

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

6 (134) 2012



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, 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*

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



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (134) 2012

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS



**Новітні методи і технології**

**The Latest Methods and Technologies**

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

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

Художній редактор  
**А. В. Попов**

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

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

*На фото:*  
Осінь фотосесія

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**  
**Ю. В. Гречанов**

Одеський медичний журнал  
№ 6 (134) 2012  
ISSN 2226-2008

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

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 20.12.2012.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1632.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

НАШ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ  
И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ  
В. В. Ганжий, П. Н. Циомашко,  
И. П. Колесник, С. М. Славчев  
OUR EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC AND  
ENDOVASCULAR OPERATIONS IN  
PATIENTS WITH VARICOCELE  
V. V. Ganzhyi, P. N. Tsiomashko,  
I. P. Kolesnik, S. M. Slavchev ..... 6

ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ  
В ГИНЕКОЛОГИИ: ЗА И ПРОТИВ  
И. З. Гладчук, А. В. Шитова, Ю. Ю. Петровский  
MESH APPLICATION IN GYNECOLOGY: PROS AND CONS  
I. Z. Gladchuk, A. V. Shytova, Y. Y. Petrovskiy ..... 9

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИКА  
ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ  
И ФУНДОПЛИКАЦИЯ ПО НИССЕНУ:  
АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ,  
НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ  
В. В. Грубник, А. В. Малиновский  
LAPAROSCOPIC REPAIR OF HIATAL HERNIAS AND  
NISSEN FUNDOPLICATION: ANALYSIS OF  
LONG-TERM RESULTS, NEW CLASSIFICATION AND  
FUTURE TRENDS  
V. V. Grubnik, A. V. Malynovsky ..... 12

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ  
У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ  
И ТУПОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА  
Ю. В. Грубник, В. А. Фоменко,  
В. В. Крыжановский, В. Ю. Грубник  
LAPAROSCOPIC OPERATIONS IN  
PATIENTS WITH POLYTRAUMA AND  
ABDOMINAL BLUNT TRAUMA  
Yu. V. Grubnik, V. A. Fomenko,  
V. V. Kryzhanovsky, V. Yu. Grubnik ..... 19



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2012



РАК ЯИЧНИКОВ С. М. Карташов OVARIAN CANCER S. M. Kartashov .....	22
---	----

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ-АССИСТИРОВАННЫЙ КОЛЬПОПОЭЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КИШЕЧНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА МАЙЕРА — РОКИТАНСКОГО — КЮСТЕРА — ХАУСЕРА М. Д. Кучер, М. Е. Яроцкий, В. Г. Жегулович, О. В. Пак LAPAROSCOPIC-ASSISTED COLPOPOIESIS USING LARGE BOWEL AUTOGRAFT FOR THE MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER SYNDROME SURGICAL TREATMENT M. D. Kucher, M. Ye. Yarotsky, V. G. Zhegulovich, O. V. Pak .....	24
--	----

СОЧЕТАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И ВЕТВЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, А. А. Скумс COMBINED INJURIES OF BILIARY DUCT AND BRANCHES OF A HEPATIC ARTERY FOLLOWING CHOLECYSTECTOMY M. E. Nichitaylo, A. V. Skums, V. P. Shkarban, A. I. Litvin, A. A. Skums .....	26
--	----

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИСТЕРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ В. И. Пирогова, И. В. Верниковский, Н. С. Вереснюк, Х. В. Козак USING OF HYSTEROSCOPY IN THE DETERMINATION OF STATE OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS SUFFERING FROM HYPERPROLACTINAEMIA V. I. Pyrohova, I. V. Vernikovskyy, N. S. Veresnyuk, Kh. V. Kozak .....	30
---	----

СРАВНЕНИЕ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ I-GEL И ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ С ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ О. А. Тарабрин, О. В. Лукьянчук, А. Л. Бобырь COMPARISON OF THE I-GEL WITH THE CUFFED TRACHEAL TUBE IN GYNECOLOGICAL LAPAROSCOPIC SURGERY DURING PRESSURE-CONTROLLED VENTILATION O. A. Tarabrin, O. V. Lukyanchuk, A. L. Bobyr .....	32
---	----



МИТОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ РОНКОЛЕЙКИНУ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПОСТГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ У ЩУРІВ Н. О. Бут, Е. В. Супрун MITOPROTECTIVE EFFECT OF RONKOLEUKIN IN CORRECTION OF EXPERIMENTAL POSTHYPOXIC STATES IN RATS N. O. But, E. V. Suprun .....	36
---	----



