікування у хворих на РШМ ІІБ–ІІІБ стадії.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне УЗД 32 жінок, хворих на плоскоклітинний РШМ ІІБ–ІІІБ стадії, з яких на Т2b — 12 (39 %) осіб, Т3a — 5 (16 %), Т3b — 15 (45 %) хворих на різних етапах поєднаного променевого лікування у відділенні брахітерапії Одеського обласного онкологічного диспансеру: до початку лікування, після досягнення сумарної осередкової дози (СОД) т. ОАВ 30 Гр, тобто наприкінці 1-го етапу поєднаної променевої терапії (ППТ), в кінці лікування та через 1 міс. Середній вік хворих дорівнював  $(46,6 \pm 2,4)$  року ( $p > 0,05$ ). На першому етапі трансабдомінальним доступом у режимі сірої шкали — В-режимі — оцінювали діаметр пухлини, глибину стромальної інвазії, стан регіонарних лімфатичних вузлів, інфільтрацію параметральної клітковини, на другому етапі виконували ультразвукову ангиографію в режимах КДК та ЕДК, за допомогою якої оці-

нювали неоангіоархітектонику, тип кровотоку у судинах пухлини та гемодинамічні параметри кровотоку: максимальну систолічну швидкість (МСШ) кровотоку, діастолічну швидкість кровотоку, індекс резистентності Пурсело (IR) та пульсаційний індекс (PI) у судинах шийки. Ультразвукове дослідження проводили на цифровому ультразвуковому сканері Siemens Sonoline G50 з конвексним багаточастотним датчиком 2,5–5 МГц.

У більшості випадків ультразвукографічними ознаками РШМ є збільшення об'єму шийки матки, нерівність і нечіткість її контурів, зниження акустичної щільності чи поява гіпоехогенних ділянок неоднорідної ехоструктури, які розташовуються переважно в центральній частині шийки матки, деформація цервікального каналу. При розповсюдженні пухлини на тіло матки відмічаються згладженість маткового кута в нижньому сегменті, збільшення розмірів тіла матки. При пухлинному ураженні спостерігаються зростання швидкісних параметрів артеріального кровотоку в магістральних судинах і зниження IR судин при збільшенні PI.

Усі хворі отримували дистанційну променевоу терапію в два етапи на апараті Teragam, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, на першому етапі СОД на т. ОАВ — 30 Гр, потім опро-



мінення параметральної клітковини і заочеревинних лімфовузлів з чотирьох полів або в режимі ротації до СОД 42–50 Гр на т. В залежно від стадії, внутрішньопорожнинне — на апараті MultiSource — РОД т. А — 7 Гр, СОД т. А — 42 Гр.

Визначення ефективності проведеного лікування полягає в оцінці змін топометричних показників розмірів та об'єму шийки матки, показників артеріальної гемодинаміки в маткових артеріях, якісних параметрів кровотоку в пухлині. Під час лікування зменшення розмірів та об'єму шийки матки, змінення центральної гемодинаміки в маткових артеріях до меж вікових нормативів і зменшення чи відсутність візуалізації кількості судинних структур у пухлині може розглядатися як непряма ознака позитивної динаміки.

Оцінка ефективності терапії оцінювалася за такою градацією:

— повна регресія: зникнення всіх ознак пухлинного процесу;

— часткова регресія: зменшення об'єму шийки матки  $\geq 50\%$  за відсутності прогресування інших осередків, зниження МСШ на  $35\%$  і більше, збільшення ІР при зменшенні РІ;

— стабілізація: зменшення об'єму шийки матки менше ніж на  $50\%$  за відсутності нових уражень чи збільшення не більше як на  $25\%$ , зниження МСШ  $< 35\%$  від первинної, незмінність ІР при незмінності чи зменшенні РІ;

— прогресування:  $\geq 25\%$  збільшення розмірів шийки матки чи поява нових уражень, збільшення МСШ  $> 35\%$ , зменшення ІР при збільшенні чи незмінному РІ.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження, у 32 (100 %) пацієнток у В-режимі було виявлено утворення зі зниженою

ехогенністю, яке виходило зі строми шийки матки з розповсюдженням на тіло матки у 6 (18 %) пацієнток чи на піхву — у 19 (60 %) жінок. У 26 (81 %) хворих була встановлена інфільтрація параметріїв, яка визначалась як гіпоехогенне утворення, що виходило безпосередньо з пухлини. При ЕДК у 32 (100 %) пацієнток визначався осередок локальної неоваскуляризації, змінення васкуляризації у вигляді асиметрії та наявності дезорганізованого типу васкуляризації, з яких у 8 (25 %) встановлено рясний тип кровотоку, у 20 (62,5 %) — середній, у 4 (12,5 %) — збіднений. Одним із непрямих показників розповсюдження пухлинного процесу є оцінка первинного об'єму шийки матки, ураженої пухлиною. У хворих з однаковою стадією та категорією Т об'єми первинного пухлинного осередку можуть бути суттєво різними, це залежить від типу кровотоку в судинах пухлини. Об'єм шийки матки до початку лікування варіював від 63,74 до 137,83 см<sup>3</sup>, у середньому (101,0 $\pm$ 3,1) см<sup>3</sup>. Максимальна систолічна швидкість кровотоку в середньому становила (32,1 $\pm$ 2,1) см/с, ІР Пурсело дорівнював 0,72 $\pm$ 0,20 і РІ — 1,10 $\pm$ 0,22.

Після першого етапу ППТ у 30 (93,8 %) жінок було відміче-

но зменшення об'єму шийки матки та кількості кольорових осередків, уповільнення кровотоку. Об'єм шийки матки після першого етапу лікування варіював від 53,44 до 107,53 см<sup>3</sup>, у середньому (76,0 $\pm$ 2,1) см<sup>3</sup>, МСШ кровотоку в середньому сягала (22,0 $\pm$ 1,7) см/с, ІР Пурсело — 0,850 $\pm$ 0,189 та РІ — 1,0 $\pm$ 0,2.

Після курсу ППТ у 32 (100 %) жінок спостерігалися зменшення об'єму шийки матки та змінення її ехоструктури внаслідок заміщення сполучною тканиною (фіброзування), зменшення кількості пухлинних судин (склерозування) — у 25 (78 %) пацієнток і навіть їх повне зникнення у 7 (22 %) осіб (табл. 1). Після закінчення лікування у 29 (90,6 %) хворих на РШМ виявлене вірогідне збільшення ІР ( $p < 0,05$ ) і зменшення РІ судин пухлинного осередку ( $p < 0,05$ ), у 2 (6,2 %) жінок ступінь васкуляризації не змінився (табл. 2). У більшості хворих зменшення об'єму пухлини в процесі ППТ відбувалося паралельно та пропорційно зниженню ступеня її васкуляризації. Так, середній об'єм шийки матки після лікування у середньому становив (33,0 $\pm$ 2,1) см<sup>3</sup>, МСШ кровотоку в середньому дорівнювала (16,0 $\pm$ 1,5) см/с, ІР Пурсело — 0,92 $\pm$ 0,16 та РІ — 1,030 $\pm$ 0,187.

Таблиця 1

**Об'єм шийки матки до початку, наприкінці першого етапу поєднаної променевої терапії, після закінчення лікування та через 1 міс. з урахуванням характеру васкуляризації пухлини, см<sup>3</sup>, М $\pm$ m**

Характер васкуляризації	До лікування	Після першого етапу лікування	Після лікування	Через 1 міс. після лікування
Гіповаскулярні: збіднений тип кровотоку	103,8 $\pm$ 3,6	81,3 $\pm$ 2,6	36,2 $\pm$ 1,9	27,1 $\pm$ 2,2
Помірно васкулярні: середній тип кровотоку	102,4 $\pm$ 2,1	78,3 $\pm$ 2,4	34,4 $\pm$ 2,0	28,1 $\pm$ 2,3
Гіперваскулярні: рясний тип кровотоку — наявність синдрому «палаючого багаття»	101,8 $\pm$ 1,9	77,1 $\pm$ 2,1	31,8 $\pm$ 2,2	23,2 $\pm$ 1,9



**Зміна гемодинамічних показників  
у судинах шийки матки  
на різних етапах проведеного лікування**

Показники	Етап терапії			
	До лікування	Після першого етапу ППТ	Після закінчення лікування	Через 1 міс. після лікування
Максимальна систолічна швидкість кровотоку в судинах пухлин Vmax, см/с	32,1±2,1	22,0±1,7	16,0±1,5	12,0±1,4
Діастолічна швидкість Vmin, см/с	12,0±2,2	8,0±1,8	7,0±1,7	4,0±1,5
Індекс резистентності Пурсело, IR	0,72±0,20	0,850±0,189	0,92±0,16	1,08±0,12
Пульсаційний індекс, PI	1,10±0,22	1,0±0,2	1,030±0,187	0,990±0,146

Через 1 міс. після лікування у 29 (93,8 %) жінок не було виявлено прогресування пухлини за клінічними й ультразвукографічними даними, об'єм шийки матки зменшився до вікових норм і в середньому становив (25,0±3,1) см<sup>3</sup>. У 2 (6,2 %) пацієнток, у яких за даними УЗД в режимі сірої шкали (рис. 1) об'єм шийки матки залишався незмінним, але при доплерографічному дослідженні (рис. 2) було виявлено нові гілки пухлинних судин, збільшення МСШ кровотоку та PI при зменшенні IR, що свідчило про початок прогресування процесу, це було підтверджено подальшим обстеженням. Отже, пацієнти з незмінними показниками гемодинаміки входять до групи ризику щодо прогресування хвороби. Завдяки доплерометричним показникам ми можемо виявити початок прогресування пухлинного процесу, коли клінічних проявів ще немає, а також категорію хворих, які потребують більш детального обстеження та інших методів лікування (наприклад поліхіміотерапії).

### Висновки

1. Дані ехосеміотики та доплерографічної картини підвищують якість УЗД в індивідуальній оцінці характеру пухлинного процесу шийки матки при первинному обстеженні хворої, в процесі моніторингу під час та після лікування.

2. Використання УЗД із застосуванням режимів КДК та ЕДК на різних етапах ППТ дозволяє об'єктивно оцінити відповідь пухлини шийки матки на проведене лікування, що є простим і надійним маркером регресії пухлини.

3. Динаміка змін васкуляризації при раку шийки матки може служити підставою для своєчасної корекції проведеної терапії.

4. Завдяки використанню доплерографії можна виявити раннє прогресування хво-

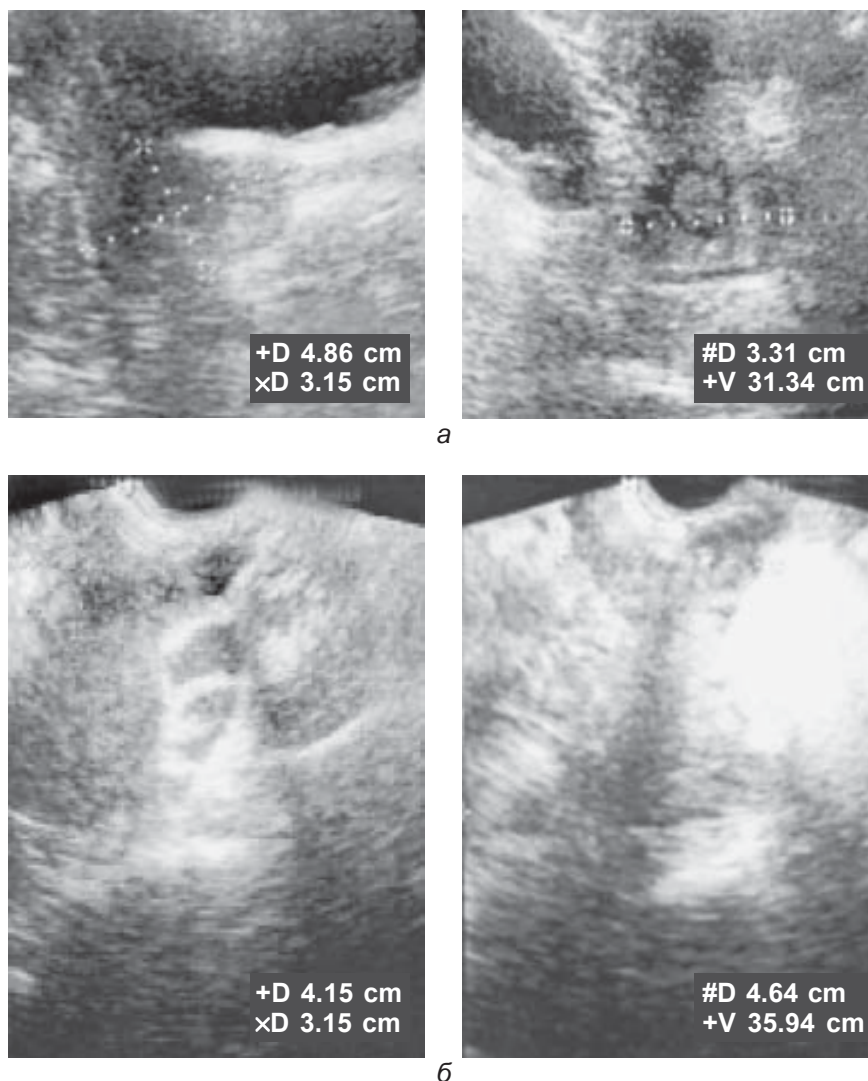
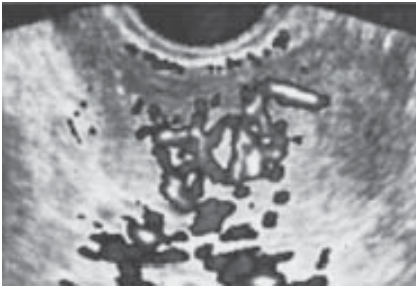
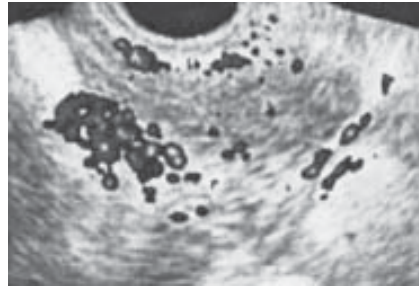


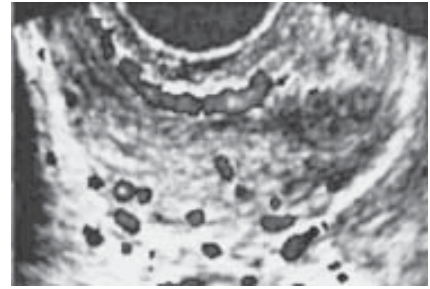
Рис. 1. Ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали: а — до початку лікування; б — після закінчення курсу поєднаної променевої терапії



а



б



в

Рис. 2. Допплерографічне дослідження: а — до початку лікування; б — після першого етапу лікування; в — після закінчення лікування

роби за відсутності клінічних проявів та ультрасонографічних змін.

5. Застосування УЗД за розробленою програмою може бути також рекомендовано для діагностики рецидивів раку шийки матки в культурі піхви після оперативних втручань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е. М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — № 1/2. — С. 76–80.

2. Клініко-морфологічні та молекулярно-біологічні фактори прогнозу у хворих на рак шийки матки / Л. І. Воробйова, І. В. Гончарук, Н. Ю. Лук'я-

нова, В. Ф. Чехун // Онкологія. — 2008. — Т.10, №3. — С.382-389.

3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — СПб. : ООО «Изд-во Фолиант», 2002. — 542 с.

4. Сафронова О. Б. Комплексная лучевая диагностика распространенного рака шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Сафронова Ольга Борисовна. — СПб., 2005. — 148 с. — Библиогр. : С. 139–148.

5. Сухін В. С. Ехографічний контроль відповіді пухлини шийки матки на передопераційну хемопроменеву терапію / В. С. Сухін // Український радіологічний журнал. — 2009. — Т. 17, № 2. — С.163–167.

6. Абдулаєв Р. Я. Роль доплерівських вимірювань у відповідних маткових венах у діагностиці пухлин ендометрія / Р. Я. Абдулаєв, С. А. Поздняков // Український радіологічний

журнал. — 2010. — Т.18, № 2. — С. 151–153.

7. Современные лучевые методы диагностики (УЗИ и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIВ–IIIВ стадий / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 5. — С.16–22.

8. Исамухамедова М. А. Возможности комплексной ультразвуковой диагностики рака шейки матки / М. А. Исамухамедова, С. Х. Атаева, С. А. Фазылова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2009. — № 5. — С. 79-83.

9. Дубиле П. М. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / П. М. Дубиле ; пер. с англ. ; под общ. ред. В. Е. Гажиной. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 328 с.

УДК 616-056.257-053.2:575.174.015.3

В. І. Величко

## ОЦІНКА ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ *PON1* І *FTO* У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет

Ожиріння є серйозною міжнародною проблемою охорони здоров'я, яка збільшує ризик багатьох поширених захворювань. Генетичні чинники, що призводять до ожиріння та надмірної маси тіла (НМТ), мало вивчені. Ідентифікація значущого для ожиріння та НМТ генетичного поліморфізму є першим кроком на шляху

до з'ясування біологічних механізмів, кардинально залучених у взаємодію ген-ген і ген-наколишне середовище [1; 2]. У 2007 р. британські вчені відкрили ген, пов'язаний з ожирінням, пізніше названий геном оксоглутарат-залежної оксигенази rs9939609 (*FTO*, від "fused toes" — аномалії розвитку у мишей, обумовлені де-

лецією даного гена). Як з'ясувалося, існує чітка залежність між кількістю його послідовностей у ДНК людини і кількістю жирової маси в організмі. Сьогодні усталеною думкою є те, що *FTO* — це ген, асоційований з жировою масою, який локалізований на 16-й хромосомі (16q12.2) і складається з 502 амінокислот масою 58 kD



[3]. Використовуючи real time полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), Frayling et al. (2007) виявили, що високий рівень експресії *FTO* спостерігається в мозку і панкреатичних острівцях. Поширеність мутації в європейській популяції — 55–61 % [2]. Ще кілька років тому ген *FTO* асоціювали із хворими, які страждали на цукровий діабет 2 типу, втім, на даний момент функція даного гена точно не визначена.

Ще один ген, асоційований з ожирінням, — це ген кальцій-залежної естерази rs662Gln192Arg (*PON1*), ген параоксонази. У нормі параоксоназа перешкоджає окисненню ліпідів у ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), вона також перешкоджає перетворенню моноцитів у макрофаги, захопленню макрофагами окиснених ЛПНЩ, перетворенню макрофагів у пінисті клітини. Точкова мутація в гені параоксонази 1, що призводить до заміни глутаміну на аргінін у 192-му положенні (Gln — 192 Arg), порушує функцію цього ферменту. На рівні геному це проявляється двома можливими варіантами генів параоксонази: Q-алель і R-алель: Q-алель відповідає за нормальну ферментативну активність параоксонази, а R-алель знижує її активність. Даний фермент викликає гідроліз широкого діапазону токсичних органічних фосфорних метаболітів, включаючи ефіри ароматичних кислот. Варіанти поліморфізму даного гена (107C — T, Leu54Met і Gln192Arg) використовуються як маркери підвищеного ризику кардіоваскулярних й атеросклеротичних захворювань. Частота, з якою виявляються варіанти поліморфізму *PON1* в європейських популяціях, становить 30–45 % [4].

Слід зазначити, що поряд з *PON1* і *FTO* нараховується кілька десятків генів-канди-

датів, асоційованих із ризиком ожиріння та НМТ. Це гени, що контролюють центральний нейрональний сигнальний шлях (*AGRP, CART, DRD2* та *DRD4, GHRL, GPR24, HTR1B, HTR2A, HTR2C, IDE, MC3R, MC4R, MC5R, NPR3, NPY, NPY2R, NR3C1, POMC, PYY, TH, UBL5, Y2R*), процеси адипогенезу (*ACDC, ADPN, APM1, APOA1, APOA2, APOA4, APOB, APOD, APOE, CBFA2T1, FOXC2, GNB3, INSIG2* та ін.), лептин-інсулінзалежні механізми (*ABCC8, BTC, GCCR, IDE, IGF2, INS, IRS1 і IRS2, LEP, LEPR, PTPRF, RETN, TBC1D1, TCF1*), діяльність протизапальних цитокінів (*IL6, IL6R, IL10, LTA, SERPINE, TNF*), гормональні механізми регуляції (*AR, CCKAR, CRHR1, CYP11B2, CYP19A1, ESR1, ESR2, GHRHR, MAOA, MAOB* та ін.) і ренін-ангіотензинову систему (*ACE, AGT, HSD11B1*) [5–7].