<p>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АЛКОДЕЗУ  В ПРОФІЛАКТИЦІ ЕТАНОЛІНДУКОВАНОГО  ЗНИЖЕННЯ ЗДАТНОСТІ БІЛИХ ЩУРІВ ДО НАВЧАННЯ  М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк,  О. В. Карпова, А. П. Ворожбит</p> <p>AN EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE PREVENTIVE EFFECT OF  AICODEZ ON ETHANOL-INDUCED IMPAIRMENT OF  LEARNING IN WHITE RATS  M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borysyuk,  O. V. Karpova, A. P. Vorozhbyt .....</p>	42
<p>ВИДІЛЕННЯ ЧАСТКОВО ОЧИЩЕНОЇ ТІАМІНПІРОФОСФОКІНАЗИ  З НЕМАЛІГНІЗОВАНОЇ ТА ПУХЛИННОЇ ТКАНИНИ МІОМЕТРІЯ  О. В. Оришака, І. Л. Вовчук, С. А. Петров</p> <p>EXTRACTION OF PARTLY PURIFIED THIAMINE PYROPHOSPHOKINASE  FROM NON-MALIGNANT AND TUMOR TISSUE OF MYOMETRIUM  O. V. Orishaka, I. L. Vovchuk, S. A. Petrov .....</p>	46
<p>КАРЦИНОМА ГЕРЕНА НА ФОНІ ГІПО- Й ГІПЕРТИРЕОЇДНОГО СТАНУ  У ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ  В. М. Запорожан, Г. С. Маринюк, М. Ю. Новіков</p> <p>GUÉRIN'S CARCINOMA AT THE BACKGROUND OF  HYPO- AND HYPERTHYREOID STATES IN THE LABORATORY RATS  V. M. Zaporozhan, G. S. Marynyuk, M. Yu. Novikov .....</p>	51
<p>МОДУЛЯЦІЯ МЕЛІПРАМІНОМ ВМІСТУ ГЛІЦЕРОФОСФОЛІПІДІВ  У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ СТАРИХ ЩУРІВ  О. О. Тимофійчук</p> <p>PHOSPHOLIPID CONTENT MODULATION BY MELIPRAMIN IN  SERUM AND SKELETAL MUSCLES OF OLD RATS  O. O. Tymofiychuk .....</p>	54
<p>ВПЛИВ ЧОРНИЦІ  НА СТАН АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ  СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ  Л. М. Хромагіна</p> <p>THE INFLUENCE OF BILBERRY ON THE STATE OF  ANTIOXIDANT-PROOXIDANT SYSTEM OF MUCOUS MEMBRANE OF  SMALL INTESTINE OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES  L. M. Khromagina .....</p>	58



<p>ОКРЕМІ ПИТАННЯ СТАНУ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ  У ВАГІТНИХ З ОСТЕОПЕНІЧНИМ СИНДРОМОМ  ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ІНФІКУВАННІ  О. О. Зелінський, Г. С. Манасова</p> <p>SOME QUESTIONS OF THE IMMUNOLOGIC STATUS CONDITION  IN PREGNANT WOMEN WITH OSTEOPENIC SYNDROME  AT PERINATAL INFECTIONS  O. O. Zelinsky, G. S. Manasova .....</p>	61
---	----



ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЛА К В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛОТКИ И ШЕИ Ф. Д. Евчев, В. И. Кресюн	
THE EFFICIENCY OF AMOXIL K IN THERAPY OF ACUTE PURULENT PATHOLOGY OF THE LARYNX AND THE NECK F. D. Yevchev, V. I. Kresyun .....	65
АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ, ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ Л. М. Самохіна, С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський	
CHYMASE, TONIN AND CALPAINS ACTIVITIES AT HYPERTENSION WITH HYPERURICEMIA L. M. Samokhina, S. N. Koval, I. O. Snigurska, D. K. Myloslavsky .....	69



## *Огляди Reviews*

БИОПРЕПАРАТЫ ЯК ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В. М. Бобирьов, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островська, М. М. Рябушко, Л. А. Мулярь	
BIOPREPARATIONS AS MEANS OF TREATMENT OF STOMATOLOGICAL PATHOLOGY V. M. Bobryrov, T. A. Petrova, G. Yu. Ostrovska, M. M. Ryabushko, L. A. Mulyar .....	74
ЗНАЧЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ С. А. Тихонова, В. А. Штанько, О. В. Хижняк, В. Б. Яблонська	
IMPORTANCE OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY FOR STRATIFICATION AND CONTROL OF RISK IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION S. A. Tykhonova, V. A. Shtanko, O. V. Khyzhnyak, V. B. Yablonska .....	82



## *Ювілеї Anniversaries*

ДЕСЯТИЛЕТІЯ ВДОХНОВЕННЯ І ТВОРЧЕСТВА 90 лет назад была организована первая в Украине кафедра рентгенологии	
DECADES OF INSPIRATION AND CREATIVE WORK 90 Years Ago there was Organized the First in Ukraine Radiology Department .....	88



## *На допомогу авторам*

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ .....	93
ЗМІНЕНО ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	93
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	93
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	95





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	96
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) HAS BEEN CHANGED .....	96
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	96
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER.....	98

## УВАГА!

Змінено правила підготовки статей до «Одеського медичного журналу». Статті, прийняті до друку за попередніми правилами, будуть опубліковані. Нові статті приймаються за новими правилами, які вміщено наприкінці цього номера, друкуватимуться у наступних номерах, а також на сайтах Одеського національного медичного університету [odmu.edu.ua](http://odmu.edu.ua) та «Одеського медичного журналу» [journal.odmu.edu.ua](http://journal.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 18.10.2012 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 2011 ; Odessa : ONMedU, 2012  
2012 N 6(134). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2012





У цьому розділі ми завершуємо публікацію статей, надісланих до журналу учасниками нещодавнього IV Всесвітнього конгресу лікарів-ендоскопістів, який відбувся в Києві на початку жовтня 2012 року.

In this section we conclude publication of the articles submitted to the journal by the participants of IV World Endoscopy Doctors Congress, which took place in Kiev at the beginning of October 2012.

UDC 616.147.22-007.64-089.819-072.1

V. V. Ganzhyi, P. N. Tsiomashko, I. P. Kolesnik, S. M. Slavchev

## OUR EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC AND ENDOVASCULAR OPERATIONS IN PATIENTS WITH VARICOCELE

The Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

УДК 616.147.22-007.64-089.819-072.1

В. В. Ганжий, П. Н. Циомашко, И. П. Колесник, С. М. Славчев

### НАШ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Нами проанализированы результаты хирургического лечения 43 пациентов с варикоцеле: 15 больным проведена лапароскопическая перевязка вен семенного канатика, 4 — рентген-эндоваскулярная эмболизация вены левого яичка, 24 — операция Иванисевича. У всех больных, которым проведена лапароскопическая операция, получены отличные и хорошие результаты.