Отже, генетична діагностика — це вірна зброя лікаря проти багатьох хвороб, адже запобігання НМТ та ожирінню найчастіше є профілактикою захворювань, які супроводжують метаболічний синдром.

Поліморфізм безлічі генів-кандидатів, відібраних на підставі їх відомої біологічної функції або ролі в причинній обумовленості моногенних синдромів ожиріння в людей або на моделях тварин, був вивчений у популяційних дослідженнях і дослідженнях типу «випадок-контроль», щоб визначити, чи впливають вони на ризик ожиріння [8]. Однак подібно до результатів нашого дослідження, однозначної відповіді про внесок того чи іншого поліморфізму у патогенетичний пул при ожирінні такі дослідження не дали.

Ми вважаємо, що врахування можливості генетичної схильності до НМТ та ожиріння потребує, насамперед, проведення генотипування серед дітей, що вже мають реалізо-

вані додаткові чинники ризику (мала маса при народженні, штучне вигодовування та неправильне введення підгодовування, в тому числі білкової їжі, неправильний режим харчування, зловживання «незахищеними» вуглеводами, енергетична надмірність у раціоні харчування, гіпокінезія тощо). При цьому як обов'язкові компоненти генетичного скринінгу слід використовувати оцінку наявності одонуклеотидних поліморфізмів генів *PON1* і *FTO*.

**Мета** дослідження — вивчення поліморфізму генів *PON1* і *FTO* у дітей з НМТ й ожирінням та їх взаємозв'язку з індексом маси тіла дитини (ІМТ), особливостями харчування та рівнем фізичної активності.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежені дві групи дітей віком від 6 до 11 років: 88 осіб з НМТ та ожирінням і 58 здорових дітей з нормальною масою тіла, порівнюваних за віком і статтю. Оцінювалися показники фізичних даних, одержані внаслідок антропометрії, які порівнювалися зі стандартами фізичного розвитку, нині чинними в Україні [9]. Додатково до загальноприйнятих показників (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід грудей) оцінювали обвід талії, стегон та шиї за допомогою сантиметрової стрічки. Ступінь фізичного розвитку характеризували за допомогою центильних інтервалів (нижче 3 % — дуже низькі показники; від 3 до 10 % — низькі показники; від 10 до 25 % — знижені показники; від 25 до 75 % — середні показники; від 75 до 85 % — підвищені показники; від 85 до 97 % — високі показники; понад 97 % — дуже високі показники) та порівнювали їх із стандартними сигмальними відхиленнями (SD) від (-)3 до (+)2 відповідно до графіків Z-score для ІМТ залежно від





віку та статі. Для виявлення передумов виникнення ожиріння були зібрані анамнестичні дані про особливості годування в грудному віці, харчову поведінку та фізичну активність.

Поліморфізм генів *PON1* і *FTO* у геномі дитини визначали за допомогою діагностичних наборів для виявлення точкових мутацій у ньому методом ПЛР з алель-специфічними праймерами, з подальшою електрофоретичною детекцією результату «SNP-експрес» виробництва НПФ «Литех» (Москва, 2010). Система «SNP-експрес» являє собою комплект реагентів для виявлення мутацій (поліморфізму) в геномі людини. Аналізу піддається ДНК геному, виділена з букального зскрібка. Паралельно проводять дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють зробити висновок: нормальна гомозигота; гетерозигота; мутантна гомозигота.

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

У дослідній групі дітей з НМТ ІМТ сягав >85 центилів, тобто вище (+)1 SD (відповідно Z-skore), а у дітей з ожирінням ІМТ становив > 97 центилів (вище (+)2 SD). У контрольній групі ІМТ знаходився у діапазоні 10 — 85 центилів (від (+)2 до (-)1 SD).

При оцінці структури груп порівняння за генотипом встановлено, що суттєвих відмінностей за типами, які виявляються, патологічно обтяжених мутантних алелів серед обстежених дітей не було (табл. 1).

Поєднаний гомозиготний стан за мутантними алелями М (ген *PON1*) та А (ген *FTO*) виявлявся у дітей з НМТ та

Таблиця 1  
Результати генотипування за *PON1* та *FTO* обстежених дітей

Генотипи		Клінічні групи	
Ген	Алелі	Здорові діти, n=58	Діти з ожирінням, n=88
<i>PON1</i>	NN	8 (13,8)	44 (50,0)
	NM	40 (69,0)	28 (31,8)
	MM	10 (17,2)	16 (18,2)
<i>FTO</i>	ТТ	14 (24,1)	44 (50,0)
	АТ	30 (51,8)	20 (22,7)
	АА	14 (24,1)	24 (27,3)

ожирінням в 1,5 рази частіше (OR=0,86 ДІ 95 % (0,14; 5,28)). Отже, навіть незважаючи на невеличку кількість дітей, яким було виконане генотипування, вважати генетичний фактор основним предиктором виникнення ожиріння у дітей немає підстав. Звертає на себе увагу те, що у вибірці здорових дітей розподіл різних алелів був симетричним (рис. 1), тимчасом як для групи дітей з ожирінням притаманне зміщення рівноваги у бік гомозиготних станів.

При цьому алель N гена *PON1* у здорових дітей виявлявся з частотою 82,8 %, а

алель М — з частотою 86,2 %. Відповідно у дітей з ожирінням частота алеля N гена *PON1* сягала 81,8 %, а мутантного алеля М — 50,0 %. Відмінності, що спостерігалися, були статистично вірогідними (p<0,05).

Частота, з якою виявляється алель Т гена *FTO* у контрольній групі, становила 75,9 %, алель А — також 75,9 %. Натомість у групі дітей з маніфестованим ожирінням частота алеля Т дорівнювала 72,7 %, а алеля А — лише 50,0 %. Гомозиготами за нормальними алелями були лише 2 (6,9 %) дітей контрольної групи та 5 (22,7 %) дітей з надмірною масою (p<0,05). Водночас серед дітей з ожирінням патологічно обтяжені алелі М (ген *PON1*) та А (ген *FTO*) виявлялися майже вдвічі рідше, ніж у дітей з нормальною масою.

У табл. 2 наведені значення відносних ризиків (ВР) ожиріння при різних генотипах за генами *FTO* і *PON1*.

Як видно з наведених значень ВР і довірчих інтервалів, вірогідність виникнення генетично детермінованого ожиріння у досліджуваній популяції є дуже низькою. Для вивчення

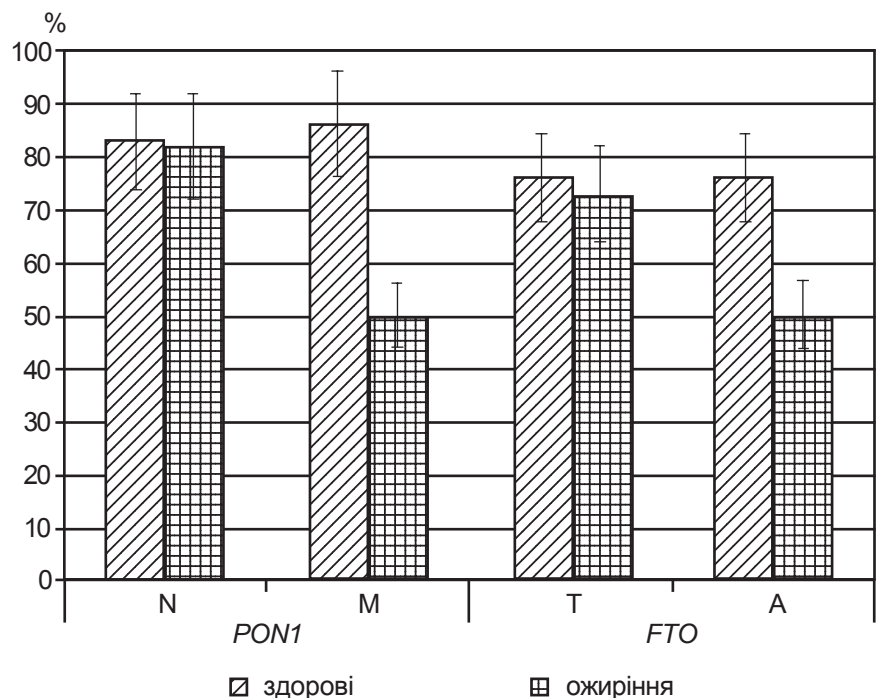


Рис. 1. Розподіл алелів генів *PON1* і *FTO* у обстежених дітей



Таблиця 2  
Оцінка ризику виникнення ожиріння при різних генотипах

Генотипи		Клінічні групи	
Ген	Алелі	BP	ДІ 95 %
PON1	NN	0,16	0,06; 0,40
	NM	1,0	0,43; 2,50
	MM	0,05	0,01; 0,20
FTO	TT	0,32	0,15; 0,66
	AT	0,32	0,11; 0,90
	AA	0,12	0,04; 0,33

асоціації генотипу з ІМТ дослідної та контрольної груп нами були виконані розрахунки, результати яких свідчать про те, що наявність патологічно обтяжених алелів суттєво не впливає на розподіл жирової маси тіла. Рівняння логістичної регресії, складені за даними генотипування, дозволяють стверджувати, що наявність патологічно обтяжених алелів генів *FTO* і *PON1* незначно збільшує ІМТ у здорових дітей, при цьому приріст становить 0,26 (ДІ 95 % 0,12; 0,50) (рис. 2, 3).

Результати наших досліджень не відповідають більш раннім повідомленням про тісний зв'язок однонуклеотидного поліморфізму гена *FTO* (переважно rs9939609) з показниками ІМТ дитини.

Також знайдена асоціація поліморфізму гена *FTO* з фізичною активністю. У носіїв гомозиготного варіанта алеля А з низькою фізичною активністю ІМТ був вищим на  $(2,95 \pm 0,30)$  кг/м<sup>2</sup>, ніж за наявності гомозиготного варіанта алеля Т, а в сукупності із високою фізичною активністю — на 5,1 кг/м<sup>2</sup> (рис. 4).

Як видно на рис. 4, незалежно від варіанта алелів та їх типу при низькій фізичній активності ІМТ вищий, ніж у відповідних варіантах, але з високою фізичною активністю. Тому активний спосіб життя, навіть за наявності поліморфізму гена *FTO*, допоможе зберегти ІМТ у нор-

Correlations (Spreads heet1 10v\*51c)

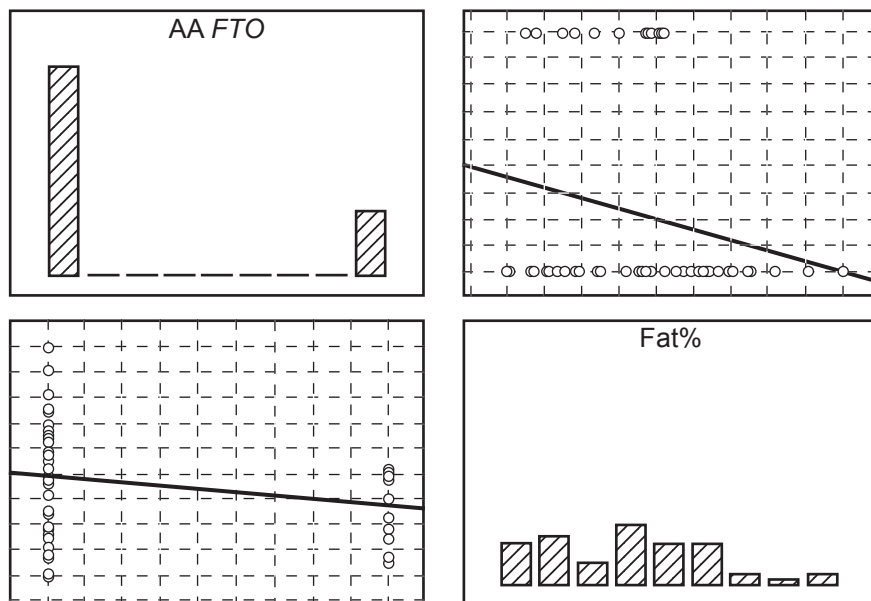


Рис. 2. Асоціація генотипу AA FTO з розподілом жирової маси тіла

Correlations (Spreads heet1 10v\*51c)

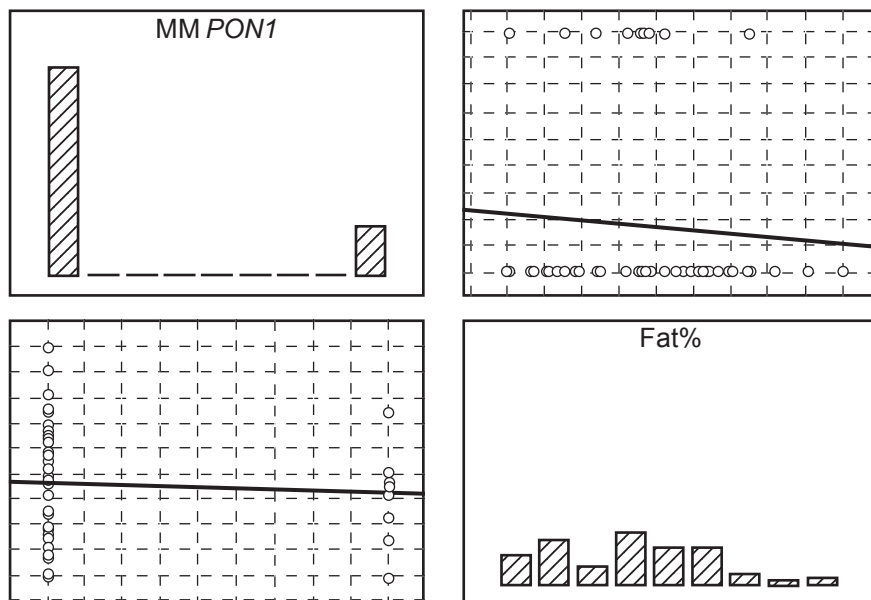


Рис. 3. Асоціація генотипу MM PON1 з розподілом жирової маси тіла

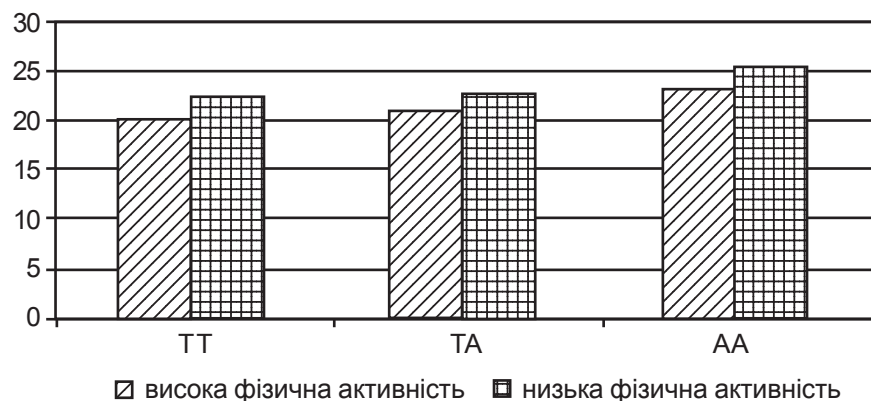


Рис. 4. Асоціація поліморфізму гена *FTO* із фізичною активністю дітей з низькою масою тіла й ожирінням

мативних рамках незалежно від віку.

Цікаві дані були одержані при порівнянні результатів генотипування з особливостями харчування на першому році життя. Нами встановлено, що у дітей з обтяженим поліморфізмом за генами *FTO* і *PON1*, що знаходилися на штучному вигодовуванні, ризик виникнення ожиріння збільшувався в 1,6 разу (OR=1,6 ДІ 95 % (0,20; 11,8)) порівняно з дітьми, що не мали патологічно обтяженого поліморфізму, але перебували на штучному вигодовуванні, та у шість разів (OR=6,2 ДІ 95 % (0,31; 26,2)), порівняно з дітьми, що мали генотипи AA за *FTO* і MM за *PON1* і знаходилися на грудному вигодовуванні.

Отже, можна твердити про «імпринтову» фіксацію харчового профілю та про можливість впливу на ризик виникнення ожиріння навіть у дітей з генетичною схильністю до нього шляхом дотримання чинних рекомендацій щодо забезпечення природного годування усіх дітей. Цей простий захід може запобігти майже половині усіх випадків аліментарно-обумовленого ожиріння у дитячому та підлітковому віці — редукція ризику становить 0,45 (0,22; 0,67 відповідно).

Це є цілком природним, бо ризик виникнення ожиріння залежить не лише від генетичних детермінант, але й від стану довкілля, поведінки людини, що слід враховувати при плануванні профілактичних заходів. Звичайно, гени, які визначають гомеостаз енергії та терморегуляції, адипогенез, взаємодію у лептин-інсуліновій регуляції гомеостазу та патерн гормонального профілю, не обмежуються двома видами, алельні варіанти яких вивчалися в даному дослідженні. Проте з огляду на високу фізіологічну активність параоксонази та  $\alpha$ -кетоглутарат-залежної діоксигенази в дитячому віці, саме на гени *FTO* й

*PON1* припав наш вибір. Втім, як видно з наведених вище даних, нам не вдалося довести, що саме наявність поліморфізму генів *FTO* й *PON1* у геномі дитини є визначальною у прогнозуванні ризику виникнення ожиріння. Більше того, серед дітей з нормальною масою тіла (контрольна група) кількість носіїв патологічно обтяжених алелів виявилася порівнюваною із такою у групі дітей з ожирінням.

Отже, доцільно розглядати наявність генотипів AA за геном *FTO* і MM за геном *PON1* як додатковий чинник ризику збільшення маси, який, втім, фенотипово може не реалізуватися за наявності відповідних навичок здоров'язберігаючої поведінки (раціональне харчування, активний спосіб життя). На нашу думку, проведення скринінгу з визначенням поліморфізму генів *PON1* і *FTO* дозволить виділити групу дітей підвищеного ризику щодо розвитку метаболічних розладів на тлі ожиріння. Генетичний фактор у детермінації ризику метаболічних порушень у дітей шкільного віку є другорядним за своїм значенням, тобто масовий скринінг дитячого населення за дослідженими генами може не дати потрібної інформації для проведення профілактичних заходів у цільових групах, до яких, насамперед, слід зарахувати не дітей із генетичною обтяженістю, а тих, що мають низький рівень здоров'язберігаючої поведінки та шкідливі харчові звички, а також вирізняються дисгармонійним фізичним розвитком, обумовленим надмірною масою тіла.

### Висновки

1. Суттєвих відмінностей за типом, який трапляється у патологічно обтяжених мутантних алелів, серед обстежених дітей не виявлено. Поєднаний гомозиготний стан за мутантними алелями М (ген *PON1*) та А (ген *FTO*) виявлявся у

дітей з НМТ й ожирінням у 1,5 рази частіше (OR=0,86 ДІ 95 % (0,14; 5,28)). Дітям з ожирінням було притаманне зміщення рівноваги у бік стану гомозиготи. При цьому алель N гена *PON1* у здорових дітей виявлявся з частотою 82,8 %, а алель M — з частотою 86,2 %. Відповідно, у дітей з ожирінням частота алеля N гена *PON1* сягала 81,8 %, тимчасом як мутантного алеля M — 50,0 % ( $p < 0,05$ ). Отже, неможливо вважати генетичний фактор основним предиктором виникнення ожиріння у дітей.

2. Наявність патологічно обтяжених алелів генів *FTO* і *PON1* суттєво не впливає на розподіл жирової маси тіла: незначно збільшує ІМТ у здорових дітей, при цьому приріст становить 0,26 (ДІ 95 % 0,12; 0,50). Доцільно розглядати наявність генотипів MM за геном *PON1* і AA за геном *FTO* як додатковий чинник ризику підвищення маси, який, втім, фенотипово може не реалізовуватися за наявності відповідних навичок здоров'язберігаючої поведінки (раціональне харчування, активний спосіб життя).

3. У дітей з обтяженим поліморфізмом за генами *PON1* і *FTO*, що знаходилися на штучному вигодовуванні, ризик виникнення ожиріння збільшувався в 1,6 разу (OR=1,6 ДІ 95 % (0,20; 11,8)) порівняно з тими дітьми, що не мали патологічно обтяженого поліморфізму, але перебували на штучному вигодовуванні, та у 6 разів (OR=6,2 ДІ 95 % (0,31; 26,2)) порівняно з дітьми, що мали генотипи MM за *PON1* і AA за *FTO* і знаходилися на грудному вигодовуванні. Таким чином, можна твердити про «імпринтову» фіксацію харчового профілю та про можливість впливу на ризик виникнення ожиріння навіть у дітей з генетичною схильністю до нього, якщо дотримуватися чинних рекомендацій щодо забезпечення природного годування груддю усіх дітей.