**Ключевые слова:** варикоцеле, лапароскопия, оперативные вмешательства, лечение, результаты.

UDC 616.147.22-007.64-089.819-072.1

V. V. Ganzhyi, P. N. Tsiomashko, I. P. Kolesnik, S. M. Slavchev

### OUR EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC AND ENDOVASCULAR OPERATIONS IN PATIENTS WITH VARICOCELE

*The Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine*

**Introduction.** Varicocele is varicose veins of the spermatic cord. It is a widespread disease found in 16.2% of patients. Combination of primary varicocele and infertility is observed in 35% and secondary infertility and varicocele — in 80%. The positive effect of surgical treatment on spermatogenesis in patients with varicocele is noted by many authors. Improving spermatopoietic testicular function up to a 5-year period of the disease is much better than over 5 years.

**Materials and methods.** The study included 43 patients operated on in the clinic of general surgery with aftercare of the Zaporozhye State Medical University on the basis of the Zaporozhye Municipal Clinical Hospital of emergency care, with the diagnosis of varicocele on the left during the period 2009–2011. The age of patients was 16–31 years, mean age was 19.5 years. 24 (55.81%) patients (group 1) underwent conventional Ivanissevich surgery. 19 (44.19%) patients (group 2) were performed minimally invasive surgery interventions (15 (78.95%) — laparoscopic ligation of the veins, 4 (21.05%) — endovascular vein embolization of the left testicle).

**Results and discussion.** The results of our surgical treatment of varicocele were excellent and good (92.3%). In group 1 patients, the average stay in the hospital after surgery was 6.7 bed-days, in group 2 — 1.6 bed-days. The decrease or disappearance of varicocele within the first day after surgery was observed in 94.6% of patients. However, the final therapeutic effect on the disappearance of the varices manifested in 3–6 months. Within the first month the varicocele disappeared in 99.3% of patients. The number of postoperative complications was 0% in the group 1, and 0.33% in the group 2 (1 patient in the late postoperative period was noted the development of hydrocephalus of mucous tunics of the left testicle).

**Conclusion.** Among all the operations for varicocele directed at the intersection of the internal spermatic vein, endoscopic surgery is the most progressive. It is less traumatic to the patient, but due





to the fact that the testicular vein is easy to look all over, the relapse rate cut to a minimum. In addition, endoscopic surgery is the only operation in which a one-stage treatment of bilateral varicocele is possible. For all other methods it requires a separate transaction for each part. In addition, endoscopic surgery is the most optimal method for the treatment of recurrent varicocele. This is associated with an ability to observe spermatic vein almost in its entirety during the operation. The use of laparoscopic excision of the internal spermatic vein for varicocele has allowed us to significantly reduce the time of hospitalisation and duration of surgery, minimizing risk of postoperative complications, decrease the number of dressings used at the postoperative period.

**Key words:** varicocele, laparoscopy, surgery, treatment, results.

## Introduction

Varicocele is varicose veins of the spermatic cord. It is a widespread disease, found in 16.2% of patients. Combination of primary varicocele and infertility is observed in 35% and secondary infertility and varicocele in 80%. The positive effect of surgical treatment on spermatogenesis in patients with varicocele is noted by many authors. Improving spermatopoietic testicular function up to 5-year period of the disease is much better than over 5 years.

It is obvious, the treatment of varicocele can be only surgical. The main objective of the implementation of surgery is to prevent the pathological retrograde venous shunt in the veins of the testicle. In modern medicine, there are numerous methods suggested for the surgical treatment of diseases, but 4 of them are currently used.

1. Retroperitoneal ligation and intersection of spermatic veins on the level of the iliac region (Ivanissevich operation — the intersection of the vein itself, and Palomo operation — the intersection of the veins together with the artery).

2. Laparoscopic clipping or ligation of the left testicular vein.

3. Endovascular occlusion of the spermatic vein.

4. Subinguinal microsurgical varicocelectomy.

All these operations have both advantages and disadvantages. Let us examine them in details. The most common is Ivanissevich operation. Assuming that the cause of varicose is not only testicular vein reflux, but also enhanced arterial blood flow to the testis by testicular artery, A. Pa-

lomo (1949) suggested binding together the vein and artery. According to Palomo operation spermatic vein is ligated together with the testicular artery, accompanying it as a thin trunk. With the widespread introduction of endoscopic technique in clinical practice, the method of laparoscopic ligation of the internal spermatic vein has been widely used recently.

## Purpose

To inform on the benefits of surgical treatment of varicocele by laparoscopic excision of the internal spermatic vein over traditional methods of surgical treatment.

## Materials and Methods

The study included 43 patients operated on in the clinic of general surgery with aftercare of the Zaporozhye State Medical University on the basis of the Zaporozhye Municipal Clinical Hospital of emergency care, with the diagnosis of varicocele on the left during the period 2009–2011. The age of patients was 16–31 years, mean age was 19.5 years. 24 (55.81%) patients (group 1) underwent conventional Ivanissevich surgery. 19 (44.19%) patients (group 2) were performed minimally invasive surgery interventions, 15 (78.95%) — laparoscopic ligation of the veins, 4 (21.05%) — endovascular vein embolization of the left testicle. Ivanissevich operation was performed by an oblique incision in the left iliac region (similar to Dyakonov — Volkovych approach for appendectomy) from the intersection of the skin, subcutaneous fat, aponeurosis of external oblique, internal oblique and transverse

abdominal muscles and intra-peritoneal fascia. In the medial direction peritoneum peeled, in the retroperitoneum the testicular vein was picked out, ligated and transected. The wound was sutured in layers.