4. Поліморфізм генів *PON1* й *FTO* в геномі дитини є одним із факторів у прогнозуванні ризику виникнення ожиріння, особливо у дітей, що мають низький рівень здоров'язберігаючої поведінки та шкідливі харчові звички, а також вирізняються дисгармонійним фізичним розвитком, обумовленим надмірною масою тіла.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Clark A. S. Different models of genetic variation and their effect on genomic evaluation / A. S. Clark, J. M. Hickey, J. H. J. van der Werf // *Genet Sel Evol.* – 2011. – Vol. 43. – P. 18.

2. Tanofsky-Kraff M. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating / M. Tanofsky-Kraff, J. C. Han, K. Anandalingam

// *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2009. – Vol. 90, N 6. – P. 1483–1488.

3. *The combined effect of para-oxonase promoter and coding region polymorphisms on the risk of arterial ischemic stroke among young adults* / B. Voetsch, K. S. Benke, C. I. Panhuyzen [et al.] // *Arch Neurol.* – 2004. – Vol. 61 (3). – P. 351–356.

4. *Speakman J. R. Polymorphisms of the FTO Gene Are Associated With Variation in Energy Intake, but not Energy Expenditure* / J. R. Speakman, K. A. Rancel, A. M. Johnstone // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16 (8). – P. 1961–1965.

5. *Mangrio E. Early life factors and being overweight at 4 years of age among children in Malmö* / E. Mangrio, M. Lindström, M. Rosvall // *Sweden BMC Public Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 764.

6. *Risk factors for rapid weight gain in preschool children: findings from a*

UK-wide prospective study / L. J. Griffiths, S. S. Hawkins, T. J. Cole [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol. 34. – P. 624–632.

7. *Druce M. The regulation of appetite* / M. Druce, S. R. Bloom // *Arch Dis Child.* – 2006. – Vol. 91 (2). – P. 183–187.

8. *Pretlow R. A. Overweight and obesity in childhood* / R. A. Pretlow // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122 (2). – P. 476.

9. *Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями (додатки «Вікові індекси маси тіла у дітей»)* : наказ МОЗ України від 03.02.09 № 55 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090203\\_55.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090203_55.html)

10. *Рєброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Рєброва.* – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

УДК 616.831-02:616.714-001-089.874:330.59

А. Г. Сірко

## ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ДЕКОМПРЕСИВНОЇ КРАНІЕКТОМІЇ, ПРОВЕДЕНОЇ ДОРΟΣЛИМ ПАЦІЄНТАМ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Дніпропетровська державна медична академія,  
Комунальний заклад «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

### Вступ

Травма голови є ключовим фактором, що зумовлює інвалідизацію та смертність людей у всьому світі. Будь-яка травма взагалі є основною причиною смерті людей у віці до 40 років, а щонайменше у половині випадків мова йде саме про черепно-мозкову травму (ЧМТ) [1]. Один із суттєвих патофізіологічних процесів після ЧМТ — це розвиток набряку головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [2].

Лікування внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ) у гострому періоді тяжкої ЧМТ залишається складною проблемою. По-

чатковим кроком у лікуванні таких пацієнтів є усунення первинного ушкодження з подальшим зниженням ВЧТ з метою мінімізації подальшого ушкодження мозку або вживання цих двох заходів одночасно.

Декомпресивна краніектомія (ДК) є ефективним методом зниження підвищеного ВЧТ для врятування життя пацієнта у випадках, коли медикаментозне лікування не має успіху. Хоча її застосовують як спосіб урятувати життя, коли пацієнту загрожує смерть від ВЧГ, дуже мало відомостей про довготривалі функціональні результати лікування цих пацієнтів. Зменшуючи відсоток смертності, ДК може бути не в

зможі врятувати неврологічні функції від серйозного порушення, викликаного або первинною травмою, або вторинним ушкодженням під час раннього реанімаційного періоду. Результати багатьох досліджень вказують на те, що 15–20 % пацієнтів, яким проведено ДК, виживають, але знаходяться у стійкому вегетативному стані [3]. Було висловлено занепокоєння, що ДК сприяє виживанню пацієнтів за рахунок стійкого вегетативного стану та глибокої інвалідизації, які інакше померли б від вклинення мозку через підвищений ВЧТ. За даними публікацій [4], бал за шкалою коми Глазго (ШКГ) < 6, дисфункція стовбура мозку, похилий вік і довший



час до проведення декомпресії зумовлюють підвищений ризик стійкого вегетативного стану, але для точного визначення ролі цих факторів у аналізі співвідношення між ризиком і вигодами, яким слід керуватися при прийнятті рішень стосовно оперативного втручання, необхідні подальші дослідження.

**Мета** дослідження — вивчити віддалені результати лікування хворих з тяжкою ЧМТ, яким у гострому періоді з метою контролю ВЧГ виконана ДК.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 75 потерпілих із тяжкою ЧМТ (оцінка за ШКГ при надходженні до стаціонару 8 балів і менше), яким було виконано ДК та розкриття твердої мозкової оболонки. Хворі знаходилися на лікуванні у КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» у період з 2006 по 2010 рр. включно. У досліджувану групу включено 14 жінок і 61 чоловік у віці від 17 до 70 років. Показаннями до проведення ДК були: поява вираженого одно- або двостороннього набряку головного мозку у потерпілих із супровідними вогнищевими ураженнями; зміщення серединних структур більш ніж на 10 мм; та/або з ознаками аксіальної дислокації (стиснення або відсутність мезенцефалічної цистерни); наявність множинних вогнищ забиття головного мозку з вираженим перифокальним набряком.

Встановлення датчика вимірювання ВЧТ проводили першим етапом операції. Вимірювання ВЧТ виконували паренхіматозними датчиками на моніторі Brain Pressure Monitor REF HDM 26.1/FV500 виробництва Spiegelberg (Гамбург, Німеччина). Наступним етапом виконували ДК за розробленою нами методикою [5].

Якщо після ДК внутрішньочерепний тиск перевищував 20 мм рт. ст., призначали традиційне медикаментозне лікування, яке включало застосування анальгоседації, гіперосмолярних препаратів і гіпервентиляції [6].

Розрізняли два види ДК: первинну та вторинну. Первинна ДК, як правило, проводилася під час видалення внутрішньочерепної гематоми і була спрямована на зниження ВЧТ при ознаках значного набряку мозку. Вторинну ДК здійснювали через деякий час після травми, її було спрямовано на зниження ВЧТ при неефективності медикаментозного лікування. У більшості випадків вторинну ДК проводили після операції з усунення ВЧГ, яка була виконана без створення зовнішньої декомпресії.

Первинна ДК була виконана 64 хворим (12 потерпілим з дифузною травмою та 52 — з вогнищевими ураженнями). Вторинну ДК проведено 11 хворим з тяжкою ЧМТ.

Аналіз віддалених результатів лікування проводився за даними стаціонарного, амбулаторного обстеження, листування і телефонного опитування хворих та їх родичів. Результати лікування оцінювали через 6 міс. після травми за ШНГ [7; 8]. Застосовували загальноприйнятту бальну оцінку результатів: 1 — смерть, 2 — вегетативний стан, 3 — глибока інвалідизація, 4 — помірна інвалідизація, 5 — добре відновлення. Для статистичної обробки наслідків травми використовували дихотомічний розподіл шкали оцінки: сприятливий результат (помірна інвалідизація і добре відновлення), несприятливий результат (смерть, вегетативний стан, тяжка інвалідизація).

Ми також перетворили бали за ШНГ в утилітарний показник якості життя, або QOL (quality of life), використовуючи формулу, запропоновану Аокі

і співавт. [9]. У проведеному дослідженні автори опитали 135 працівників закладів охорони здоров'я та за допомогою методу «стандартного ризику» встановили утилітарний показник для кожного з балів за ШНГ. Умовно вважається, що утилітарний показник нормального стану здоров'я (еквівалент бала 5 за ШНГ) дорівнює 1, а утилітарний показник смерті (бал 1 за ШНГ) дорівнює нулю. Значення утилітарного показника, або QOL, проміжних балів за ШНГ становлять 0,63, 0,26 та 0,08 (бали 4, 3 та 2 за ШНГ відповідно). Ці числа представляють значення QOL, пропорційні до відповідних балів за ШНГ. У проведеному нами дослідженні ми підраховали середній утилітарний показник і відхилення від розподілу балів за ШНГ. Отримані результати дослідження порівняли з даними літератури, що стосувалися результатів лікування, отриманих після проведення ДК.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нижченаведені результати лікування хворих із тяжкою ЧМТ через 6 міс. після проведення ДК (рис. 1).

Рівень смертності протягом 6 міс. після операції в нашому дослідженні становив 49,3 %. Сприятливих результатів лікування (бали 4 або 5 за ШНГ) було досягнуто у 76,3 % пацієнтів, які вижили. Серед тих, хто вижив, медіанний бал за ШНГ становив 5. Якщо брати всі випадки (в тому числі зі смертю пацієнтів), то в 38,7 % результати лікування були сприятливими. Середній утилітарний показник QOL у досліджуваній групі хворих становив 0,369. Ця величина результату є середнім значенням серед усіх пацієнтів (тобто і тих, хто вижив, і тих, хто помер).

Середнє значення QOL серед пацієнтів, що вижили, дорівнювало 0,728. Даний показ-



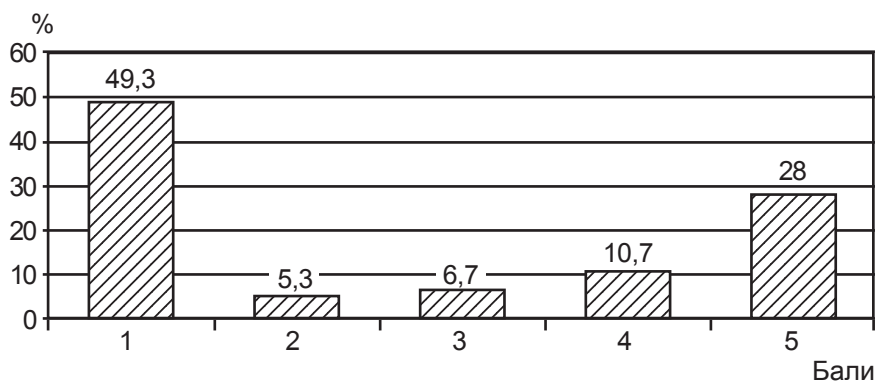


Рис. 1. Результати лікування хворих за шкалою наслідків Глазго через 6 міс. після операції

ник QOL посідає проміжну позицію до тих значень, які відповідають балу доброго відновлення та помірної інвалідизації за ШНГ.

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 75 хворих, яким у гострому періоді тяжкої ЧМТ виконано ДК з метою контролю ВЧГ. Рівень смертності хворих протягом 6 міс. після операції дорівнював 49,3 %, а середнє значення QOL серед пацієнтів, що вижили, становило близько 73 % від величини нормального стану здоров'я. Сприятливі результати лікування (бали 4 або 5 за ШРГ) отримані у 38,7 % хворих, якщо брати до уваги всіх пацієнтів, та у 76,3 %, якщо брати лише тих, які вижили.

Про схожі результати лікування хворих з тяжкою ЧМТ, яким виконана ДК, повідомляють й інші автори. Албанезе і співавт. [10] провели аналіз результатів лікування 40 хворих після ДК. Первинна ДК була виконана в 68 % випадків, а вторинна — в 32 %. Померло 17 хворих, летальність становила 43 %. Сприятливий результат лікування був констатований лише у 25 % хворих.

У 2008 р. Говард і співавт. [11] повідомили про результати лікування 40 хворих, яким виконали ДК з приводу тяжкої ЧМТ та неконтрольованої ВЧГ. В 60 % випадків виконана первинна, а в 40 % — вторинна ДК. Період спостереження за хворими становив від 3 до 26 міс. (у

середньому 11 міс.). Летальність сягала 55 %. Сприятливий результат лікування зафіксований у 30 % усіх хворих, які були включені в дослідження, та в 67 % хворих, що вижили.

У дослідженні Майера і співавт. [12], яке включило 117 випадків виконання ДК (63 % первинної та 37 % вторинної ДК), зафіксована летальність на рівні 40 %. Сприятливий результат лікування зареєстровано у 26 % хворих.

Хуанг і співавт. [13] у 2005 р. представили одну з найбільших серій дослідження, яка включала 241 хворого, яким було проведено первинну ДК. Сприятливий результат лікування було досягнуто у 40 % хворих, летальність становила лише 26 %.

Результати проведеного дослідження та дані літератури свідчать проти припущення, що ДК рятує пацієнтів від смерті, але призводить до стійкого вегетативного стану чи тяжкої інвалідності. Виникнення вегетативного стану та тяжкої інвалідності у проведеному нами дослідженні у більшості випадків було пов'язане з наявністю тривалої компресії головного мозку внутрішньочерепними гематомами, що призводило до вторинної ішемії головного мозку. Слід зазначити, що обласна клінічна лікарня, на базі якої було проведено дослідження, забезпечує надання висококваліфікованої медичної допомоги хворим

усієї області. Затримки з госпіталізацією хворих до стаціонару були пов'язані з несвоєчасним зверненням до цієї лікувальної установи та лікуванням у непрофільних міських і центральних районних лікарнях, які не мають можливості виконувати комп'ютерну томографію головного мозку.

Втім, проведене нами дослідження має деякі обмеження. Групи пацієнтів, щодо яких взято дані для порівняння результатів з нашим дослідженням, є неоднорідними за характеристиками потерпілих, показаннями до хірургічного втручання та застосованими методами декомпресії. Така різnorodність зменшує точність наших оцінок. Ми не в змозі зробити поправку на низку клінічних факторів, які, як відомо, пов'язані з результатом лікування, таких як вік, час хірургічного втручання, бал за ШКГ на момент надходження пацієнта в клініку, результатами передопераційного обстеження зиниць.

Ми надаємо перевагу QOL як засобу вимірювання результату порівняно з балами за ШНГ через його майже універсальне використання у кількісних дослідженнях медичних наслідків. Оскільки ШНГ є інтервальною шкалою неврологічної функції, то підрахунок середніх балів за ШНГ та інші математичні викладення не мають сенсу. Перетворення бала на параметричну величину QOL має обмежену придатність, але, принаймні, дозволяє здійснювати повноцінні математичні та статистичні підрахунки.

Незважаючи на це, дані можуть виявитися корисними, тому що надають прогностичну інформацію при консультуванні членів сімей пацієнтів стосовно процедури декомпресії. Ми не можемо робити висновки, що ДК краща за медикаментозне лікування без хірургічного втручання, бо в даному дослідженні не проводилося порівняння результатів. Крім того, нещодавній Кокра-

нівський огляд засвідчив, що доказів замало [14]. З будь-якими кінцевими висновками стосовно порівняння видів лікування слід зачекати до завершення досліджень (DECRAIN та Rescue ICP), які наразі тривають. Тим же часом, результати даного дослідження повинні надати впевненості практикуючим лікарям, які застосовують цю процедуру для лікування ВЧТ, що неможливо контролювати консервативними засобами.

### Висновки

1. Своєчасно проведена ДК дозволяє урятувати життя більшості хворих (50,7 %) з тяжкою ЧМТ і неконтрольованою ВЧГ зі збереженням доволі високої якості життя у потерпілих, що вижили.

2. Сприятливий результат лікування (бали 4 або 5 за ШНГ) у хворих із тяжкою ЧМТ, яким проведено ДК, отримано у 38,7 % спостережень.

3. Середнє значення якості життя (QOL) серед пацієнтів, що вижили, дорівнює близько 73 % від оцінки нормального стану здоров'я.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the randomized multicenter RESCUE-icp study ([www.RESCUEicp.com](http://www.RESCUEicp.com)) / P. J. Hutchinson, E. Corteen, M. Czosnyka [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2006. – Vol. 96. – P. 17–20.

2. *Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury* / R. K. Narayan, P. R. Kishore, D. P. Becker [et al.] // *J. Neurosurgery.* – 1982. – Vol. 56. – P. 650–659.

3. *Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury* / B. Aarabi, D. C. Hesdorffer, E. S. Ahn [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104. – P. 469–479.

4. *Decompressive craniectomy for traumatic brain injury: patient age and outcome* / A. Pompucci, P. De Bonis, G. Petrella [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24. – P. 1182–1188.

5. *Пат. 56155 Україна, МПК (2011. 01) А61В17/00. Спосіб хірургічного лікування тяжкої черепно-мозкової травми, що супроводжується ознаками скронево-тенторіального вклинення мозку* / Є. Г. Педаченко, Л. А. Дзяк, А. Г. Сірко, Г. С. Пилипенко; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України». — № 201004319; заявл. 13.04.2010; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1.

6. *Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики внутрішньочерепної гіпертензії при тяжкій черепно-мозковій травмі: метод рекомендації* / Л. А. Дзяк, Є. Г. Педаченко [та ін.]. — К., 2010. — 16 с.

7. *Disability after severe brain injury: observations on the use of the Glasgow Outcome scale* / B. Jennett, J. Snok, M. R. Bond [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1981. – Vol. 44. – P. 285–293.

8. *Педаченко Е. Г. Оценка качества жизни больных после черепно-мозговой травмы: современные*

*подходы* / Е. Г. Педаченко, А. П. Гук // *Украинский нейрохирургический журнал.* – 2007. – № 4. – С. 40–42. (Критерии качества жизни больных после нейрохирургических вмешательств: материалы науч.-практ. конф. нейрохирургов Украины. АР Крым, Коктебель, 27–28 сентября 2007 г.)

9. *Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan: a Markovian decision analysis with utility measurements based on the Glasgow Outcome Scale* / N. Aoki, T. Kitahara, T. Fukui [et al.] // *Med. Decis. Making.* – 1998. – Vol. 18. – P. 357–364.

10. *Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: evaluation of the effects at one year* / J. Albanese, M. Leone, J. R. Alliez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 2535–2538.

11. *Outcome after decompressive craniectomy for the treatment of severe traumatic brain injury* / J. L. Howard, M. D. Cipolle, M. Anderson [et al.] // *J. Trauma.* – 2008. – Vol. 65. – P. 380–386.

12. *Decompressive craniectomy for severe head injury in patients with major extracranial injuries* / U. Meier, J. Lemcke, T. Reyer [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2006. – Vol. 96. – P. 373–376.

13. *Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases* / X. F. Yang, L. Wen, F. Shen [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2008. – Vol. 150. – P. 1241–1248.

14. *Sahuquillo J. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury* / J. Sahuquillo, F. Arican // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – CD003983.

УДК 616.314-089:11-089.28-611

В. А. Лабунец, Ю. Л. Чулак-Колотилина

## ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «КОРЕНЬ ЗУБА-ЦЕМЕНТ-ВКЛАДКА» ПРИ РАЗРАБОТКЕ РАЗБОРНЫХ КУЛЬТЕВЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Одесский национальный медицинский университет,  
Государственное учреждение «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса

### Актуальность темы

Актуальность проблемы сохранения устойчивых зубов с разрушенной коронковой час-

тью на 2/3 и более, в первую очередь, обусловлена тем, что пародонт, осуществляющий ряд функций, таких как удержание зуба в альвеоляр-

ной кости, амортизация жевательных нагрузок, участие в защите и в обмене веществ, играет также важную сенсорную, секреторную и пласти-



ческую роли, при сохранении разрушенных зубов сохраняет все свои свойства [1].

Стоматологи-ортопеды часто в своей практике сталкиваются с ситуацией, когда во рту от зуба остается лишь устойчивый корень, а коронковая часть отсутствует. Их восстановление позволяет сохранить расположенные рядом зубы интактными, а также дает возможность зафиксировать несъемный протез во избежание изготовления съемной конструкции. Также можно использовать такие корни как опору под аттачмены или телескопические коронки, в особенности это касается дистальных опор в зубных рядах.

В настоящее время для восстановления разрушенных зубов предлагаются так называемые культевые вкладки. Технология их изготовления не отличается значительной сложностью, но при применении индивидуального литья необходимо специальное оборудование.

На сегодняшний день изучено несколько методик восстановления коронковой части зуба. Их условно можно разделить на две большие группы. К первой группе относятся методы, предусматривающие использование различного рода штифтов: анкерных, стекловолоконных, карбоновых, композитных и т. д. [2].

Ко второй группе принадлежат методики, предусматривающие изготовление штифтовых зубов различных конструкций [3].