Laparoscopic surgery was performed using endotracheal anesthesia in the Trendelenburg position with 15° raised left side for the displacement of the abdominal cavity. The surgeon was located on the right, the assistant — on the left. A monitor or monitors were installed at the foot end of the table. Laparoscopic surgery was executed using three (rare two) sites for trocars introduction into the abdominal cavity. 10 mm above the navel a 5 mm incision was made and Veress needle was injected to fill the abdomen with carbon dioxide under a pressure not exceeding 10 mm Hg. The level of CO<sub>2</sub> pressure in the abdominal cavity depended on the constitution, length and weight of the patient's body. After creating pneumoperitoneum the needle was removed and the wound was extended and trocar was injected with diameter of 10 or 5 mm for laparoscope with an overview of 45°. Subsequently, the pressure and gas supply into the abdominal cavity backed insufflator automatically connected to the laparoscope trocar or introduction of instruments. After the endoscopic view of the abdominal cavity and determination of the topography of the testicular vein into the right iliac region at the 30–40 mm below the umbilicus and laterally under the control of the laparoscope in the avascular zone they ripped the skin and injected trocar with diameter of 10 or 5 mm for putting endoscopic instruments (dissec-



tors, scissors, clippers, clamps etc.).

The third trocar of 5 mm in diameter was injected at 20 mm below the navel on the left adrectal line. The second and third trocars were introduced under optical control, which eliminates the risk of damage to the organs of the abdominal cavity. Then sharply with coagulation or without it 30–50 mm above the internal inguinal ring they captured the peritoneum, pulled up and cut over the seminal vein. It was often necessary to dissect intraperitoneal adhesions to release the sigmoid colon. Blunt and sharp with help of dissector testicular vein was separated from the artery (if determined) and the surrounding tissues. If possible, all the trunks of the spermatic vein were isolated as a unit. After mobilization the vein over 10–20 mm was captured with a clip and delayed a few anteriorly in order to facilitate the allocation of the spermatic vein adjacent to the muscle wall. Under the seminal vein a tool was injected for better visualization and separation from surrounding tissue. An important step was release of the spermatic artery, which in most cases is visualized medially to the vein. Then, using a special tool (a clip-applicator) at a distance of 25 mm, 2, or very rarely 4 titanium clips were imposed on the vein or ligation was made. Between clips or ligatures the vein was excised along 10–15 mm. One should release the seminal vein from lymph vessels, so that they do not fall under the clip or ligature. Ligation of lymphatic vessels may cause hydrocele. Another important factor is the skilful use of coagulation. Spermatic vein or its stems need to release and lift trunks in order to freely, without touching the lymph vessels to make coagulation. Careful release of venous trunks helps to avoid of ligation of lymphatic vessels. When you select the spermatic vein you should remember that the lymph vessels are main-

ly lateral and locate under the vein. The testicular artery passes medially and often, if the manipulation is performed on 4–6 cm above the internal inguinal ring, remains intact. With gaining experience, we have carried out operations with a modified technique.

The essence of these changes is that instead of a 10 mm trocar, we injected a 5 mm one for laparoscope introduction, and instead of 10 mm trocar for clips applicator we injected 5 mm ones for the manipulators and tying knots on the seminal vein. Thus, we abandoned overlaying clips, and conducted only ligation of the spermatic vein with two or four ligatures (vikril 1/0 or nylon) and excision between them. The operative time ranged from 7 to 20 min.

Endovascular surgery was performed under radiological control via a large vein puncture in the thigh — the femoral vein. Through the puncture of a vein, a long flexible instrument was injected — catheter, and under the X-rays they penetrated into the inferior vena cava and then into the left renal vein. After that, the end of the catheter was performed at the mouth of the left testicular vein. To close the lumen of the vein on the catheter a special spiral was injected in the vein.

### Results and Discussion

The results of our surgical treatment of varicocele were excellent and good (92.3%). In group 1 patients, the average stay in the hospital after surgery was 6.7 bed-days, in group 2 — 1.6 bed-days. At operation performed by laparoscopic technique in most cases the patient did not need pain medication in the postoperative period. They could walk on the evening of surgery. Most of the patients could go home the same evening or the next day. The normal activity of the patient recovered on the second day. With endovascular surgical intervention without incision, stitches and scars there is no need in general anesthe-

sia, the period of stay in the hospital does not exceed one day, after which the patient conducted a normal active life.

We evaluated results of laparoscopic treatment of varicocele on the basis of inspection, palpation and Doppler ultrasound. The main criterion for evaluating the effectiveness of the operation was disappearance or reduction of varicocele. Inspection and palpation were made at the first day and 2–4 months after surgery. Re-examination of all the patients was prescribed in 2 months. But not all patients were able to come in due time. Some of them were re-examined in 6 and 12 months and at a later date after the surgery.

The decrease or disappearance of varicocele within the first day after surgery was observed in 94.6% of patients. However, the final therapeutic effect on the disappearance of the varices manifested in 3–6 months. Within the first month the varicocele disappeared in 99.3% of patients. The number of postoperative complications was 0% in the group 2, and 0.33% in the group 1 (1 patient in the late postoperative period was noted the development of hydrocephalus of mucous tunics of the left testicle). The economic calculations of recent years have shown that the laparoscopic approach by total parameters (operation cost, efficiency, number of hospital stay, recovery time, etc.) is much cheaper than the open and endovascular operations.