Современная ортопедическая стоматология активно использует только один вид штифтовых зубов — литая культевая вкладка и отдельная коронка. Также существует безштифтовая методика восстановления культы зуба с помощью адгезивной техники, но она не актуальна, так как не

является прочной конструкцией [4].

Методика восстановления культы зуба «на штифте» имеет ряд недостатков, существенным из которых является тот факт, что штифт и материал культевой части раздельны. Культевая вкладка же представляет собой единую систему «штифт-культа» и механически предпочтительней. Однако изготовление культовых вкладок для многокорневых зубов весьма затруднено, поскольку угол конвергенции вертикальных осей их корневых каналов зачастую равен 30–40° и более [5].

Варианты изготовления литых вкладок в многокорневые зубы могут быть различны по методам, но принципиально суть их остается одина — так как при невозможности изготовления цельной конструкции, в силу большого углового расхождения корневых каналов зуба, конструкция должна быть разборной и состоять из нескольких частей; впоследствии она должна быть собрана и надежно зафиксирована в зубе [6].

Изготовить качественную разборную вкладку в полости рта весьма затруднительно, поэтому врачи отдают предпочтение лабораторному методу их изготовления. Также весьма проблемным остается и место прилегания такой вкладки к тканям зуба, поскольку неточности при фиксации фрагментов приводят к смещению вкладки относительно дна полости и стенок канала [7].

Учитывая все вышеизложенное, становится понятной актуальность вопросов разработки и совершенствования методов сохранения разрушенных тканей зуба при помощи культовых вкладок — самого перспективного направления в данной ситуационной проблеме.

## Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач исследования нами разработана конструкция культевой штифтовой вкладки, отличающаяся тем, что в многокорневые зубы с помощью фрезерования мест соединений составных частей и образования замкового соединения изготавливается конструкция. С этой целью после эндодонтического лечения и разработки корневых каналов с помощью Peeso reamers (Largo) получали рабочий оттиск винилполисилоксановым материалом, изготавливали мастер-модель. После этого приступали к изготовлению вкладки. Сначала в параллелометре изучались глубина и ширина корневых каналов, оценивался угол конвергенции их осей.

Затем моделировалась из воска дистальная либо небная часть вкладки (фиксирующаяся в наиболее широкий канал), фрезеровалось замковое «депо». Заготовка отливалась в металле. Использовали кобальтохромовые сплавы (КХС), реже серебряно-палладиевые (в случае наличия хронических очагов воспаления за верхушкой).

После этого выполнялись полировка фрагмента и фрезеровка места замкового соединения. Моделировался медиальный либо щечный фрагмент вкладки и изготавливался в металле. После припасовки фрагментов друг к другу и полировки второго фрагмента готовая разборная вкладка передавалась в клинику. Фиксация проводилась на стеклоиономерный цемент.

Для оценки качества методики нами был проведен ряд физико-механических исследований.

Испытание на адгезию выполнялось на разрывной ма-





Таблица 1

**Исследование адгезии в модели «вкладка-корень»,  
изготовленной из кобальтохромового сплава,  
фиксированной на стеклоиономерный цемент «Шофу», Н/м<sup>2</sup>**

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $3,0 \cdot 10^6$	$3,32 \cdot 10^6$	$0,32 \cdot 10^6$	$0,1024 \cdot 10^{12}$	2,8	$1,593 \cdot 10^5$	$4,46 \cdot 10^5$
2. $3,5 \cdot 10^6$		$-0,18 \cdot 10^6$	$0,0324 \cdot 10^{12}$			
3. $3,0 \cdot 10^6$		$0,32 \cdot 10^6$	$0,1024 \cdot 10^{12}$			
4. $3,2 \cdot 10^6$		$0,20 \cdot 10^6$	$0,040 \cdot 10^{12}$			
5. $3,8 \cdot 10^6$		$-0,48 \cdot 10^6$	$0,2304 \cdot 10^{12}$			

Примечания: 1. В табл. 1–9:  $\langle A \rangle$  — абсолютная погрешность данного измерения.

2.  $A = (3,32 \pm 0,44) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 2

**Исследование адгезии в модели «вкладка-корень»,  
изготовленной из кобальтохромового сплава,  
фиксированной на стеклоиономерный цемент «Мерон», Н/м<sup>2</sup>**

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $3,0 \cdot 10^6$	$3,42 \cdot 10^6$	$0,32 \cdot 10^6$	$0,1020 \cdot 10^{12}$	2,8	$2,6 \cdot 10^5$	$7,25 \cdot 10^5$
2. $3,2 \cdot 10^6$		$0,22 \cdot 10^6$	$0,0400 \cdot 10^{12}$			
3. $3,6 \cdot 10^6$		$-0,18 \cdot 10^6$	$0,0320 \cdot 10^{12}$			
4. $3,4 \cdot 10^6$		$0,22 \cdot 10^6$	$0,0004 \cdot 10^{12}$			
5. $3,8 \cdot 10^6$		$-0,36 \cdot 10^6$	$0,1290 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (3,42 \pm 0,72) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 3

**Исследование адгезии в модели «вкладка-корень»,  
изготовленной из кобальтохромового сплава,  
фиксированной на стеклоиономерный цемент «Кетак-Цем», Н/м<sup>2</sup>**

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $2,1 \cdot 10^6$	$1,78 \cdot 10^6$	$-0,32 \cdot 10^6$	$0,102 \cdot 10^{12}$	2,8	$1,104 \cdot 10^5$	$3,09 \cdot 10^5$
2. $1,9 \cdot 10^6$		$-0,12 \cdot 10^6$	$0,014 \cdot 10^{12}$			
3. $1,8 \cdot 10^6$		$-0,02 \cdot 10^6$	$0,004 \cdot 10^{12}$			
4. $1,5 \cdot 10^6$		$0,28 \cdot 10^6$	$0,078 \cdot 10^{12}$			
5. $1,6 \cdot 10^6$		$0,18 \cdot 10^6$	$0,032 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,78 \pm 0,31) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

шине MPC-500, предназначенной для испытания образцов как на разрыв, так и на сжатие при нормальных температурах (ГОСТ 1491-91).

Испытания проводились на моделях, представляющих зубные корни, штифты из трех разных сплавов (KXC, Wirocer, Wirobond), цементированные тремя стеклоиономерными цементами: «Шофу», «Мерон», «Кетак-Цем».

**Результаты исследований и их обсуждение**

В качестве материалов для культовых вкладок использовались сплавы KXC, Wirocer и Wirobond, а в качестве цемента — стеклоиономерные цементы «Шофу», «Мерон» и «Кетак-цем». Основу сплавов KXC составляет кобальт (66–67 %), обладающий высокими механическими качествами, хром (26–30 %), никель (3–5 %). В сумме содержание хрома, кобальта и никеля, по требованию международного стандарта, должно быть не менее 85 %. Эти элементы образуют основную фазу-матрицу сплава. Кроме этого, в сплав могут быть добавлены молибден (4 %), марганец (0,5 %), галлий (2 %), кремний (1 %), азот (0,1 %). Температура плавления KXC равна 1458 °С, минимальная величина предела прочности при растяжении — 62 кН/см<sup>2</sup>. Сплав Wirobond состоит из кобальта (61 %), хрома (26 %), молибдена (6 %), вольфрама (5 %), кремния (1 %), железа (0,5 %), церия (0,5 %), углерода (0,02 %). Сплав Wirocer состоит из никеля (66 %), хрома (22 %), молибдена (98 %), кремния (1,6 %), железа (0,5 %).

Обработка результатов измерений вкладок, изготовленных из KXC, на основе теории погрешностей дала результаты, представленные в табл. 1–3, где  $A_i$  — адгезия данного измерения;  $\langle A \rangle$  — среднее

значение адгезии измеряемой величины;  $\Delta A_i$  — абсолютная погрешность адгезии данного измерения;  $\sigma$  — среднеквадратичная ошибка измерений;  $\Delta A$  — абсолютная погрешность измеряемой адгезии;  $n$  — число измерений;  $t_s$  — коэффициент Стьюдента, для  $n = 5$   $t_s = 2,8$ .

Анализ исследования адгезии вкладок из KXC показал, что наиболее высокие значе-

ния, а именно  $(3,42 \pm 0,72) \times 10^6$  Н/м<sup>2</sup>, были продемонстрированы при фиксации вкладок на цемент «Мерон».

Обращает на себя внимание, что цементы «Шофу» и «Мерон» дали практически одинаковые результаты в отличие от материала «Кетак-Цем», результаты применения которого показали адгезию на 47,9 % хуже показателя цемента «Мерон».



Обработка результатов измерений вкладок, изготовленных из сплава Wirocer, на основе теории погрешностей дала результаты, представленные в табл. 4–6.

Анализируя полученные результаты, следует отметить аналогичные тенденции в адгезивных показателях, как и в исследованиях сплава КХС.

Так, наибольший показатель адгезии был отмечен при применении для фиксации конструкции цемента «Кетак-Цем».

Однако при применении данного фиксационного материала в группе сплава Wirocer достоверность полученных результатов была не достаточно высокой ( $p > 0,05$ ).

При изучении результатов измерений вкладок, изготовленных из сплава Wirobond, на основе теории погрешностей были получены результаты, представленные в табл. 7–9.

Интересным нам кажется тот факт, что при применении сплава Wirobond наибольшей адгезивной способностью обладал цемент «Шофу». Следовательно, для каждого сплава характерна индивидуальная адгезивность, связанная со структурной и химической особенностью сплава.

Прочность связи при применении сплава Wirobond и фиксации на цемент «Шофу» на 27,5 % выше по сравнению с аналогичными показателями при фиксации на «Кетак-цем».

## Выводы

Исходя из результатов, полученных при исследованиях, прочность в системе «корень зуба-вкладка» зависит от сплава, применяемого для литья вкладки, и состава фиксационного стеклоиономерного цемента.

Согласно полученным данным, наибольшей адгезией обладает система «вкладка-

Таблица 4

### Исследование адгезии в модели «вкладка-корень», изготовленной из сплава Wirocer, фиксированной на стеклоиономерный цемент «Шофу», Н/м<sup>2</sup>

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $1,1 \cdot 10^6$	$1,32 \cdot 10^6$	$0,22 \cdot 10^6$	$0,048 \cdot 10^{12}$	2,8	$0,732 \cdot 10^5$	$2,049 \cdot 10^5$
2. $1,2 \cdot 10^6$		$0,12 \cdot 10^6$	$0,014 \cdot 10^{12}$			
3. $1,4 \cdot 10^6$		$-0,08 \cdot 10^6$	$0,006 \cdot 10^{12}$			
4. $1,6 \cdot 10^6$		$-0,28 \cdot 10^6$	$0,078 \cdot 10^{12}$			
5. $1,3 \cdot 10^6$		$0,02 \cdot 10^6$	$0,004 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,320 \pm 0,205) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 5

### Исследование адгезии в модели «вкладка-корень», изготовленной из сплава Wirocer, фиксированной на стеклоиономерный цемент «Мерон», Н/м<sup>2</sup>

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $1,3 \cdot 10^6$	$1,34 \cdot 10^6$	$0,02 \cdot 10^6$	$0,0016 \cdot 10^{12}$	2,8	$0,85 \cdot 10^5$	$2,37 \cdot 10^5$
2. $1,6 \cdot 10^6$		$-0,26 \cdot 10^6$	$0,0670 \cdot 10^{12}$			
3. $1,2 \cdot 10^6$		$0,14 \cdot 10^6$	$0,0190 \cdot 10^{12}$			
4. $1,1 \cdot 10^6$		$0,24 \cdot 10^6$	$0,0570 \cdot 10^{12}$			
5. $1,5 \cdot 10^6$		$-0,16 \cdot 10^6$	$0,0250 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,340 \pm 0,237) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 6

### Исследование адгезии в модели «вкладка-корень», изготовленной из сплава Wirocer, фиксированной на стеклоиономерный цемент «Кетак-Цем», Н/м<sup>2</sup>

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $2,0 \cdot 10^6$	$1,82 \cdot 10^6$	$-0,18 \cdot 10^6$	$0,0320 \cdot 10^{12}$	2,8	$4,73 \cdot 10^5$	$13,24 \cdot 10^5$
2. $1,8 \cdot 10^6$		$0,02 \cdot 10^6$	$0,0004 \cdot 10^{12}$			
3. $1,7 \cdot 10^6$		$0,12 \cdot 10^6$	$0,0140 \cdot 10^{12}$			
4. $1,5 \cdot 10^6$		$0,32 \cdot 10^6$	$0,1020 \cdot 10^{12}$			
5. $2,1 \cdot 10^6$		$-0,28 \cdot 10^6$	$0,0780 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,820 \pm 1,324) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 7

### Исследование адгезии в модели «вкладка-корень», изготовленной из сплава Wirobond, фиксированной на стеклоиономерный цемент «Шофу», Н/м<sup>2</sup>

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $2,2 \cdot 10^6$	$2,18 \cdot 10^6$	$-0,02 \cdot 10^6$	$0,0004 \cdot 10^{12}$	2,8	$0,25 \cdot 10^5$	$0,7 \cdot 10^5$
2. $2,0 \cdot 10^6$		$0,18 \cdot 10^6$	$0,0320 \cdot 10^{12}$			
3. $2,3 \cdot 10^6$		$-0,12 \cdot 10^6$	$0,0140 \cdot 10^{12}$			
4. $2,4 \cdot 10^6$		$-0,22 \cdot 10^6$	$0,0480 \cdot 10^{12}$			
5. $2,1 \cdot 10^6$		$0,18 \cdot 10^6$	$0,0320 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (2,18 \pm 0,07) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.



Таблица 8

**Исследование адгезии в модели «вкладка-корень»,  
изготовленной из сплава Wirobond,  
фиксированной на стеклоиономерный цемент «Мерон», Н/м<sup>2</sup>**

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $1,9 \cdot 10^6$	$1,68 \cdot 10^6$	$-0,22 \cdot 10^6$	$0,048 \cdot 10^{12}$	2,8	$1,49 \cdot 10^5$	$4,19 \cdot 10^5$
2. $2,1 \cdot 10^6$		$-0,42 \cdot 10^6$	$0,176 \cdot 10^{12}$			
3. $1,3 \cdot 10^6$		$0,38 \cdot 10^6$	$0,144 \cdot 10^{12}$			
4. $1,4 \cdot 10^6$		$0,28 \cdot 10^6$	$0,080 \cdot 10^{12}$			
5. $1,7 \cdot 10^6$		$0,02 \cdot 10^6$	$0,001 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,68 \pm 0,42) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

Таблица 9

**Исследование адгезии в модели «вкладка-корень»,  
изготовленной из сплава Wirobond,  
фиксированной на стеклоиономерный цемент «Кетак-Цем», Н/м<sup>2</sup>**

$A_i$	$\langle A \rangle$	$\Delta A$	$\Delta A_i^2$	$t_s$	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\Delta A_i^2)}{n(n-1)}}$	$\Delta A = \sigma \cdot t_s$
1. $1,6 \cdot 10^6$	$1,58 \cdot 10^6$	$-0,02 \cdot 10^6$	$0,0004 \cdot 10^{12}$	2,8	$1,06 \cdot 10^5$	$2,961 \cdot 10^5$
2. $1,3 \cdot 10^6$		$0,28 \cdot 10^6$	$0,0780 \cdot 10^{12}$			
3. $1,4 \cdot 10^6$		$0,18 \cdot 10^6$	$0,0320 \cdot 10^{12}$			
4. $1,9 \cdot 10^6$		$-0,32 \cdot 10^6$	$0,1020 \cdot 10^{12}$			
5. $1,7 \cdot 10^6$		$-0,12 \cdot 10^6$	$0,0144 \cdot 10^{12}$			

Примечание.  $A = (1,580 \pm 0,296) \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

корень зуба» при использовании сплава КХС и фиксации на стеклоиономерный цемент «Мерон» —  $3,42 \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>. Наиболее слабой оказалась

система «вкладка-корень зуба» при использовании сплава Wirocer и фиксации на стеклоиономерный цемент «Шофу» —  $1,32 \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Основы несъемного протезирования* / Г. Шиллинбург-младший, С. Хобо, Л. Уитсетт [и др.]. – М. : Квинт-эссенция, 2008. – 562 с.

2. *Лабунец В. А.* Витрати робочого часу стоматолога-ортопеда на відновлення кукси зуба під незнімні зубні протези анкерними штифтами / В. А. Лабунец, Т. В. Дієва // *Одеський медичний журнал.* – 2005. – № 5 (91). – С. 94–96.

3. *Пропедевтика ортопедичної стоматології* / за ред. М. Д. Короля. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 240 с.

4. *Туати Б.* Эстетическая стоматология и керамические реставрации / Б. Туати, П. Миара, Д. Нэтэнсон. – М. : Изд. дом «Высшее образование и Наука», 2004. – 448 с.

5. *Major M. A.* Wheeler's Dental Anatomy, Physiology and Occlusion / M. A. Major, S. J. Nelson. – Philadelphia : Saunders, 2010. – 524 с.

6. *Donovan T.* Commentary: conservative and esthetic cast gold fixed partial dentures-inlay, onlay, and partial veneer retainers, custom composite pontics, and stress breakers: parts I and II / T. Donovan // *J. Esthet. Restor. Dent.* – 2009. – Vol. 21 (6). – P. 385–386.

7. *Magne P.* Efficient 3D finite element analysis of dental restorative procedures using micro-CT data / P. Magne // *Dent Mater.* – 2007. – Vol. 23 (5). – P. 539–548.





УДК 613.6:622.33]:313.1(477.83)

В. І. Чернюк<sup>1</sup>, О. О. Абрагамович<sup>2</sup>, В. В. Мазур<sup>2</sup>

## ПРОФЕСІЙНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ХВОРОБИ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ І ПЕРИФЕРІЙНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРАЦІВНИКІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ: РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ РІВНІВ І СТРУКТУРИ У 2005–2009 рр.

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України», Київ,

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

В Україні щороку вперше реєструється близько 6 тис. професійних захворювань, а Львівська область посідає четверте рангове місце серед інших областей України за рівнем професійної захворюваності [1, 2]. Згідно з аналізом розподілу кількості хворих із професійними хворобами в Україні за галузями виробництва встановлено, що переважна більшість таких хворих (понад 80,0 %) працює у вугільній промисловості, а захворювання опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у працівників вугільної промисловості України посідають друге місце (понад 20,0 %), поступаючись лише пиловим захворюванням легень [3; 4]. Попри глибоке дослідження цих видів професійної захворюваності в основних вуглеводобувних областях України (Донецька, Луганська), у Львівській області такий аналіз досі детально не проводився [5; 6]. Разом із тим, специфічні гірничо-геологічні умови, особли-

вості застосовуваних технологій вуглеводобутку дають підстави для прогнозування специфічного впливу цього комплексу чинників на формування професійної захворюваності у шахтарів Львівсько-Волинського басейну, у тому числі захворювань опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи.

**Мета** роботи — проаналізувати рівень і структуру вперше встановлених захворювань опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи працівників вугільної промисловості у Львівській області за останні 5 років, залежність захворюваності від професії, стажу і віку, встановити закономірності, які могли б стати підставою для покращання діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено науковий аналіз рівнів і структури професійної захворюваності на хвороби

опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи працівників вугільної промисловості у Львівській області за 2005–2009 рр. Первинний матеріал був отриманий шляхом викопіювання з «Журналів обліку професійних захворювань» (облікова форма № 363/0). У подальшому отримана інформація була переведена в електронну версію, створену на основі Microsoft Excel, що входить до пакета Microsoft Office. Статистичну обробку проводили з використанням цієї програми, а також програмного забезпечення AtteStat і програми Statistica. У процесі виконання наукової роботи застосовано такі методи дослідження: ретроспективний, статистичний, кореляційно-регресійного аналізу й оцінювання вірогідності отриманих результатів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз засвідчує, що рівень професійної



захворюваності на хвороби опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у Львівській області має хвилеподібний характер з тенденцією до зростання з 2007 р. (рис. 1).

Уявлення про структуру цієї захворюваності надає рис. 2.