As with any surgery, surgery for varicocele has its drawbacks. Basically, it is inefficient operation, when the treatment effect does not occur, or a relapse of the disease. According to many authors who have studied the problem of recurrent varicocele in detail, the main reason for this situation is the presence of additional veins that connect the pampiniform plexus with other large veins, most often with the external iliac vein. Most often this is a small extra vein collat-



erals, which are then expanded. Sometimes the recurrence occurs at the expense of the outflow of the so-called cremasteric vein. Such a situation can use advantage of endoscopic surgery, during which you can simultaneously block both testicular vein and the cremasteric vein.

### Conclusion

Among all the operations for varicocele directed at the intersection of the internal spermatic vein, endoscopic surgery is the most progressive. It is less traumatic to the patient, but due to the fact that the testicular vein is easy to look all over, the relapse rate cut to a minimum. In addition, endoscopic surgery is the

only operation in which one-stage treatment of bilateral varicocele is possible. For all other methods it requires a separate transaction for each part. In addition, endoscopic surgery is the most optimal method of operation for the treatment of recurrent varicocele. This is associated with an ability to observe spermatic vein almost in its entirety during the operation. The use of laparoscopic excision of the internal spermatic vein for varicocele has allowed us to significantly reduce the time of hospitalisation and duration of surgery, minimizing risk of postoperative complications, decrease the number of dressings used at the postoperative period.

### REFERENCES

1. Дронов А. Ф. Эндоскопическая хирургия у детей / А. Ф. Дронов, И. В. Поддубный, В. И. Котлобовский. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 440 с.
2. Юрков П. С. Лапароскопическое лечение варикоцеле у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П. С. Юрков. – Иркутск, 2000. – 18 с.

### REFERENCES

1. Dronov A.F., Poddubny I.V., Kotlobovsky V.I. *Endoscopicheskaya hirurgiya u detey* [Endoscopic surgery in children]. Moscow, GEOTAR-MED, 2002. 440 p.
2. Yurkov P.S. *Laparoskopicheskoe lechenie varicocele u detey* [Laparoscopic treatment of varicocele in children]: Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Irkutsk, 2000. 18 p.

Submitted 17.07.2012

UDC 618.1-007.44-06:616.62-008.222/223]-089

I. Z. Gladchuk, A. V. Shytova, Y. Y. Petrovskiy

## MESH APPLICATION IN GYNECOLOGY: PROS AND CONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 618.1-007.44-06:616.62-008.222/223]-089

И. З. Гладчук, А. В. Шитова, Ю. Ю. Петровский

### ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ В ГИНЕКОЛОГИИ: ЗА И ПРОТИВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Авторы попытались обобщить собственный опыт и имеющиеся данные исследований по использованию сетчатых аллотрансплантатов в хирургической гинекологии.

Полученные результаты мета-анализа данных исследований не отвечают на вопрос, какой вариант оперативных вмешательств лучше — с использованием аллотрансплантатов или без них. Применение полимерных сеток уменьшает частоту рецидивов, однако связано с появлением более серьезных осложнений, для устранения которых зачастую требуется выполнение более инвазивных хирургических вмешательств, чем операции по их установке.

В настоящее время недостаточно отдаленных результатов наблюдения за больными, перенесшими оперативное лечение с использованием сетчатых аллотрансплантатов.

**Ключевые слова:** сетчатые аллотрансплантаты, гинекология, осложнения, рецидивы.

UDC 618.1-007.44-06:616.62-008.222/223]-089

I. Z. Gladchuk, A. V. Shytova, Y. Y. Petrovskiy

### MESH APPLICATION IN GYNECOLOGY: PROS AND CONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In this article we try to summarize our experience and available research data on mesh surgery in gynecology.

**Materials and methods.** We had performed search for available sources of information such as Pubmed and Cochrane Internet databases to reveal currently available evidence based data on advantages and disadvantages of using mesh in gynecological surgery.

**Results.** Existing meta-analyses of research data do not answer the question what technique type is better: with or without mesh. Most of them agree on the following points: adoption of mesh decreases recurrence rate; mesh is associated with more serious complications; surgery should be performed by experienced surgeon that specializes in pelvic surgery; there are not enough long-term research data on meshes.

**Conclusion.** Currently there is no final decision concerning place of mesh in gynecological surgery. Like any surgical technique it has specific advantages and drawbacks. More realistic indications for adoption of this kind of techniques are only being formed. Only future will reveal the real value of meshes application in urogynecological surgery.

**Key words:** mesh, gynecology, complication, recurrence.



## Background

Meshes emerged in the field of surgical gynecology over a decade ago as a new promising method for pelvic organ prolapse (POP) reconstructive surgery and treatment for stress urinary incontinence (SUI). This technique became very popular and is currently widely used. After the first acquaintance and introduction of meshes all around the world, now we face massive withdrawal from them because of serious and frequently unpredicted complications.

The use of synthetic mesh to augment vaginal repair procedures for pelvic organ prolapse has increased in large part because of dissatisfaction with the success rates of traditional colporrhaphy. Its use, however, still remains controversial.

In this article we will try to summarize our experience and available research data on mesh surgery in gynecology.

## Materials and Methods

We had performed search for available sources of information such as Pubmed and Cochrane Internet databases to reveal currently available evidence based data on advantages and disadvantages of using mesh in gynecological surgery.

## Results

Four randomized controlled studies comparing traditional colporrhaphy with vaginal repair using mesh augmentation had conflicting results. An unblinded, prospective, randomized controlled trial by M. Carey et al. investigated whether mesh augmentation during vaginal repair would reduce the rate of recurrent prolapse at 12 months compared with traditional colporrhaphy shown that surgery does not result in significantly less recurrent prolapse than traditional colporrhaphy [1].

There is no widely clinically adopted classification of POP. The most recent and widely used

in research is pelvic organ prolapse quantification system (POP-Q) [2]. Although this system exists for a pretty long time it is not popular outside research institutions even with the frequent popularization efforts [3; 4]. This fact also complicates any data meta-analysis a lot.

Most of popular surgical POP repair techniques could be performed via abdominal, laparoscopic and transvaginal approach. Only partial data on approach comparison is currently available.

Laparoscopic sacrocolpopexy (LSCP) is currently considered to be safest one in terms of complication rate, but it is still associated with complications. This operation is being performed only for slightly more the ten years and follow-up period in all papers on it is rather small to consider it the best choice. Even LSCP have many variations depending on surgeon preferences and patient related factors and some of them could affect the result of operation greatly [8].

Food and drug administration (FDA) of United States of America in 2008 and then in 2010 released two notices regarding mesh-related complications in gynecological practice [5]. In this notice it reports about 2874 cases of complications after placement of meshes for treatment of POP and SUI. Among them 1503 were related to POP and 1371 to SUI. After analyzing available data FDA experts summarize that "serious adverse events are NOT rare, contrary to what was stated in the 2008 PHN, and transvaginally placed mesh in POP repair does NOT conclusively improve clinical outcomes over traditional non-mesh repair" [5]. Currently it is the most known recommendation regarding mesh surgery in urogynecology.

The American Urological Association (AUA) strongly agrees with the FDA that a thorough informed consent should be conducted prior to the use of mesh products for pelvic organ pro-

lapse. The AUA also agrees with the FDA statement that surgeons who wish to utilize mesh techniques for pelvic organ prolapse should:

- undergo rigorous training in the principles of pelvic anatomy and pelvic surgery;
- be properly trained in specific mesh implantation techniques;
- be able to recognize and manage complications associated with vaginal mesh [9].

Existing meta-analyses of research data do not answer the question what technique type is better: with or without mesh. Most of them agree on the following points:

- mesh decreases recurrence rate;
- mesh is associated with more serious complications;
- there is not enough long-term research data on meshes.

## Discussion

Mesh surgery is currently still one of recently emerged techniques and time should pass to confidently determine its place in gynecological surgery. If the worst complication after POP repair without meshes after patient was discharged from the hospital was POP recurrence, with meshes we have wide spectrum of complications. Mesh-associated complications are often unique and require very skilled surgeon to handle them. Sometimes treatment of such complications is even more complex than initial surgery that made them possible.

Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence coexist in 15 to 80 per cent of women with pelvic floor dysfunction [5; 6]. While these conditions are often concurrent, one may be mild or asymptomatic. Also, pelvic floor surgery may expose previously asymptomatic conditions; specifically, in previously continent women with pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence may develop or worsen after prolapse repair [6; 7]. Deciding whether to perform a



combined surgical procedure to treat both prolapse and stress urinary incontinence versus a single procedure that address only one condition requires balancing the risk of incomplete treatment versus exposing the patient to unnecessary surgery [6].

To make things look even more complicated surgeons that specialize in different fields of medicine started to treat POP and stress urinary incontinence: gynecologists, urologists, colorectal surgeons and sometimes even general surgeons. New techniques continue to emerge every year. Every clinic invents something new. No standards or widely accepted technique classification currently exists. There are only list of typical techniques that are combined in different manners.

Every surgery is unique, every patient with POP require individually chosen combination of treatment methods. It is very hard to compare POP cases: dozens of techniques in hundreds of combinations result in thousands of patient groups. If you add surgeon, clinic and patient factors, this will give possibly unrepeatable combination of factors for each patient. This is why results of different research groups differ so much.

Mesh complications are strongly associated with decreased patient quality of life, thus have many legal issues. In United States of America a special service assisting patients with mesh complications was organized to regain their money they spent for this expensive surgery [10].

### Conclusion

Currently there is no final decision concerning place of mesh in gynecological surgery. Like any surgical technique it has specific advantages and drawbacks. More realistic indications for adoption of this kind of techniques are only being formed. Only future will reveal the real value of application of meshes in urogynecological surgery.