Аналіз отриманих даних засвідчує, що перше рейтингове місце у структурі основних діагнозів професійних хвороб опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у Львівській області за 2005–2009 рр. посідає хронічна попереково-крижова радикулопатія, частка якої перебуває в межах від 74,3 % (у 2005 р.) до 94,9 % (у 2007 р.). На другому рейтинговому місці — вегетосенсорна поліневропатія рук, частка якої зростає від 4,9 % (у 2006 р.) до 24,8 % (у 2005 р.). Найрідше з-поміж захворювань опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у Львівській області за 2005–2009 рр. відмічаються деформівні артрози, частка яких становить від 0 % (у 2007 р.) до 1,0 % (у 2005 та 2006 рр.). На нашу думку, виявленню таких захворювань, як деформівні артрози, ВСП рук, профпатологічною службою області не приділяється достатньо уваги. Враховуючи, що працівники деяких основних шахтарських професій, до яких належать гірничий робітник очисного вибою (ГРОВ), прохідник, машиніст гірничовиймальних машин (МГВМ), 60–90 % робочого часу перебувають у вимушеній робочій позі, зазнають фізичного перевантаження (за комплексом показників важкості ці професії відповідають класу 3.3 гігієнічної класифікації праці), а також впливу охолоджувального мікроклімату (температура повітря 11–13 °С, протяги). Апріорний ризик виникнення ВСП рук і деформівних артрозів (за критеріями, викладеними в «Руководстві по оценке профессионального

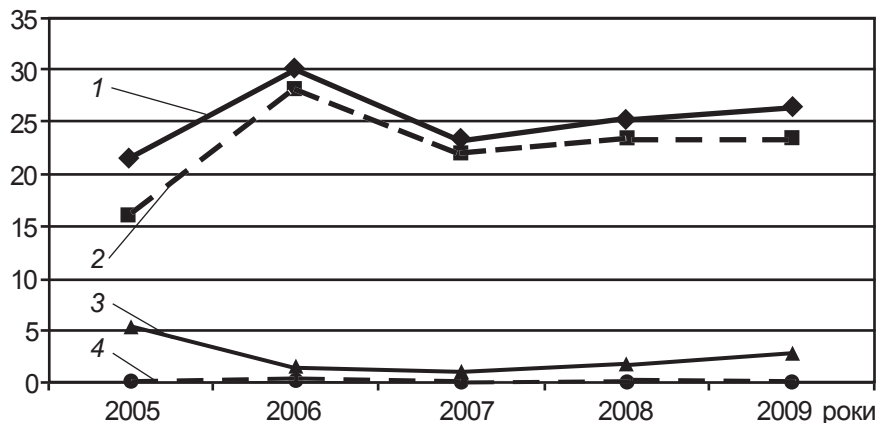


Рис. 1. Рівні професійної захворюваності на хвороби опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи працівників вугільних шахт (кількість випадків на 1000 працюючих) Львівської області у 2005–2009 рр.: 1 — хвороби опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи; 2 — хронічна попереково-крижова радикулопатія; 3 — вегетосенсорна поліневропатія рук; 4 — деформівні артрози



Рис. 2. Розподіл професійних захворювань опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи за основними діагнозами у Львівській області за 2005–2009 рр., %

риска» р.2.2.1766-ОЗМЗ, Росія) є більш високим, ніж виявлений ризик за результатами періодичних медичних оглядів.

Середній вік працівників, котрі захворіли на досліджувані професійні захворювання, становив  $(48,2 \pm 6,3)$  року. Наймолодшому пацієнту був 31 рік, а найстаршому — 71 рік. Загалом розподіл хворих за віковими групами відображе-

ний у табл. 1. Аналіз отриманих даних засвідчує, що з 2005 по 2009 рр. професійні захворювання опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи найчастіше спостерігалися у віковій групі 40–50 років, а найрідше діагностуються у віковій групі до 40 років.

У 2009 році середній стаж захворілих на захворювання опорно-рухового апарату та периферійної нервової систе-



**Розподіл за віком професійних захворювань  
опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи  
у Львівській області за 2005–2009 рр., %**

Рік, діагноз	Вік, роки		
	40	40–50	>50
2005 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	13,7	59,5	26,7
Вегетосенсорна поліневропатія рук	6,3	68,8	25,0
Деформівний артроз	0,0	100	0,0
2006 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	6,6	53,3	40,1
Вегетосенсорна поліневропатія рук	8,3	83,3	8,3
Деформівний артроз	0,0	66,7	33,3
2007 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	11,6	62,1	26,3
Вегетосенсорна поліневропатія рук	11,1	44,4	44,4
Деформівний артроз	0,0	0,0	0,0
2008 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	11,5	60,8	27,6
Вегетосенсорна поліневропатія рук	5,6	77,8	16,7
Деформівний артроз	50,0	0,0	50,0
2009 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	10,2	53,2	36,6
Вегетосенсорна поліневропатія рук	3,4	72,4	24,1
Деформівний артроз	0,0	100	0,0

ми працівників дорівнював (28,3±6,5) року. Найменший стаж у контакті зі шкідливими факторами становив 8,2 року, а найдовший — 49,7 року. Загалом за аналізований період (табл. 2) для таких захворювань, як хронічна попереково-крижова радикулопатія та ВСП рук, відмічається домінування осіб зі стажем понад 20 років, тимчасом як у хворих на деформівні артрози спостерігається почергове домінування осіб зі стажем 10–20 років і більше 20 років.

Як засвідчують дані табл. 3, у 2009 р. найчастіше на хронічну попереково-крижову радикулопатію хворіли працівники таких професій: електрослюсар підземний (23,6 %), ГРОВ (21,8 %) і МГВМ (12,5 %).

Відтак ВСП у 2009 р. найчастіше було діагностовано (див. табл. 3) у прохідників (37,04 %), ГРОВ (33,3 %) і МГВМ (11,1 %).

Як уже зазначалося, деформівні артрози у 2009 р. були діагностовані лише у 2 працівників вугільних шахт у Львівській області, які працювали ГРОВ.

### Висновки

1. Хвороби опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у шахтарів Львівської області посідають друге місце (від 21,6 до 29,9 випадків на 1000 працюючих), поступаючись лише пиловим захворюванням легень, що пов'язано з особливостями умов праці робітників Львівсько-Волинського вугільного басейну (важка фізична праця, вимушене положення тіла, переохолодження, обводненість робочих місць).

2. У структурі захворюваності шахтарів на хвороби опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи частка попереково-крижової радикулопатії становить від 74,3 до 94,9 %, ВСП рук — від 4,9 до 24,8 %, деформівні артрози — від 0 до 1,0 %.

Таблиця 2  
**Розподіл за стажем професійних захворювань  
опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи  
у Львівській області за 2005–2009 рр., %**

Рік, діагноз	Стаж, роки		
	10	10–20	>20
2005 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	0,0	44,2	55,8
Вегетосенсорна поліневропатія рук	0,0	34,0	66,0
Деформівний артроз	0,0	100	0,0
2006 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	1,98	45,6	52,4
Вегетосенсорна поліневропатія рук	0,0	33,3	66,7
Деформівний артроз	0,0	66,7	33,3
2007 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	1,1	52,7	46,2
Вегетосенсорна поліневропатія рук	0,0	54,5	45,5
Деформівний артроз	0,0	0,0	0,0
2008 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	2,3	55,8	41,9
Вегетосенсорна поліневропатія рук	0,0	47,1	52,9
Деформівний артроз	0,0	100	0,0
2009 р.			
Попереково-крижова радикулопатія	0,9	44,0	55,1
Вегетосенсорна поліневропатія рук	0,0	34,5	65,5
Деформівний артроз	0,0	0,0	100

3. Найчастіше професійні захворювання опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи спостерігалися у віковій групі 40–

50 років, у працівників зі стажем більше 20 років, при професіях електрослюсар підземний, ГРОВ, МГВМ, прохідник.



Таблиця 3

**Структура усіх захворілих на хронічну  
попереково-крижову радикулопатію,  
вегетосенсорну поліневропатію рук  
і деформівні артрози за професіями у 2009 р., %**

Професія	Діагноз		
	Вегетосенсорна поліневропатія рук	Попереково- крижова радикулопатія	Деформівний артроз
Електрослюсар підземний	0,0	23,6	0,0
МГВМ	11,1	12,5	0,0
Кріпильник	0,0	6,0	0,0
ГРОВ	33,3	21,8	1,0
Прохідник	37,0	11,1	0,0
Інші	18,5	25,0	0,0

4. Виявлені закономірності професійної захворюваності шахтарів у Львівській області потребують покращання діагностики ВСП рук і деформівних артрозів, розробки ефективних профілактичних заходів у групах ризику шахтарів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кундієв Ю. І. Професійне здоров'я в Україні. Епідеміологічний аналіз / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна. – К. : Авіценна, 2006. – 316 с.

2. Кундієв Ю. І. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Ук-

раїнський журнал з питань медицини праці. – 2005. – № 1. – С. 3–10.

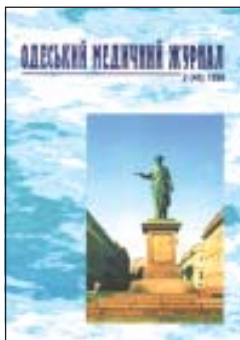
3. *Профессиональные заболевания работающих в угольной промышленности Украины* / В. В. Мухин, М. А. Стрельников, Н. М. Харковенко, Н. Т. Седова // Здоров'я працюючих ; за ред. В. В. Мухіна. – Донецьк : ФЛП Дмитренко, 2010. – 380 с.; С. 236–244.

4. *Заболеваемость шахтеров угольных шахт* / под ред. В. В. Мухина // Медицина труда в угольной промышленности. – Донецк, 2000. – 204 с.

5. *Риженко С. А.* Стан і профілактика професійної захворюваності робітників промислових підприємств Дніпропетровської області / С. А. Риженко, О. І. Іванченко, В. В. Чернецов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2005. – № 3. – С. 99–100.

6. *Мухин В. В.* Уровень, структура и динамика сочетанных форм профзаболеваемости у горнорабочих угольных шахт Донецкой области / В. В. Мухин, Г. С. Передерий, Н. М. Харковенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 9. – С. 11–13.

*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





## ВАЛЕНТИН ІОСИФОВИЧ КРЕСЮН

К 70-летию со дня рождения

Человек — это мир, который иногда стоит  
любых миров...

*Амедео Модильяни*

Одесса славна не только богатством архитектуры, своеобразным колоритом и остроумием жителей, своими жизнеутверждающими традициями, но и тем, что подарила миру прекрасную плеяду всемирно известных деятелей искусства, литераторов, ученых, врачей. Имя заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии, первого проректора Одесского национального медицинского университета, члена-корреспондента Национальной академии медицинских наук Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Валентина Иосифовича Кресюна — видного ученого в области фундаментальной и клинической фармакологии — хорошо известно в Украине и за ее пределами. Он автор многочисленных научных работ, монографий, учебников, учебных пособий, талантливый организатор высшей медицинской школы.

В. И. Кресюн родился в с. Шершенцы Кодымского района Одесской области 30 ноября 1941 года. Это было время, когда страна переживала боль потерь и поражений в начавшейся войне. Его семья, как и весь народ, прошла через тяжелые испытания тех лет — репрессии, лишения, голод, постоянное ожидание потери близких, их смерть. Отец, дяди, братья — все ушли на фронт. Мать, Анна Калениковна, сама воспитывала четверых детей, самым младшим из которых был Валентин.

Впервые отца, Иосифа Ивановича, мальчик увидел, когда ему было 4 года, и эта встре-

ча ярко запомнилась Валентину на всю жизнь. Мама говорила, что папа привезет младшенькому с фронта губную гармошку. И когда в 1945 году к Валентину, бегавшему по улице со сверстниками, подошел незнакомый «дядя» и протянул гармошку, он сразу понял, что этот человек — его отец, что он вернулся. Вернулся с войны и любимый дядя, Николай Иванович, и старший брат, Владимир. Но остались на полях сражений многие родственники, о которых Валентин Иосифович знает только по рассказам близких.

Суровые послевоенные годы закалили волю Валентина,

заставили мальчика рано повзрослеть, наделили целеустремленностью, нескончаемым трудолюбием, состраданием к людям, что в дальнейшем определило его будущее как человека, врача и ученого. Непосредственную роль в этом сыграли члены его семьи, познавшие немало лишений, но, несмотря на это, оставшиеся необычайно жизнелюбивыми и дружелюбными людьми.

В 1959 году В. Кресюн поступил на фельдшерское отделение медицинского училища г. Бендеры, которое закончил с отличием в 1962 году. Затем — служба в армии, где он встретился с умным и волевым человеком — капитаном I ранга Михаилом Давыдовичем Новиковым, прошедшим всю войну. Мудрый командир сумел разглядеть в молодом человеке неординарную личность. В то время уволиться из армии молодому офицеру, а Валентину Иосифовичу уже было присвоено звание лейтенанта, было сложно. Но Михаил Давыдович помог лейтенанту Кресюну уйти в запас. И не раз впоследствии офицер запаса В. И. Кресюн задавал себе вопрос: «А как бы поступил мой командир?». Наверное, это умение Валенти-





на Иосифовича — «взять ответственность на себя» было передано ему Михаилом Давыдовичем.

В 1964 году В. И. Кресюн поступил на лечебный факультет Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова. Обладая пытливым умом, природной любознательностью и неистощимой энергией, Валентин Иосифович прекрасно учился. Но бывает в жизни так, что один случай, одна встреча могут перевернуть всю жизнь человека... Такой и стала для студента В. И. Кресюна встреча с заведующим кафедрой фармакологии профессором Ярославом Борисовичем Максимовичем, учеником известного терапевта и клинического фармаколога, автора первого в СССР учебника по клинической фармакологии, профессора Ю. А. Петровского. Так же как и встреча с капитаном I ранга Новиковым, она стала знаменательной вехой в его жизни. В. И. Кресюн все больше времени стал уделять изучению фармакологии — интереснейшей науки, находящейся на стыке теоретической и практической медицины.

В те годы проявилась уникальная способность Валентина Иосифовича одновременно сочетать несколько направлений деятельности. Проводя серьезные исследования в научном студенческом обществе, он активно участ-

вовал в общественной жизни института, был старостой курса, затем — общественным деканом лечебного факультета. В 1970 году Валентин Иосифович закончил с отличием институт и был направлен на кафедру фармакологии.

С этого времени вся трудовая деятельность Валентина Иосифовича Кресюна связана с нашим вузом, где он последовательно прошел путь от аспиранта до заведующего кафедрой, первого проректора, члена-корреспондента НАМН Украины. В стенах университета он сформировался как ученый-исследователь, врач, организатор высшего медицинского образования и науки, педагог, наставник молодежи.

В. И. Кресюн является последователем одесской научной школы фармакологов профессора Я. Б. Максимовича и московской школы ведущих фармакологов академиков АМН СССР профессоров В. В. Закусова и А. В. Вальдмана. Существенное значение в формировании научного кругозора В. И. Кресюна сыграли и другие выдающиеся фармакологи — С. В. Аничков, М. Д. Машковский, П. К. Анохин, Ю. И. Вихляев, Р. В. Чаговец, Г. Е. Батрак и многие, многие другие. Это наложило неизгладимый отпечаток на всю его последующую научную деятельность.

Основным научным направлением в изысканиях В. И. Кресюна в те годы становятся разработки в области психофармакологии. В 1973 году он блестяще защитил диссертационную работу по спецтеме «О характере и возможных механизмах психотропных влияний никотината лития (николита) — нового производного никотиновой кислоты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1984 году — докторскую диссертацию на тему «Молекулярные механизмы стресс-протекторного и антистрессорного действия типичных и атипичных транквилизаторов».

Труды профессора В. И. Кресюна по изучению молекулярно-биохимических механизмов развития стресс-синдрома становятся основополагающими. Им впервые было показано, что при стрессе развивается морфофункциональная несостоятельность мембран, которая приводит к подавлению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, их сопряженности и, как следствие, к снижению энергообеспечения нейронов мозга, проявляющемуся дезадаптацией организма. В результате было разработано и обосновано новое направление по целенаправленному созданию лекарственных средств на основе естественных метаболитов челове-



Решающую роль в становлении В. И. Кресюна как ученого сыграл известный фармаколог Я. Б. Максимович



На заседании ученого совета Одесского национального медицинского университета





Судьба не раз сводила В. И. Кресюна с великим хирургом Кристианом Барнардом, первым в мире осуществившим удачную пересадку человеческого сердца



С академиком В. Н. Запорожаном В. И. Кресюна связывают долгие годы учебы, дружбы и совместной работы

ского организма. Так, впервые был создан новый атипичный транквилизатор литонит, внедренный в промышленное производство, а идеология его синтеза запатентована в ряде зарубежных стран (США, Испания, Япония и др.). Итоги этой работы были изложены в монографии "Tranquillizers and Stress: Adaptive Action Mechanism", вышедшей в Великобритании в издательстве "Harwood Academic Publishers GmbH" в 1992 году. Разработаны подходы и принципы целенаправленного поиска и создания новых высокоэффективных препаратов на основе метаболитов человеческого организма (никамаг, тафтсин, полиенол и др.).

Исследования профессора В. И. Кресюна в данной области позволили заняться прицельным синтезом и фармакологическим изучением целого ряда биологически активных веществ, обладающих мембранопротекторной активностью. Совместно с химиками синтезирован новый класс потенциальных лекарственных веществ на основе германия и различных биолигандов метаболитного происхождения. Эти разработки являются уникальными в мире. Установленные фармакологические свойства данных соединений вызывают значительный интерес ученых как в нашей стране, так и за ее рубежами.

С 1973 по 1976 годы Валентин Иосифович Кресюн — ассистент, с 1976 по 1985 годы — доцент, с 1985 по 1986 годы — профессор, а с 1986 года — заведующий кафедрой фармакологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

Учитывая требования времени и понимая крайнюю потребность клиники в фармакологическом обосновании целесообразности применения лекарственных средств, разработки критериев эффективности и снижения нежелательных проявлений фармакотерапии, профессор В. И. Кресюн одним из первых среди ученых в нашей стране начал развивать «Клиническую фармакологию» как учебную и научную специальность. В 1986 году Валентин Иосифович впервые в Украине реорганизовал кафедру фармакологии в кафедру общей и клинической фармакологии и создал цикл клинической фармакологии на базе городской клинической больницы № 1 г. Одессы. При его участии в 1989 году была открыта клиника по специальности «Клиническая фармакология» и подготовлен первый в СССР клинический ординатор. Профессор Кресюн способствовал включению «Клинической фармакологии» в Перечень научных специальностей по защите докторских

и кандидатских диссертаций и открыл специализированный совет при Одесском национальном медицинском университете по их защите.

Приоритетными являются и научные исследования В. И. Кресюна в этой области. Совместно со своими учениками и сотрудниками кафедры клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского медуниверситета он одним из первых в стране начал разрабатывать современное направление клинической фармакологии — клиническую иммунофармакологию. Результаты этих исследований сформулированы во многих научных трудах, таких как «Клинические аспекты иммунофармакологии» (1990, 1993), «Клиническая иммунология» (2000), «Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы» (2001), «Клиническая аллергология» (2004) и др. Важный аспект этой работы — оценка влияния стресс-протекторных средств на иммунологическую реактивность организма и обоснование их использования в комплексе с иммуномодулирующими препаратами для повышения неспецифической и специфической резистентности организма. Многолетний опыт работы по данной проблеме способствовал изданию совместно с ведущими иммунологами учебника для



студентов медвузов и врачей «Клиническая иммунология и аллергология» (2006), в котором профессор В. И. Кресюн осветил вопросы клинической фармакологии современных иммуностропных средств. Ученый не только разрабатывает принципы рационального и безопасного лечения иммунопатологии, но и уделяет значительное внимание изучению негативного влияния современных лекарственных средств на иммунную систему человека. Это привело к развитию еще одного важного направления — изучению клинических аспектов применения антибактериальных средств, что нашло отражение в ряде работ («Клиническая фармакология цефалоспоринов» и др.).

Исследования в области клинической иммунофармакологии В. И. Кресюн тесно сочетает с другим важнейшим направлением своей научной деятельности — внедрением новейших медицинских технологий в клиническую практику и разработкой на их основе новых подходов к рациональной фармакотерапии с учетом фармакогенетических особенностей человека. В созданном им в 1995 году НИИ клинической биофизики университета, который он возглавляет, с помощью современных биофизических и молекулярно-генетических методов исследований (полимеразная цепная реакция, лазерная корреляционная спектроскопия) решаются вопросы экспресс-диагностики, обоснования и мониторинга фармакотерапии целого ряда проблемных заболеваний (дифтерии, туберкулеза и др.), изучаются фармакогенетические аспекты эффективности фармакотерапии.