### REFERENCES

1. *Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial* / M. Carey, P. Higgs, J. Goh [et al.] // *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2009. – Vol. 10 (116). – P. 1380–1386.
2. *The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction* / R. C. Bump, A. Mattiasson, K. Bø [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1996. – Vol. 1 (175). – P. 10–17.
3. *Teaching the pelvic organ prolapse quantitation system* / A. Steele, P. Mallipeddi, J. Welgoss [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – N 6, Pt. 1 (179). – P. 1454–1458.
4. *A novel approach to teaching the pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) exam* / B. A. Parnell, G. C. Dunivan, E. J. Geller, A. Connolly // *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. – 2011. – Vol. 3 (22). – P. 367–370.
5. *Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse* // *Food and drug administration*. – 2011, July. – Vol. 13. – P. 15.
6. *Nager C. W. Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence in women* [Electronic source] / C. W. Nager, J. Tan-Kim. – 2012. – Mode of access : [http://www.uptodate.com/contents/pelvic-organ-prolapse-and-stress-urinary-incontinence-in-women-combined-surgical-treatment?source=search\\_result&search=pelvic+organ+prolapse&selectedTitle=7~55](http://www.uptodate.com/contents/pelvic-organ-prolapse-and-stress-urinary-incontinence-in-women-combined-surgical-treatment?source=search_result&search=pelvic+organ+prolapse&selectedTitle=7~55).
7. *Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence* / L. Brubaker, G. W. Cundiff, P. Fine [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2006. – Vol. 15 (354). – P. 1557–1566.
8. *Effect of operative technique on mesh exposure in laparoscopic sacrocolpopexy* / W. Warner, S. Vora, E. Hurtado [et al.] // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 113–117.
9. *AUA Position Statement on the Use of Vaginal Mesh for the Repair of Pelvic Organ Prolapse* [Electronic source]. – 2011. – Mode of access : <http://www.auanet.org/content/aua-policies/position-statements/pelvic-organ-prolapse.cfm>.
10. *Vaginal Mesh Helpline, Seeking Women With Mesh Symptoms For legal Action* [Electronic source]. – 2012. – Mode of access : <http://vaginal-meshhelpline.com/vaginal-mesh-helpline-seeking-women-with-mesh-symptoms-for-legal-action>.

### REFERENCES

1. Carey M., Higgs P., Goh J., Lim J., Leong A., Krause H., Cornish A.

Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 2009; 10(116): 1380-1386.

2. Bump R.C., Mattiasson A., Bø K., Brubaker L.P., DeLancey J.O., Klarskov P., Shull B.L., Smith A.R. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; 1(175): 10-17.

3. Steele A., Mallipeddi P., Welgoss J., Soled S., Kohli N., Karram M. Teaching the pelvic organ prolapse quantitation system. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 6 Pt. 1(179): 1454-1458.

4. Parnell B.A., Dunivan G.C., Geller E.J., Connolly A. A novel approach to teaching the pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) exam. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction* 2011; 3(22): 367-370.

5. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse. *Food and drug administration* 2011 July, 13: 15.

6. Nager C.W., Tan-Kim J. Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence in women [Online]. 2012. URL: [http://www.uptodate.com/contents/pelvic-organ-prolapse-and-stress-urinary-incontinence-in-women-combined-surgical-treatment?source=search\\_result&search=pelvic+organ+prolapse&selectedTitle=7~55](http://www.uptodate.com/contents/pelvic-organ-prolapse-and-stress-urinary-incontinence-in-women-combined-surgical-treatment?source=search_result&search=pelvic+organ+prolapse&selectedTitle=7~55) (accessed: 16.07.2012).

7. Brubaker L., Cundiff G.W., Fine P., Nygaard I., Richter H.E., Visco A.G., Zyczynski H., Brown M.B., Weber A.M. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *The New England journal of medicine* 2006; 15(354): 1557-1566.

8. Warner W., Vora S., Hurtado E., Welgoss J., Horbach N., von Pechmann W. Effect of operative technique on mesh exposure in laparoscopic sacrocolpopexy. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18(2): 113-117.

9. AUA Position Statement on the Use of Vaginal Mesh for the Repair of Pelvic Organ Prolapse [Online]. 2011. URL: <http://www.auanet.org/content/aua-policies/position-statements/pelvic-organ-prolapse.cfm> (accessed: 01.07.2012).

10. Vaginal Mesh Helpline, Seeking Women With Mesh Symptoms For legal Action [Online]. 2012. URL: <http://vaginalmeshhelpline.com/vaginal-mesh-helpline-seeking-women-with-mesh-symptoms-for-legal-action> (accessed: 01.07.2012).

Submitted 18.07.2012



V. V. Grubnik, A. V. Malynovsky

# LAPAROSCOPIC REPAIR OF HIATAL HERNIAS AND NISSEN FUNDOPLICATION: ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS, NEW CLASSIFICATION AND FUTURE TRENDS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 616.34-007.43-031:611.26-089.844

В. В. Грубник, А. В. Малиновский

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИКА ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ И ФУНДОПЛИКАЦИЯ ПО НИССЕНУ: АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проанализированы результаты 787 операций (с фундопликацией только по Ниссену). Пациентов разделили на три группы в зависимости от HSA по Granderath (2007): I группа — 343 пациента с HSA < 10 см<sup>2</sup> (малые грыжи), которым выполнялась крурорафия; II группа — 358 пациентов с HSA 10–20 см<sup>2</sup> (большие грыжи), которым выполнялась крурорафия (подгруппа А) или пластика сеткой (подгруппа Б). В последней подгруппе выполнялась on-lay фиксация полипропиленовой сетки Prolene либо оригинальная методика sub-lay пластики облегченной сеткой UltraPro, которая частично рассасывается; III группа — 86 пациентов с HSA > 20 см<sup>2</sup> (гигантские грыжи), которым выполнялась пластика сеткой. Как и во II группе, они были разделены на 2 подгруппы на основе метода пластики.

Авторы советуют рутинно вымерять HSA и использовать новую классификацию. Оптимальным методом пластики малых грыж является крурорафия. При больших грыжах оригинальная методика sub-lay пластики облегченной сеткой, которая частично рассасывается, представляется наилучшей. Для гигантских грыж оригинальная методика дает результаты, соответствующие литературе, хотя эти результаты нуждаются в улучшении.

**Ключевые слова:** грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, сетчатый трансплантат, площадь поверхности пищеводного отверстия диафрагмы.