В условиях роста в Украине заболеваемости населения туберкулезом профессор В. И. Кресюн уделяет особое внимание исследованию фармакорезистентности микобактерий туберкулеза к существующим противотуберкулезным препаратам и поиску пу-

тей оптимизации фармакотерапии больных туберкулезной инфекцией. Эти достижения в области медицинских технологий изложены в уникальных монографиях «Молекулярно-генетические и биофизические методы исследований в медицине» (1996), «Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции» (2005), «Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств» (2007), «Генетическая медицина» (2008), «Молекулярная эпидемиология» (2010), а также в многочисленных методических рекомендациях, журнальных статьях и патентах.

Научные интересы профессора В. И. Кресюна в области клинической фармакологии многосторонние. Они касаются также вопросов оптимизации эффективности и безопасности фармакотерапии патологии сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем и др. На основании этих исследований разработан и внедрен в практическую работу врачей ряд новых методов лечения. Важным этапом в научно-практической деятельности Валентина Иосифовича стала подготовка учебника для студентов медвузов и врачей «Неотложные состояния» (2003, 2004, 2008), посвященного методологии оказания медицинской помощи при неотложных состояниях.

Результаты многолетней научной, учебной, практической деятельности профессора В. И. Кресюна нашли отражение более чем в 780 опубликованных в нашей стране и за рубежом научных работах, из них 15 монографий и научных изданий, 48 учебников, руководств, справочников, словарей, атласов, учебных пособий, 44 авторских свидетельства СССР, патентов Украины и зарубежных стран, более 100 учебно- и научно-методических рекомендаций.

В 2011 году исполнилось 25 лет, как профессор В. И. Кресюн возглавил кафедру об-



В. И. Кресюн. 2010 г.

щей и клинической фармакологии. Ученый не только продолжил сложившиеся за 110 лет научные традиции кафедры фармакологии нашего университета, но и создал свою научную школу, уделяющую большое внимание вопросам клинической медицины. Зная, насколько нелегко приходится молодым ученым, как труден тернистый путь науки, он всегда оказывает ученикам поддержку и советом, и делом. Профессором подготовлено 5 докторов и 25 кандидатов наук. В настоящее время выполняется 3 докторских и 5 кандидатских диссертаций.

В течение четверти века под руководством Валентина Иосифовича кафедра проводит значительную лечебно-консультативную, санитарно-просветительскую работу и стала ведущей в предоставлении консультативной помощи врачам Южного региона Украины по вопросам рационального и безопасного применения лекарственных средств. Являясь с 1994 года руководителем Южного регионального отделения Государственного экспертного (фармакологического) центра МЗ Украины, профессор В. И. Кресюн организует работу по фармакологическому надзору за побочным действием лекарств в Одесской, Николаевской и Херсонской областях. Сегодня кафедра, возглавляемая Валентином Иосифовичем, — опорная по клинической фармако-



логии для студентов медицинских вузов Украины. Большое внимание профессор Кресюн уделяет педагогической деятельности. Он блестящий лектор, прекрасный педагог, наставник молодежи. Валентин Иосифович обладает необыкновенным талантом привлекать к себе молодежь и заражать ее своими идеями. Это обусловлено, прежде всего, его личной увлеченностью делом, которое выдающийся исследователь избрал и к которому приобщает своих учеников. Умение просто излагать суть проблемы, развитое чувство нового, способность видеть смысл исследования там, где другие его еще не заметили, — таковы отличительные черты профессора В. И. Кресюна — неординарно мыслящего ученого.

Активна и плодотворна научно-организаторская деятельность Валентина Иосифовича Кресюна: он вице-президент Ассоциации фармакологов Украины, председатель его Одесского отделения, член международной Ассоциации по базисной и клинической фармакологии (IUPHAR), глава комиссии университета по вопросам биоэтики. Профессор В. И. Кресюн принимает активное участие в аттестации научно-педагогических кадров в Украине. Он член экспертного совета Государственной аттестационной комиссии Украины, воссозданных им в 1995 году специализированных ученых советов нашего университета, глава кадровой комиссии и редакционно-издательского совета Одесского национального медицинского университета, заместитель главного редактора «Одесского медицинского журнала», журнала «Досягнення біології та медицини», член редколлегии ряда журналов Украины и России.

Рассказ об этом интересном человеке был бы далеко не полным, если не отметить еще одну сторону его многогранной деятельности. Вален-

тин Иосифович — великолепный организатор. В этом году исполнилось 40 лет его общественной и административной работы в нашем университете. С 1971 по 1974 год В. И. Кресюн являлся начальником подготовительных курсов; с 1974 года — заместителем декана лечебного факультета, а с 1982 года — деканом этого факультета. В 1986 году профессор был назначен проректором по международным связям, в 1992 году — проректором по научной работе и международным связям, с 2001 года по настоящее время — он первый проректор медуниверситета. И какие бы должности этот человек ни занимал, его всегда отличают целеустремленность, организованность, высокая работоспособность, прекрасные организаторские способности, чуткое и внимательное отношение к людям, умение выделить главное звено в работе. При непосредственном участии ученого в университете создаются спецсоветы, университетские клиники, открываются новые кафедры, специальности и факультеты... Так, ровно 10 лет назад — в 2001 году, через полвека после закрытия в Одессе Фармацевтического института, под его руководством был воссоздан фармацевтический факультет в нашем университете, на котором сегодня обучаются провизоры очной и заочной форм обучения. Как первый проректор, Валентин Иосифович налаживает и укрепляет научные и деловые связи с высшими учебными заведениями, представителями научных и политических кругов в стране и за рубежом. Афоризм Самюэла Джонсона «Жить — значит непрерывно двигаться вперед» наиболее точно отражает суть руководителя В. И. Кресюна. Претворяя в жизнь задуманное, он никогда не отбивается на пути к достижению цели. Не остаются без внимания ученого и настоящие проблемы практичес-

кого здравоохранения Одессы и всего Южного региона. Профессор занимает активную позицию в общественной жизни города, страны.

Невозможно перечислить все направления многогранной научной, учебной и организаторской деятельности Валентина Иосифовича Кресюна. Это разносторонний человек, умеющий удивительным образом быстро переключаться с одного вида работы на другой и полностью отдаваться делу, которым занимается.

Валентин Иосифович добился многого в жизни. В 1991 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки и техники Украины». В 2002 году ученый избран членом-корреспондентом Национальной академии медицинских наук Украины по специальности «Фармакология». Он является полным кавалером ордена Украины «За заслуги» III, II и I степеней, государственным медалем, знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник образования Украины», престижными премиями зарубежных академий и др. Но самая главная награда для Валентина Иосифовича — любовь, уважение и признание людей! Несмотря на все должности и регалии, профессор Кресюн по-прежнему остается искренним и доброжелательным человеком. Приоритетом в его жизни всегда была и есть помощь окружающим людям. При всей своей занятости ученый всегда найдет возможность, чтобы выслушать обращающихся к нему по любому вопросу людей и постараться решить их проблемы. Он ничего не откладывает «на потом». Человек пришел с вопросом и уходит от него с четким и ясным ответом, советом, помощью. Это определяет человеческую сущность Валентина Иосифовича Кресюна. От всей души желаем Валентину Иосифовичу крепкого здоровья, долгих лет жизни, успехов и удачи на поприще служения людям!





УДК 616-071.5(091)

К. К. Васильев, В. А. Штанько

## К 250-ЛЕТИЮ ОПИСАНИЯ ПЕРКУССИИ ЛЕОПОЛЬДОМ АУЭНБРУГГЕРОМ

Одесский национальный медицинский университет

Австрийский врач Иоганн Леопольд Ауэнбруггер (или Ауенбруггер; J.-L. Auenbrugger; 1722–1809) — изобретатель перкуссии как метода диагностики. Образно говоря, Л. Ауэнбруггер открыл миру ухо в качестве клинического инструмента, до него клинические наблюдения, хотя и не слепые, были глухими. В его эпоху диагностические методы состояли только в сборе анамнеза болезни, осмотре больного, измерении пульса и тщательном исследовании выделений пациента, прежде всего мочи (цвет, запах, вкус) (рис. 1). С открытия метода выстукивания, который Л. Ауэнбруггер назвал латинским словом *percussio* (буквально — нанесение ударов), берет начало современная физическая диагностика. Открытие перкуссии — это и истоки концепции прижизненной анатомической локализации внутренних болезней; затем ей дал мощный импульс стетоскоп Р.-Т.-Г. Лаэннека (1816), и она прочно вошла в жизнь с открытием рентгеновских лучей В.-К. Рентгеном (1895). Все вышеизложенное позволяет считать Л. Ауэнбруггера одним из основателей современной медицины.

Леопольд родился 19 ноября 1722 г. в Граце, что в Штирии. До сих пор сохранился дом, где он появился на свет. Тогда Murvorstadtplatz, № 431, а теперь это угловой дом по адресу Südtirolerplatz, № 5 / Griesgasse, № 2, о чем сви-

детельствует памятная доска на этом здании. Леопольд был четвертым из семи детей в состоятельной семье владельца трактира (*Gastwirt*) Себастьяна Ауэнбруггера († 1743) и законной его супруги Марии-Терезии, урожденной *Kaschutnikhin*.

При святом крещении по католическому обряду ему было дано два имени *Johann Leopold*, а спустя более шестидесяти лет — в 1784 г. — он был возведен во дворянство под именем *Edler von Auenbrugger*. Поэтому некоторые историки медицины, прежде всего немецкоязычные, считают нужным приводить все его имена — *Johann Leopold Auenbrugger, Edler von Auenbrugger* [1].

Говорят, что в детстве ему не раз приходилось наблюдать, как в трактире отца выстукивали бочки, чтобы определить, сколько в них осталось вина. Биографы нашего героя обязательно на это обращают внимание и добавляют, что именно эти случайные наблюдения привели к замечательному открытию.

Да и сам Ауэнбруггер пишет об этих знаменитых бочках: «Пустая бочка издает при выстукивании звук на всем своем протяжении; при наполнении она теряет способность издавать звук тем больше, чем меньше количество воздуха, заключенного в ней» [2, с. 16].

Здесь также отметим, что Л. Ауэнбруггер имел прекрасный слух и был большим любителем оперы, и даже про-

бовал свои силы в качестве либреттиста. Так, им написано либретто оперы «Трубочист» Антонио Сальери (1750–1825) — придворного композитора и капельмейстера итальянской оперы в Вене. Премьера «Трубочиста» состоялась 30 апреля 1781 г. на главной оперной сцене Австрии — «Королевском театре при дворце» (Бургтеатр). По всей видимости, несмотря на разницу в возрасте, доктор Ауэнбруггер и композитор Сальери были близки; в 1774 г. первый был шафером (*Trauzeuger*) второго.

Первоначальное образование Леопольд Ауэнбруггер получил в своем родном городе в школе иезуитов (*Jesuitengymnasium*), а медицинское — в Венском университете, который окончил, защитив докторскую диссертацию на тему:



Рис. 1. Визит доктора. XVIII в.



“Aphorismus Hippocratis” (1752). Таким образом, он питомец «старой венской школы» — среди его клинических преподавателей был знаменитый Герхард ван Свитен (Gerhard van Swieten; 1700–1772), который, в свою очередь, был учеником лейденского профессора Германа Бурхааве (Herman Boerhaave; 1668–1738) — «всей Европы учителя», сыгравшего решающую роль в разработке и внедрении клинического метода.

С 1751 по 1762 г. Л. Ауэнбруггер работал госпитальным врачом в Вене (в так называемом «Испанском госпитале» — Spanische Hospital), а затем он посвятил себя частной практике. Именно в период службы в госпитале доктор Ауэнбруггер в течение семи лет (с 1754 г.) проводит клинические наблюдения и опыты перкуссии. Важно отметить, что перкуторные феномены у больных он сопоставлял с данными, полученными при патологоанатомических вскрытиях: «неоднократные вскрытия мне показали» [2, с. 23], «Наблюдение IX. О данных, полученных (при наличии этого признака при жизни) при вскрытии трупов» [2, с. 27], «при жизни больного это определяется путем выстукивания, на трупах это подтверждается при анатомическом вскрытии» [2, с. 34] и т. д.

Им были проведены и экспериментальные исследования на трупном материале. Это видно из следующей цитаты: «если издающую звук грудную полость трупа начать наполнять жидкостью путем впрыскивания, то на наполняемой стороне звук заглушается соответственно уровню, достигаемому впрыскиваемой жидкостью» [2, с. 17].

Тогда же, в 1754 г., Л. Ауэнбруггер сочетался браком с Марианной фон Пристербург (Marianne von Priestersberg; †1807 г.) (рис. 2). У супругов были дочери — Caterina Franziska и Anna Maria Simphorosa. Старшая — Франциска — прекрасная пианистка и пе-

вица. Младшая, больше известная под сценическим именем как Марианна Ауэнбруггер (Marianne Auenbrugger; 1759, Вена — 1782, Вена), была пианисткой и композитором. Болезненная и вероятно инвалид («крива немного телом»), вместе со своей старшей сестрой она брала уроки у Йозефа Гайдна и Антонио Сальери. В 1780 г. композитор Гайдн посвятил обеим сестрам цикл из шести фортепианных сонат (Hob XVI :35-39 и 20). Добавим, что в доме супругов Ауэнбруггеров устраивались музыкальные утренники (musikalische Matineen), на которые, среди других приглашенных лиц, приходили Йозеф Гайдн и Леопольд Моцарт. Предполагается, что обе сестры появлялись на этих утренниках. Сестры Ауэнбруггеры упоминаются в эпистолярном наследии Леопольда Моцарта (1719–1787) — скрипача, композитора, одного из ведущих европейских музыкальных педагогов той эпохи и отца великого композитора. Имеются свидетельства, что в 1773 г. и юный Вольфганг Амадей Моцарт (1756–1791) бывал в доме Ауэнбруггеров [3].

Леопольд Ауэнбруггер дожил до преклонного возраста — 85 лет. Он скончался в Ве-

не 17 мая 1809 г. [4]. На венском доме, где он жил (Neuer Markt, № 9), к столетию его смерти была открыта мемориальная доска, а в 1937 г. выпущена австрийская марка с портретом великого врача. До сих пор Л. Ауэнбруггер самый известный медик, родившийся в Граце, и на левой половине герба Медицинского университета в Граце (Medizinische Universität Graz) помещен его портрет.

В 1761 г., т. е. когда доктору Ауэнбруггеру было 39 лет, в венской типографии увидела свет написанная на латинском языке его книга «Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни» (“Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi”) (рис. 3) [5].

Как многие эпохальные открытия, метод Ауэнбруггера первоначально был встречен с безразличием. Во Франции первым на его книгу обратил внимание Розье де ла Шассанье (Rosière de la Chassagne) из медицинского факультета университета в Монпелье, частично переведя труд Л. Ауэнбруггера и поместив его в своем руководстве по болезням



Рис. 2. Л. Ауэнбруггер с женой Марианной. Неизвестный художник. Вторая половина XVIII ст.



легких «Manuel des pulmoniques, ou traité complet des maladies de la poitrine» (Paris, 1770) [6]. Однако французский доктор отметил, что он воздерживается от всякой оценки перкуссии и сам он метод этот не применял.

В 1786 г. венский врач Максимилиан Штолль (Maximilian Stoll; 1742–1787) опубликовал свой труд “Aphorismi de cognoscendis et curandis fibribus” (Wien; последующие переиздания: Leiden, 1788; Pavia, 1792; Paris, 1794), в котором писал и о перкуссии [7]. Француз Е.-И. Вуаллез (E.-J. Woillez, 1811–1882), автор руководства по физическим методам исследования (1879), следующим образом цитирует М. Штолля: «область груди, содержащая воспаленный участок легкого, будучи пораженной, не издает никакого звука, или звучит менее, нежели другая соответствующая ей область» [8, с. 5].

Поворотным пунктом в дальнейшей истории перкуссии стало издание в 1808 г. в Париже полного перевода на французском языке трактата Л. Ауэнбруггера, сделанного бароном Жаном Николя Корвизаром де Маре (Jean Nicolas Corvisart des Marets; 1755–1821), после чего метод Ауэнбруггера получил всеобщую известность и стал широко применяться в клинической практике.

Здесь надо обратить внимание на то, что в начале XIX века в медицинской литературе латинский язык все больше вытесняется национальными языками, хотя полностью не выходит из употребления. Например, диссертация Н. И. Пирогова (1832) написана на латинском языке.

Основоположник клинической медицины во Франции Ж.-Н. Корвизар, прежде чем опубликовать перевод “Inventum novum” на французском языке, в течение 20 лет тщательно изучал перкуссию как новое средство диагностики, а впервые об этом методе Ауэнбруггера он узнал из

латинской книги “Aphorismi” М. Штолля. Чтение этой книги произвело на Корвизара живое впечатление, о чем он сам сообщает («Афоризмы» М. Штолля на французском языке были изданы в Париже Ж.-Н. Корвизаром совместно с Р.-А.-О. Маһон в 1797 г.; последующие парижские переиздания — 1801, 1809 и 1855 гг.). При этом Корвизар удивляется, что со времени Ауэнбруггера и в течение тех многих лет, которые он сам затем посвящал изучению практической медицины в госпиталях, ему не случилось встретить врачей, которые пользовались бы способом исследования с помощью выстукивания, и что он даже не слышал, чтобы кто-либо приносил имя изобретателя этого способа исследования.

Ж.-Н. Корвизар описал перкуссию по Ауэнбруггеру в своем учебнике: “Essai sur les maladies et les lesions organiques du coeur et des gros vaisseaux” (Paris, 1806), а затем, как уже отмечено выше, опубликовал полный текст книги Ауэнбруггера на французском языке, сопровождаемый латинским текстом оригинала и со своими обширными комментариями [9].

Способ Ауэнбруггера состоит в непосредственной (прямой) перкуссии. Он постукивал концами сведенных пальцев правой руки непосредственно по грудной клетке. При этом рекомендовал надевать при перкуссии перчатку или же на больном должна быть рубашка. Ж.-Н. Корвизар и его ученики, в том числе Р.-Т.-Г. Лаэннек (R.-T.-H. Laennec; 1781–1826) — изобретатель стетоскопа, перкутировали как раз методом Ауэнбруггера.

Профессор Эрлангенского университета Антон Винтрих (A. Wintrich; 1812–1882) так описывал перкуссию по Ауэнбруггеру: необходимо соединить четыре пальца правой руки и прижать к ним большой палец; и далее — «соединенными таким образом, согнутыми кон-

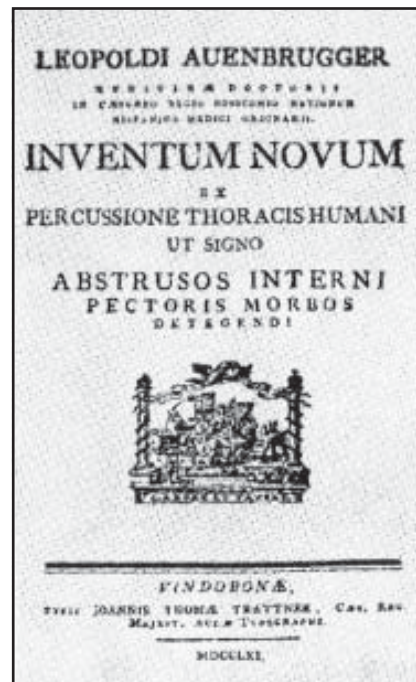


Рис. 3. Первое издание книги Л. Ауэнбруггера. 1761 г.

цами пальцев неторопливо ударяют по исследуемому месту груди» [10, с. 5] (рис. 4).

В Российской империи первыми писали о перкуссии Ауэнбруггера профессор Федор Карлович Уден (1754–1823) и Прохор Алексеевич Чаруковский (1790–1842), возглавлявшие кафедры в Петербургской медико-хирургической академии (ныне Российская военно-медицинская академия), и профессор Московского университета Матвей Яковлевич Мудров (1776–1831) [11–12].

Ф. К. Уден писал: «Подозревая некоторые органические

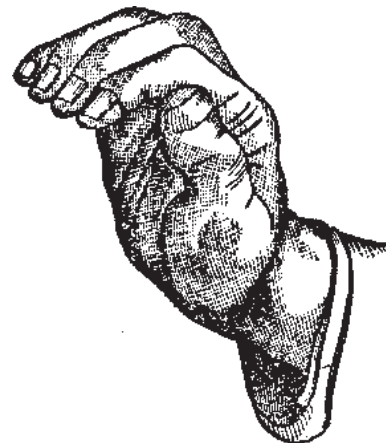


Рис. 4. Перкуссия по Ауэнбруггеру



кие пороки сердца, не должно оставлять без внимания тон, издаваемый при ударе в грудь, и замечать, бывает ли он глухим или звонким. Для испытания сего ударяют сложенными вместе перстами, направляя конечности их к груди; ежели легкие здоровы и хорошо растянуты воздухом, то звук подобен почти тому, каковой издает пустая бочка; ежели же они наполнены плотным веществом, то воследует совершенно глухой звук. Частым занятием и сравнением легко можно приобрести навык в ощущениях и правильное о сем предмете суждение» (1818). М. Я. Мудров в своих лекциях отмечал: «Применяется также и выстукивание груди по способу Ауэнбруггера, т. е. ударяют пальцами по грудной клетке больного, и тот, кто сумеет различать звуки, получаемые при этом, получит много полезного для заключения о характере болезни» (1829) [13].

П. А. Чаруковский в руководстве «Общая патологическая семиотика, или Учение о признаках болезней вообще» (1825) писал: «§ 146. Лет за 60 Авенбруггер (так у авт.), для узнавания разных болезненных перемен в груди, предложил особенный способ исследования оной, состоящий в ударе по груди концами вместе сложенных перстов руки. Различный звук, слышимый при сем ударе, показывает место и род изменения. Само собою разумеется, что средство сие требует большого внимания и упражнения. Такое исследование надобно делать в разных положениях больного. При вдыхании и по выдыхании воздуха, ударять по разным местам груди спереди и сзади. Больной притом должен быть в одной рубашке» [14, с. 85]

Следующим этапом в развитии метода физической диагностики, изобретенного Ауэнбруггером, стала посредственная (опосредованная) перкуссия, которую ввел француз Пьер Адольф Пиорри (или

Пиорри, Pierre Adolphe Piorry; 1794–1879). В 1826 г. он предложил постукивать по специальной пластинке, названной им плессиметром (греч. plēssō — ударять + metreo — измерять, определять), плотно приложенной на исследуемое место («плессиметрия Пиорри» — так называли в то время способ П.-А. Пиорри).

П.-А. Пиорри, кроме пальце-плессиметровой (смешанной) перкуссии, стал применять пальце-пальцевую — постукивание концами пальцев правой руки, сложенными по Ауэнбруггеру, по пальцу левой руки.

В 1828 г. П.-А. Пиорри издал книгу «Посредственная перкуссия и данные, получаемые при помощи этого нового метода обследования органов груди и живота» [15], после чего посредственная перкуссия получает широкое распространение.

В заключение ещё раз отметим основные даты начальной истории перкуссии.

1761 г. — Л. Ауэнбруггер сообщил о перкуссии (непосредственное выстукивание) как диагностическом методе в латинском трактате: «Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни» (Вена).

1808 г. — в Париже издан перевод на французский язык книги Л. Ауэнбруггера с обширными комментариями Ж.-Н. Корвизара. Только после этого перкуссия получает широкое применение в клинической практике.

1826 г. — П.-А. Пиорри предложил посредственную (опосредованную) перкуссию. Для этой цели он ввел плессиметр, тогда же стал использовать и пальце-пальцевую перкуссию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Kukowka A. von Leopold Auenbrugger, Edler von Auenbrugg (1722–1809), der Erfinder der Perkussion des Thorax* / A. von Kukowka // *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. — 1972. — Н. 32. — С. 1502–1510.

2. *Auenbrugger L.* Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни / Л. Ауэнбруггер. — М.: Медицина, 1961. — 59 с.

3. *Jenkins J. S.* Medicine and music in Vienna at the time of Mozart / J. S. Jenkins // *Journal of Royal Society of Medicine*. — 1993. — Vol. 86. — P. 657–659.

4. *Eckart W. U.* Auenbrugger Johann Leopold Edler von / W. U. Eckart // *Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Mediziner*. — München, 2002. — Bd. 1. — S. 23.

5. *Auenbrugger L.* Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusus interni pectoris morbos detegendi / L. Auenbrugger. — Vindobonae, 1761. — 95 p.

6. *Bishop P. J.* A bibliography of Auenbrugger's 'Inventum novum' (1761) / P. J. Bishop // *Tubercle*. — 1961. — Vol. 42, N 1. — P. 78–90.

7. *Holubar K.* Maximilian Stoll (1742–1787) zum 200. Todestag am 23. Mai 1987 / K. Holubar // *Wiener klinisch Wochenschrift*. — 1987. — Н. 10. — С. 329–332.

8. *Вуаллез Е.-Й.* Теоретическое и клиническое изложение учения о постукивании и выслушивании, с приложением учения об осмотре, ощупывании и измерении груди / Е.-Й. Вуаллез; пер. с фр. изд. 1879 г. — СПб., 1880. — 660 с.

9. *Auenbrugger L.* Nouvelle méthode pour reconnaître les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavité, ouvrage traduit du latin et commenté par J. N. Corvisart / L. Auenbrugger. — Paris, 1808. — XXIII, 400 p.

10. *Винтрих А.* Болезни органов дыхания / А. Винтрих. — СПб., 1864. — 560 с.

11. *Колосов Г.* Начало применения и первые этапы развития перкуссии и аускультации в России / Г. Колосов // *Врачебное дело*. — 1929. — № 19. — С. 21–22.

12. *Демин А. А.* К вопросу об истории перкуссии и аускультации в России / А. А. Демин, В. Г. Лаппо // *Советская медицина*. — 1953. — № 10. — С. 45.

13. Цит. по: Лушников А. Г. Клиника внутренних болезней в России первой половины XIX века / А. Г. Лушников. — М., 1959. — С. 155.

14. *Чаруковский П. А.* Общая патологическая семиотика, или Учение о признаках болезней вообще / П. А. Чаруковский. — СПб., 1825. — 231 с.

15. *Piorry P.-A.* De la percussion mediate et des signes obtenus à l'aide de ce nouveau moyen d'exploration dans les maladies des organes thoraciques et abdominaux / P. A. Piorry. — Paris, 1828. — X, 336 p.







УДК 612-44+612.741  
ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ВОЗБУЖДЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС

Т. И. Станишевская, В. И. Соболев

В экспериментах на переднеберцовой мышце белых крыс в условиях *in situ* установлено, что при экспериментальном гипертиреозе укорачивается латентный период возбуждения мышцы (-26 %) при возрастании амплитуды «М-ответа» (+23 %). При гипотиреозе наблюдается обратный эффект — латентный период возбуждения мышцы удлинняется (+21 %), а амплитуда «М-ответа» уменьшается (-19 %).

**Ключевые слова:** гипертиреоз, гипотиреоз, «М-ответ» мышцы, латентный период возбуждения.

УДК 615.144.616.36-002.099  
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СИНБИОТИКА «БИФИ-ФОРМ» И МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ВОЗНЕСЕНСКАЯ»

А. П. Левицкий, Е. М. Левченко

У крыс с помощью тетрафлорметана воспроизводили токсический гепатит и с 10-го дня вводили с питьевой водой минеральную воду «Вознесенская» либо синбиотик «Бифи-форм», либо их комбинацию. В качестве маркеров воспаления использовали уровни активности эластазы и концентрации МДА в печени и в сыворотке крови, а также концентрацию билирубина в сыворотке крови. Установлено гепатопротекторное действие синбиотика и минеральной воды, что позволяет считать важной роль дисбиотических факторов в гепатобилиарной патологии и свидетельствует об антидисбиотических свойствах минеральной воды «Вознесенская».

**Ключевые слова:** гепатит, синбиотик, минеральная вода, гепатопротектор, дисбиоз.

УДК 615.916\*13-092.9:577.127  
ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В. Н. Бобырев, Я. А. Тарасенко, Г. Ю. Островская, Н. Н. Рябушко

В эксперименте на белых крысах моделировали хроническую интоксикацию введением пестицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в течение 30 сут. Выявлено, что мексидол и комбинация природных антиоксидантов тормозят интенсивность перекисного окисления липидов, повышают антиоксидантную обеспеченность организма и активность глутатионзависимых ферментов, что свидетельствует о целесообразности их применения для коррекции метаболических нарушений при длительном контакте с пестицидами.

**Ключевые слова:** аминная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

УДК 519.23:661.718.6:616.831-005.1  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА ОК-7 ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

В. Д. Лукьянчук, И. А. Житина, Д. С. Кравец, И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцино, Е. Г. Песарогло

Фармакометрические исследования по определению оптимального режима дозирования координационного соединения германия с лимонной кислотой и калием (ОК-7) позволили установить, что введение этого потенциального нейропротектора в дозе 64,92 мг/кг спустя 34,25 мин после окклюзии общих сонных артерий в максимальной степени реализует увеличение средней продолжительности жизни животных в условиях острой ишемии головного мозга.

**Ключевые слова:** режим дозирования, двухфакторный эксперимент, координационное соединения германия с лимонной кислотой и калием (ОК-7), острая ишемия головного мозга.

УДК 615.1:546.284\*161-32  
РАСТВОРИМОСТЬ В ВОДЕ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ КАТИОНАМИ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКАРИЕСНЫХ И БИОЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. О. Гельмбольдт, Л. В. Корова

Осуществлен синтез и изучена растворимость в воде ряда гексафторосиликатов с гетероциклическими «ониевыми» катионами. Установлена корреляция между растворимостью гексафторосиликатов и Н-донорными характеристиками гетероциклических катионов, которая может быть использована для качественной оценки изменения растворимости в рядах соединений аналогичного строения.

**Ключевые слова:** «ониевые» гексафторосиликаты, гетероциклические катионы, растворимость, Н-доноры.

УДК 612.332.7+612.386+612.39/241.+612.279  
ЭФФЕКТЫ СУММАРНОГО ЭКСТРАКТА И ФИТОПРЕПАРАТОВ РАСТОРОПШИ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКУЮ КИШКУ ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС

О. В. Сторчило

В предыдущих исследованиях *in vitro* было изучено влияние водо- и жирорастворимых фракций плодов расторопши на транспорт глюкозы в тонкую кишку потомков облученных голодными самцов крыс и интактных самок. В представленной работе показано, что употребление расторопши самцами крыс после облучения приводит к торможению транспорта глюкозы в тонкую кишку потомков интактных самок в присутствии экстракта расторопши на 43 %, одновременно стабилизируя его, при этом фитопрепараты расторопши (как водо-, так и жирорастворимые) не меняют уровень транспорта, но дестабилизируют его работу.

**Ключевые слова:** расторопша, потомки облученных самцов, транспорт глюкозы, тонкая кишка.

УДК 577.13:122.5  
КАРНОЗИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л. М. Карпов, В. Е. Кузьмин, В. Ю. Анисимов

В данном обзоре представлены основные фармакологические свойства карнозина. Охарактеризовано его применение в медицине и проанализировано использование препаратов карнозина на фармацевтическом рынке. Предложены пути создания новых эффективных комбинированных лекарственных препаратов, включающих гистидинсодержащие дипептиды.

**Ключевые слова:** гистидинсодержащие дипептиды, карнозин.

УДК 615.9:615.281:577.112.382-389  
ИЗМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ ТУБЕРКУЛОСТАТИКА

А. Е. Ткаченко, М. А. Карацуба, Л. Б. Бондаренко

В экспериментах на белых крысах-самцах изучали пул свободных аминокислот легких при введении токсических доз пиперазида. Изменения содержания свободных аминокислот в легких указывают на возможные нарушения энергетического обмена, метаболизма аминокислот и других азотсодержащих соединений, процессов газообмена и взаимодействия гемоглобина с молекулами кислорода, процессов перекисного окисления и метилирования биологических макромолекул.

При введении 1000 мг/кг пиперазида изменения содержания большинства аминокислот наиболее ярко выражены, доза пиперазида до 2000 мг/кг ведет к ослаблению компенсаторных возможностей организма.

**Ключевые слова:** пиперазид, токсичность, пул свободных аминокислот легких.





UDC 615.144.616.36-002.099  
COMPARATIVE HEPATOPROTEKTIVE ACTION OF SYNBIOTIC "BIFI-FORM" AND MINERAL WATER "VOZNESENSKAYA"

A. P. Levytsky, O. M. Levchenko

In rats with the help of the tetrachloromethane they modelled toxic hepatitis and either mineral water "Voznesenskaya", or synbiotic "Biform" or their combination was intaken with the drinking water since the 10th day. As the markers of inflammation there were used elastase activity levels and MDA concentration in the liver and in the blood serum, as well as bilirubin concentration in the blood serum. It was established the hepatoprotective action of synbiotic and mineral water, which makes it possible to consider the role of dysbiotic factors in the hepatobiliary pathology important, and it testifies to antidysbiotic properties of mineral water "Voznesenskaya".

**Key words:** hepatitis, synbiotic, mineral water, hepatoprotector, dysbiosis.

UDC 519.23:661.718.6:616.831-005.1  
EXPERIMENTAL AND MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE POTENTIAL NEUROPROTECTOR OK-7 REGIME APPLICATION IN CEREBRAL ISCHEMIC STROKE

V. D. Lukyanchuk, I. O. Zhytina, D. S. Kravets, I. Y. Seyfullina, O. E. Martsinko, O. G. Pesaroglo

Pharmacometric researches on definition of dosage optimum mode of germanium coordination compound with citric acid and potassium (OK-7) allowed to establish that introduction of this potential neuroprotector in a doze of 64.92 mg/kg in 34.25 min after common carotids occlusion to maximal extent realizes the increase in average life expectancy of animals under conditions of acute ischemia of the brain.

**Key words:** dosage mode, two-factor experiment, germanium coordination compound with citric acid and potassium (OK-7), acute ischemia of the brain.

UDC 612.332.7+612.386+612.39/241.+612.279  
EFFECT OF THE SUMMARY MILK THISTLE FRUITS EXTRACT AND ITS FRACTIONS ON THE GLUCOSE TRANSPORT INTO THE SMALL INTESTINE OF THE IRRADIATED RATS POSTERITY

O. V. Storchilo

In the previous researches *in vitro* the effects of the water and fat-soluble fractions of the milk thistle fruits on the glucose transport into the hungry irradiated male rats posterity small intestine was investigated. In this article it is shown that in the case of the one-time use of milk thistle fruits by hungry irradiated male rats after irradiation the extract of milk thistle fruits decreases the level of glucose transport into the posterity small intestine by 43%, simultaneously leads to stabilizing it. In this time water- and fat-soluble fractions of the milk thistle don't change the level of transport, but destabilize it.

**Key words:** milk thistle fruits, irradiated male rats posterity, glucose transport, small intestine.

UDC 615.9:615.281:577.112.382-389  
AMINO ACIDS METABOLISM CHANGES IN RATS LUNG UNDER HIGH DOSES OF ANTITUBERCULOSIS AGENT ADMINISTRATION

O. Ye. Tkachenko, M. O. Karatsuba, L. B. Bondarenko

In experiments on albino male rats influence of pyrazinamide toxic doses on lung pool of free amino acids was investigated.

Changes in lung pool of free amino acids indicated possible disturbances in energy metabolism, metabolism of amino acids and other nitrogen containing compounds, processes of gaseous exchange and hemoglobin interaction with oxygen molecules, lipid peroxidation and biomacromolecules methylation.

With 1000 mg/kg of pyrazinamide changes in lung pool of free amino acids were the most expressed. Increasing of pyrazinamide dose up to 2000 mg/kg resulted in weakening of organism's compensatory possibilities.

**Key words:** pyrazinamide, toxicity, lung pool of free amino acids.

UDC 612-44+612.741  
INFLUENCE OF THYROID STATUS ON THE LATENT PERIOD OF EXCITATION IN WHITE RATS' SKELETAL MUSCLE

T. I. Stanishevskaya, V. I. Sobolev

In experiments performed on the anterior tibial muscle of white rats under *in situ* conditions it was established that experimental hyperthyroidism associated with shortening of latent period of the muscle excitation (-26%) and with elevation of the anterior tibial muscle "M-response" amplitude (+23%). Whereas experimental hypothyroidism led to opposite effects — duration of the latent period of the muscle excitation increased (+21%), while «M-response» amplitude decreased (-19%).

**Key words:** hyperthyroidism, hypothyroidism, "M-response", latent period of muscle excitation.

UDC 615.916'13-092.9:577.127  
PROTECTIVE EFFECT OF NATURAL AND SYNTHETIC ANTIOXIDANTS UNDER CHRONIC INTOXICATION WITH PHENOXYACETIC ACID DERIVATIVES

V. M. Bobryyov, Ya. A. Tarasenko, G. Yu. Ostrovskaya, M. M. Ryabushko

In experiments on white rats chronic intoxication was modelled by the way of pesticide 2,4-DA administration during 30 days. With correction of metabolic disorders by the using of antioxidants: a synthetic one — mexidol and combination of natural antioxidants it was found that the drugs inhibit the rate of lipid peroxidation, increase antioxidant activity and providing the body glutathion-dependent enzymes. The data presented indicate the practicability of preparations with antioxidant activity for prevention of metabolic disorders under chronic intoxication with phenoxyacetic acid derivatives.

**Key words:** amine salt of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, free radical peroxidation of lipids, antioxidants.

UDC 615.1:546.284'161-32  
SALUBILITY IN WATER OF HEXAFLUOROSILICATES WITH HETEROCYCLIC "ONIUM" CATIONS — POTENTIAL ANTICARIOUS BIOCIDIC DRUGS

V. O. Gelmboldt, L. V. Koroyeva

A number of hexafluorosilicates with heterocyclic "onium" cations were synthesized and the water solubility of salts was specified. The correlation between the solubility data and the H-donor characteristics of cations was determined. This relationship can be used for qualitative estimation of solubility changes in the series of compounds with similar structure.

**Key words:** "onium" hexafluorosilicates, heterocyclic cations, solubility, H-donors.

UDC 577.13:122.5  
CARNOSINE AS A POTENTIAL BASIS FOR DEVELOPMENT OF NEW DRUGS

L. M. Karpov, V. Ye. Kuzmin, V. Yu. Anisimov

Main pharmacological properties of carnosine are shown in this review. Its use in medicine and application at the pharmaceutical market are analyzed. There are suggested ways of creation of new effective combination of drugs including histidine-containing dipeptides.

**Key words:** histidine-containing dipeptides, carnosine.



УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14  
ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А. В. Шатилов, С. Ю. Штрыголь, С. В. Колесник, В. В. Болотов

Изучено антидепрессивное действие производных 2-оксииндолин-3-глиооксиловой кислоты: этилового эстера N-[(2-оксииндолинилиден-3)-2-оксиацетил] аминоексусной кислоты, лидера по антиамнестической активности (соединение 1) и N-[(2-оксииндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин) — лидера по антидепрессивной активности (соединение 2) на модели резерпиновой депрессии. Соединение 2 оказывает выраженное антидепрессивное действие, превышая классический антидепрессант имипрамин. Соединение 1 не выявляет антидепрессивного действия на модели резерпиновой депрессии у крыс.

**Ключевые слова:** производные 2-оксииндолин-3-глиооксиловой кислоты, антидепрессивное действие, депрессия.

УДК 616.5-006.6-07  
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. В. Ашанина

Проанализирована необходимость использования метода дерматоскопии в дерматологической практике для диагностики пигментных и непигментных образований кожи, в частности меланомы, с целью диагностики на ранних этапах заболевания, а также предотвращения злокачественной трансформации в дальнейшем.

**Ключевые слова:** меланома, меланокитарный невус, дерматоскоп, дерматоскопия.

УДК 615.213:615.015.4:615.015.5  
ТКАНЕВАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ AGB-31 В МОЗГ КРЫС ПОСЛЕ ЕГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

О. А. Ярош

Сравниваются фармакокинетические данные результатов, полученных при регистрации кинетических процессов нового антиэпилептического соединения AGB-31 в крови и головном мозге, которое характеризуется относительно высокой проницаемостью и биодоступностью в кровь и меньшей — в мозговые ткани. Проницаемость и распределение в мозг крыс осуществлялось постепенным повышением концентрации с первым пиком на 60-й минуте и вторым, повышенным, — через 6 ч после перорального введения. Максимальная концентрация исследуемого соединения удерживалась в крови на протяжении первых 6 ч, а в мозге — в первые 2 ч после перорального введения.

**Ключевые слова:** антиэпилептическое соединение AGB-31, фармакокинетика, кровь, тканевая биодоступность, головной мозг.

УДК 616.858.6:577.169  
АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

И. В. Богданова

Проведена оценка изменений концентраций гормонов гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем в сыворотке крови больных болезнью Паркинсона. Показано, что при этой болезни в зависимости от тяжести течения наблюдается повышенная секреция кортикостероидов. Гиперкортицизм в случаях течения средней тяжести и тяжелого можно представить как модель хронического стресса. При болезни Паркинсона происходит десинхронизация функционирования гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем, что подтверждается повышением в сыворотке крови кортикотропина, кортизола на фоне снижения тиреотропина, тироксина.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, активность гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем.

УДК 612.014.46-616.36-002-678.048-616.08+616.092.9  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПОФЛАВОНА И НЕКОТОРЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

Т. А. Бухтиарова, Л. Н. Шеремета

В эксперименте на белых крысах линии Вистар моделировали токсические поражения печени тетрахлорметаном и этанолом. Исследовали сравнительную гепатопротекторную эффективность липофлавона, альфа-токоферола, силибора, кверцетина в гранулах, тиотриазолина по влиянию на динамику показателей цитолиза и системы антиоксидантной защиты. Посредством углубленного статистического анализа биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени и активность системы антиоксидантной защиты, установлено, что липофлавон и тиотриазолин имеют наиболее выраженный фармакотерапевтический эффект.

**Ключевые слова:** экспериментальный токсический гепатит, антиоксиданты.

УДК 612.171.7-053.1:616.132.13-007.271:616.216.3-002  
КОРРЕКЦИЯ НАДКЛАПАННОГО СТЕНОЗА АОРТЫ, ОСЛОЖНЕННОГО ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ, В УСЛОВИЯХ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ И ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р. И. Лекан, А. А. Лосев, В. И. Босенко, В. П. Бузовский, А. В. Беляков, О. В. Рудометкин, Е. А. Лосева, А. В. Глянец, А. В. Попсуйко, И. Е. Буряченко, И. Р. Лекан

Осложнение надклапанного стеноза аорты инфекционным эндокардитом в зоне сужения с деструктивными воспалительными изменениями в восходящей аорте с распространением вегетаций в просвете дуги аорты требует корректив при радикальной коррекции порока. Пластика луковичи аорты по Бромю, протезирование восходящей аорты сосудистым протезом, удаление вегетаций с просвета дуги аорты в данном случае оптимальны.

**Ключевые слова:** надклапанный стеноз аорты, инфекционный эндокардит, пластика корня аорты, протезирование восходящей аорты, глубокая гипотермия с остановкой кровообращения.

УДК 616.12-008.313.2:616.147-089]-06  
ВЛИЯНИЕ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

В. В. Ауров, Ю. И. Карпенко, В. И. Кушниренко, А. В. Горячий

С целью оценки качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) до и после изоляции легочных вен (ИЛВ) обследованы 143 больных с ФП, рефрактерной к медикаментозной антиаритмической терапии. Показано достоверное улучшение качества жизни больных с ФП после проведения ИЛВ. Индивидуальный анализ качества жизни через 6 мес. показал, что после ИЛВ улучшение данного показателя было у 124 (86,7 %) из 143 больных, без изменений — у 11 (7,7 %) больных, ухудшение — у 4 (2,8 %).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, изоляция легочных вен, качество жизни.

УДК 616-002.78-085.322  
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРОХОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

О. В. Пишак, Г. И. Арыч, К. О. Бобкович

Исследована эффективность урохола в комплексном лечении 31 больного подагрой в период обострения с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы. Установлено, что дополнительное включение в базовый лечебный комплекс урохола (по 20 капель трижды в день на протяжении 15–18 дней) способствует более быстрому регрессу клинических симптомов поражения гепатобилиарной системы, нормализации концентрации билирубина, мочевой кислоты, мочевины, уменьшению активности энзимов печени в плазме крови. Урохол оказывает легкое диуретическое действие, уменьшает частоту побочных эффектов антиподагрической терапии и позволяет раньше перейти на поддерживающие дозы аллопуринола на амбулаторном этапе лечения.

**Ключевые слова:** подагра, гепатобилиарная система, урохол, лечение.



UDC 616.5-006.6-07  
MODERN ASPECTS FOR DIAGNOSIS OF SKIN LESIONS IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

I. V. Ashanina

In the article it was analysed the method of dermatoscopy in dermatology practice for early diagnosis of pigmented and nonpigmented skin lesions, especially melanoma in order to prevent malignancy in future.

**Key words:** melanoma, nevus, dermatoscopy, dermatoscopy.

UDC 615.015.23:615.21/26:577.175.14  
PRECLINICAL STUDY OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF 2-OXOINDOLINE-3-GLYCOXYLIC ACID DERIVATIVES

O. V. Shatilov, S. Yu. Shtrygol, S. V. Kolisnyk, V. V. Bolotov

The antidepressant activity of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives has been studied on the model of reserpine depression: ethyl ester N-[(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxyacetyl] — of the aminoacetyl acid, a leader in the anti-amnesic activity (compound 1) and N-[(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxyacetyl]-(1-aminonaphthalene) — a leader in the antidepressive activity (compound 2). The compound 2 shows considerable antidepressant activity, being more active than a classic antidepressant imipramine. The compound 1 doesn't reveal antidepressive activity on the model of reserpine depression with rats.

**Key words:** 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives, antidepressant activity, depression.

UDC 616.858.6:577.169  
THE ACTIVITY OF HYPOPHYSIAL-ADRENAL AND HYPOPHYSIAL-THYROID SYSTEMS AT PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

I. V. Bogdanova

It was conducted the evaluation of changes of concentrations of hormones of hypophysial-adrenal and hypophysothyroid systems at blood serum at patients with Parkinson's disease. It is showed that at Parkinson's disease the abnormally high secretion of corticosteroids takes place depending on the severity of course. The hypercorticism, in case of moderate and severe course of disease, is possible to be presented as a model of chronic stress. At Parkinson's disease there is taking place the desynchronization of functioning of hypophysial-adrenal and hypophysial-thyroid systems, that is confirmed by increasing the corticotropin in the blood serum, hydrocortisone on a background of decreasing the thyrotrophin, thyroxin.

**Key words:** the Parkinson's disease, the activity of hypophysial-adrenal and hypophysial-thyroid systems.

UDC 615.213:615.015.4:615.015.5  
TISSUE BIOAVAILABILITY OF ANTIEPILEPTIC COMPOUND AGB-31 IN THE BRAIN OF RATS AFTER ITS ORAL ADMINISTRATION

O. O. Yarosh

Pharmacokinetic data of the results obtained during the registration of the kinetic processes of the new antiepileptic compound AGB-31 in blood and brain are compared. AGB-31 has a relatively high permeability and bioavailability in the blood and less — in brain tissue. Permeability and distribution in the brain of rats, a gradual increase of the concentration with the first peak concentration at the 60th minute and the second one, increased, — 6 hours after oral administration. The maximum concentration of test compound remained in the blood during the first 6 h, and during the brain — during the first 2 hours after oral administration.

**Key words:** antiepileptic compound AGB-31, pharmacokinetics, blood, tissue bioavailability, brain.

UDC 612.171.7-053.1:616.132.13-007.271:616.216.3-002  
COMPLETE REPAIR OF SUPRAVALVULAR AORTIC STENOSIS OF COMPLICATED INFECTIOUS ENDOCARDITIS UNDER CONDITION OF DEEP HYPOTHERMIA AND CIRCULATORY ARREST

R. Y. Lekan, O. O. Losyev, V. I. Bosenko, V. P. Buzovsky, O. V. Byelyakov, O. V. Rudomyotkin, K. O. Losyeva, O. V. Glyantsev, A. V. Popsuyko, I. Ye. Buryachenko, I. R. Lekan

Complication supra-avalvular aortic stenosis with infectious endocarditis in the zone of narrowing with destructive inflammatory changes in the ascending aorta with vegetation spread to the aortic arch lumen essentially changes the failure radical correction. Aortoplasty by Brom method, prosthetics of the ascending aorta by a vascular prosthesis, removal of vegetations from the aortic arch lumen appeared to be the optimum method of surgical treatment in this case.

**Key words:** supra-avalvular aortic stenosis, infectious endocarditis, aortoplasty, prosthetics of the ascending aorta, deep hypothermia and circulatory arrest.

UDC 612.014.46-616.36-002-678.048-616.08+616.092.9  
COMPARATIVE EFFICACY OF LIPOFLAVON AND SOME HEPATOPROTECTORS UNDER THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

T. A. Bukhtiarova, L. M. Sheremeta

Toxic hepatitis was modeled by tetrachloride of carbon and alcohol in experiments on white rats of Wistar line. There was studied the comparative hepatoprotective effectiveness of lipoflavon, alpha-tocopherol, sylbor, quercetin in granules, thio-triazolin. Using advanced statistical analysis of biochemical parameters that characterize the functional status of the liver and activity of antioxidant protection it was found that lipoflavon and thio-triazolin have the most pronounced pharmacotherapeutic effect. However, therapeutic activity of alpha-tocopherol acetate and quercetin in granules in both models of toxic hepatitis was insignificant.

**Key words:** experimental toxic hepatitis, antioxidants.

UDC 616-002.78-085.322

UROCHOL USE IN THE COMPLEX GOUT TREATMENT

O. V. Pishak, G. I. Arych, K. O. Bobkovych

The efficacy of urochol in the complex treatment of 31 patients with gout and during an exacerbation period has been studied. It has been detected that the urochol additional administration (20 drops 3 times a day during 15–18 days) in the basic treatment complex promotes the hepatobiliary system dysfunction acceleration regress, normalizes serum bilirubin, uric acid, urea concentration, reduces serum liver enzymes, has a little diuretic effect, diminishes frequency of side effects of antigouty therapy and allows earlier to keep to the supporting doses of allopurinol on the ambulatory stage of treatment.

**Key words:** gout, hepatobiliary system, urochol, treatment.

UDC 616.12-008.313.2:616.147-089]-06  
EFFECT OF CATHETER PULMONARY VEINS ISOLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION ON QUALITY OF LIFE.

V. V. Aurov, Yu. I. Karpenko, V. I. Kushnirenko, O. V. Goryachy

In order to assess the quality of life for patients with atrial fibrillation (AF) before and after pulmonary veins isolation (PVI) there were examined 143 patients with AF refractory to conservative antiarrhythmic therapy. It was shown reliable improvement in quality of life of patients with AF after the PVI. Individual analysis of the quality of life in 6 months showed that after PVI improvement of this index was in 124 (86.7%) of 143 patients, no change — in 11 patients (7.7%), deterioration — in 4 (2.8%).

**Key words:** atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, quality of life.



УДК 616.006.3-073+615.849

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК ДОППЛЕРОВСКОГО КАРТИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА СОЧЕТАННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Н. В. Тюева, Е. В. Сафронова

Целью данной работы была оценка информативности ультразвукового исследования методами цветового и энергетического доплеровского картирования для объективной оценки ответа опухоли на сочетано-лучевую терапию у пациентов с раком шейки матки IIБ–IIIБ.

По результатам проведенного исследования был сделан вывод, что применение ультразвукового исследования методами цветового и энергетического доплеровского картирования позволяет объективно оценить ответ опухоли шейки матки на сочетано-лучевую терапию у пациентов с раком шейки матки.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, рак шейки матки, доплеровское картирование.

УДК 616.314-089:11-089.28-611

ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «КОРЕНЬ ЗУБА-ЦЕМЕНТ-ВКЛАДКА» ПРИ РАЗРАБОТКЕ РАЗБОРНЫХ КУЛЬТЕВЫХ КОНСТРУКЦИЙ

В. А. Лабунец, Ю. Л. Чулак-Колотилина

В статье рассматриваются физико-механические аспекты функционирования системы «корень зуба-цемент-поверхность металлической вкладки». Эти вопросы особенно актуальны при протезировании зубов после сложного эндодонтического лечения, когда нет возможности добиться достаточной прочности указанной системы механическим путем.

Авторами на основании представленных исследований разработана оптимальная конструкция вкладок в подобных клинических ситуациях и предложены рекомендации по парам «фиксационный цемент — металл вкладки».

**Ключевые слова:** культевая вкладка, фиксационный цемент, корень зуба, сложное анатомическое строение зуба.

УДК 616-056.257-053.2:575.174.015.3

ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PON1* И *FTO* У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

В. И. Величко

Целесообразно рассматривать наличие генотипов *AA* в *FTO* и *MM* в *PON1* в геноме как дополнительного фактора риска набора веса, который, впрочем, фенотипически может не реализоваться при наличии соответствующих навыков поведения, что поможет сохранить здоровье (рациональное питание, активный образ жизни). Поэтому полиморфизм генов *PON1* и *FTO* в геноме ребенка — один из факторов в прогнозировании риска возникновения ожирения, особенно у детей, имеющих низкий уровень физической активности и вредные пищевые привычки, а также отличающихся дисгармоничным физическим развитием, обусловленным избыточной массой тела.

**Ключевые слова:** дети, избыточный вес, ожирение, полиморфизм генов, индекс массы тела, физическая активность.

УДК 613.6:622.33]:313.1(477.83)

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ РАБОТНИКОВ УГОЛЬНЫХ ШАХТ В ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА УРОВНЕЙ И СТРУКТУРЫ В 2005–2009 гг.

В. И. Чернюк, О. О. Абрагамович, В. В. Мазур

Проанализированы уровень и структура профессиональной заболеваемости болезнями опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы работников угольной промышленности во Львовской области за последние 5 лет. Частота выявления этих заболеваний составляет от 21,6 до 29,9 случаев на 1000 шахтеров. Доля пояснично-крестцовой радикулопатии составляет от 74,3 до 94,9 %, вегето-сенсорной полиневропатии (ВСП) рук — от 4,9 до 24,8 %, деформирующих артрозов — до 1,0 %.

**Ключевые слова:** профессиональная заболеваемость, заболевания опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, угольная промышленность, Львовская область.

УДК 616.831-02:616.714-001-089.874:330.59

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ ДЕКОМПРЕССИВНОЙ КРАНИЭКТОМИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

А. Г. Сирко

Проанализированы отдаленные результаты лечения 75 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, которым в остром периоде травмы проведена декомпрессивная краниэктомия. Уровень смертности на протяжении 6 мес. после операции составил 49,3 %. Благоприятный результат лечения получен у 38,7 % больных. Среднее значение качества жизни среди пациентов, которые выжили, составило 73 % от показателя нормального состояния здоровья. При определении показаний к операции должна обязательно учитываться величина внутричерепного давления, измеренного инвазивным способом.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия, декомпрессивная краниэктомия, шкала исходов Глазго, качество жизни.

УДК 616-071.5(091)

К 250-ЛЕТИЮ ОПИСАНИЯ ПЕРКУССИИ ЛЕОПОЛЬДОМ АУЭНБРУГГЕРОМ

К. К. Васильев, В. А. Штанько

Статья о жизни и деятельности Леопольда Ауэнбруггера. Прослежена история перкуссии с 1761 г., когда был опубликован труд Л. Ауэнбруггера «Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни», до 1826 г., когда Пьер Адольф Пиорри (1794–1879) изобрел плессиметр.

**Ключевые слова:** Леопольд Ауэнбруггер, история перкуссии.



UDC 616.314-089:11-089.28-611  
PHYSICAL AND MECHANICAL INVESTIGATIONS OF JUNCTION STRENGTH IN THE SYSTEM "TOOTH ROOT-CEMENT-INLAY" IN DEVELOPMENT OF DISMOUNTABLE STUMP INLAYS

V. A. Labunets, Yu. L. Tchulack-Kolotilina

The paper deals with physical and mechanical aspects of the "tooth root-cement-surface of the metal inlay" system functioning. These issues are especially important during prosthesis of the teeth after complicated endodontic treatment when there is no possibility to achieve strength of this system by the mechanical way.

On the basis of the data presented the authors developed the optimal construction of the inlays in the similar clinical situations and proposed recommendations in pairs "fixation cement — inlay metal".

**Key words:** stump inlay, fixation cement, tooth root, complex anatomical structure of the tooth.

UDC 616.006.3-073+615.849  
POTENTIALITIES OF CONTEMPORARY METHODS OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY FOR EVALUATION OF TUMOR RESPONSE TO THE COMBINED-RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH EXTENDED FORMS OF CERVICAL CANCER

N. V. Tyuyeva, O. V. Safronova

The aim of the present study is evaluation of ultrasonography by the methods of color and energy Doppler mapping for objective assessment of tumor response to combined X-ray therapy in patients with extended cervical cancer IIB–IIIB.

According to results of the conducted analysis it was made a conclusion that use of ultrasonography by the methods of color and energy Doppler mapping allows to give an objective estimation of cervical tumor response to combined X-ray therapy in patients with cervical cancer.

**Key words:** ultrasonography, cervical cancer, Doppler mapping.

UDC 613.6:622.33]:313.1(477.83)  
OCCUPATIONAL MORBIDITY WITH DISEASES OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AMONG COAL MINERS IN THE LVIV REGION: RESULTS OF LEVELS AND STRUCTURE ANALYSIS DURING 2005–20009 YEARS

V. I. Tchernyuk, O. O. Abragamovych, V. V. Mazur

The level and structure of occupational morbidity with musculoskeletal system and peripheral nervous system diseases among workers of coal industry in Lviv region during last 5 years has been analyzed in the work for the first time. It has been established that the incidence rate was from 21.6 to 29.9 cases per 1000 workers. In the structure of occupational morbidity lumbosacral radiculopathy made 74.3–94.9 %, hand's vegeto-sensory polyneuropathy (VSP) — 4.9–24.8 %, deforming arthrosis — below 1.0 %.

**Key words:** occupational morbidity, diseases of musculoskeletal system and peripheral nervous system, coal industry, Lviv region.

UDC 616-056.257-053.2:575.174.015.3  
EVALUATION OF GENES *PON1* AND *FTO* POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

V. I. Velychko

It is advisable to consider the presence of AA in *FTO* and MM in *PON1* genotype in the genome of an additional risk factor for weight gain, which is phenotypically can not be realized with appropriate behavior skills that will help to maintain health (correct nutrition, active living). Therefore, *PON1* and *FTO* gene polymorphism in the genome of a child is one of factors in predicting the risk of obesity, especially among children with low levels of physical activity and bad eating habits, as well as different disharmonious physical development due to overweight.

**Key words:** children, overweight, obesity, gene polymorphism, body weight index, physical activity.

UDC 616-071.5(091)  
TO 250 ANNIVERSARY FROM DISCOVERY OF PERCUSSION BY LEOPOLD AUENBRUGGER

K. K. Vasylyev, V. A. Shtanko

The article about life and activity of Leopold Auenbrugger. The history of percussion had been traced since 1761, when the work "A New Discovery that Enables the Physician from the Percussion of the Human Thorax to Detect the Diseases Hidden Within the Chest" of L. Auenbrugger was published up to 1826, when Pierre Adolphe Piorry (1794–1879) had invented plessimetr.

**Key words:** Leopold Auenbrugger, history of the percussion.

UDC 616.831-02:616.714-001-089.874:330.59  
QUALITY OF LIFE AFTER DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY PERFORMED FOR ADULT PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

A. G. Sirko

Late fate of treatment of 75 patients with severe traumatic brain injury who had decompressive craniectomy during acute phase of the injury, were analyzed. A mortality rate within 6 months following the surgery made up 49.3%. Positive treatment result was obtained in 38.7% of patients. Average life quality value among the surviving patients made 73% of normal level. When determining indications for surgery, an intracranial pressure value, as measured invasively, must be taken into account.

**Key words:** severe traumatic brain injury, intracranial hypertension, decompressive craniectomy, Glasgow outcome scale, quality of life.



# ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, 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, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

**Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.**

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

**Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.**

**Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.**

**У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).**

**Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.**

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; ори-

гінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

*Зауважуємо:* загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, 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. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Фармакологія і фармація», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляди», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

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.

2. 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) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;



е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена 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 розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують 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 літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. 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.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

**Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. 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>.**

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і ли-

ше в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші 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 і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. 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.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*





ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (121) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (122) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (123) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (125) 2011



# 2012

## 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 29  
2 9 16 23  
3 10 17 24  
4 11 18 25  
5 12 19 26

## Березень

5 12 19 26  
6 13 20 27  
7 14 21 28  
1 8 15 22 29  
2 9 16 23 30  
3 10 17 24 31  
4 11 18 25

## Квітень

Пн 2 9 16 23 30  
Вт 3 10 17 24  
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

## Травень

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

## Червень

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

## Липень

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

## Серпень

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

## Вересень

3 10 17 24  
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

## Жовтень

Пн 1 8 15 22 29  
Вт 2 9 16 23 30  
Ср 3 10 17 24 31  
Чт 4 11 18 25  
Пт 5 12 19 26  
Сб 6 13 20 27  
Нд 7 14 21 28

## Листопад

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

## Грудень

3 10 17 24 31  
4 11 18 25  
5 12 19 26  
6 13 20 27  
7 14 21 28  
1 8 15 22 29  
2 9 16 23 30

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