UDC 616.34-007.43-031:611.26-089.844

V. V. Grubnik, A. V. Malynovsky

## LAPAROSCOPIC REPAIR OF HIATAL HERNIAS AND NISSEN FUNDOPLICATION: ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS, NEW CLASSIFICATION AND FUTURE TRENDS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** The choice of method of hiatal hernia repair is still controversial. Recurrences after repair of large and giant hiatal hernia reach 42%. Mesh repair may decrease failure rate but bears risk of oesophageal complications. Thus, development of optimal methods of hiatal closure for prevention of repair-related recurrences and dysphagia is a very actual question.

**Aim** of the study was to analyse long-term results (i. e. anatomical recurrences and repair-related dysphagia) of different types of laparoscopic hiatal repair depending on hiatal surface area (HSA).

**Methods.** Results from 787 procedures were analysed (fundoplication — Nissen only). Patients were divided into 3 groups according to HSA measured as described by Granderath et al. (2007). I group — 343 patients with HSA < 10 cm<sup>2</sup> (*small hernias*) whom primary crural repair was performed. II group — 358 patients with HSA 10–20 cm<sup>2</sup> (*large hernias*) whom primary crural repair (subgroup A) or mesh repair (Subgroup B) was performed. Among the latter subgroup, on-lay fixation of polypropylene mesh Prolene™ or the original technique of sub-lay repair by lightweight partially absorbable mesh UltraPro™ was used. III group — 86 patients with HSA > 20 cm<sup>2</sup> (*giant hernias*) whom mesh repair was performed. Similarly to II group, they were divided into 2 subgroups based on method of repair.

**Results.** In I group there were 3.5% recurrence and 1.9% dysphagia rates. In II group there were 7.1% recurrence and 6.5% dysphagia rates. In II group subgroup A there were 11.9% recurrence and 2.2% dysphagia rates. In II group subgroup B there were 5.2% recurrence and 8.2% dysphagia rates. Comparing recurrence rates I group vs II group subgroup A, we obtained statistically significant difference in favor of I group. Comparing recurrence rates of II group subgroup A vs subgroup B, we obtained difference in favor of subgroup B. Original method of sub-lay lightweight partially absorbable mesh repair provides similar dysphagia rate as primary repair. In III group there were 19% recurrence and 8.8% dysphagia rates. Comparisons between subgroups of III group provided similar results as for II group.

**Conclusions.** 1. We advice to routinely measure HSA and use relative classification. 2. Optimal repair for small hernias is primary suturing. 3. For large hernias, original technique of sub-lay lightweight partially absorbable mesh repair seems to be the best. 4. For giant hernias original technique provides results corresponding to the literature, although these results require improvement.

**Key words:** hiatal hernia, mesh repair, hiatal surface area.



## Background

Surgical procedure of choice for treatment of hiatal hernias and gastro-oesophageal reflux disease (GERD) is laparoscopic hiatal repair and fundoplication. Methods of laparoscopic repair of large and giant hiatal hernias are the most actual questions in gastrointestinal minimally invasive surgery. The literature demonstrates high rates of anatomical failures of hiatal repair and recurrences of GERD following laparoscopic procedures, particularly after primary crural repair, reaching 42% [5; 8; 18; 20]. Different methods of mesh repair were introduced and several trials showed their benefits [1; 7; 8; 10; 17]. However, necessity and method of prosthetic repair remain questionable as mesh repair may result in long-term functional dysphagia, oesophageal strictures and erosions [6; 8; 9; 20]. In addition, within most of the literature, there is no strong criterion to classify hiatal hernias, although universal classification is necessary as recurrence rate is strongly dependent on hernia size, and, therefore, chosen method of repair must be tailored to each type of hernia.

**The aims** of this observational study are following: (1) to analyse long-term results (i. e. anatomical recurrences and repair-related dysphagia) of different methods of laparoscopic repairs of hiatal hernias, (2) to ground new classification of hiatal hernias based on hiatal surface

area (HSA), (3) to issue most optimal method of repair for each type of hiatal hernia.

## Methods

From 1994 to 2011, 1780 laparoscopic procedures for hiatal hernias and GERD were performed at the department of minimally-invasive digestive surgery of large academic hospital by a single team of surgeons. For statistical accuracy, the following patients were excluded from the analysis: 1) 300 patients operated from 1994 to 2000 (learning curve); 2) 69 patients with advanced oesophageal motility disorders; 3) 29 patients with severe comorbidities (ASA III and IV) and more than 75 years old; 4) 315 patients with non-Nissen funduplications: Toupet (255), Rosetti (25), Dor (35); 5) patients with GERD only, i. e. not associated with hiatal hernia (99), or associated with initial type I hernia (109). Thus, results from 787 procedures were analyzed. Of them 463 patients had type I hiatal hernia, 48 patients — type II, 264 — type III, and 12 patients — type IV hiatal hernia.

Further, these patients were divided into 3 groups (Table 1) according to HSA measured as described by F. A. Granderath et al. (2007) [11]. According to new classification, I group consisted of 343 patients with HSA < 10 cm<sup>2</sup> (*small* hernias) whom primary crural repair was performed. II group consisted of 358 patients with HSA 10–20 cm<sup>2</sup> (*large* hernias) whom primary

crural repair (Subgroup A, 103 patients) or combination of primary and mesh repair (Subgroup B, 255 patients) was performed. Among the latter subgroup, on-lay fixation of polypropylene mesh Prolene™ was used (97 patients) or the original technique of sub-lay repair by lightweight partially absorbable mesh Ultrapro™ was used (158 patients). III group consisted of 86 patients with HSA > 20 cm<sup>2</sup> (*giant* hernias) whom a combination of primary and mesh repair was performed. Similarly, they were divided into 2 subgroups: 32 patients with on-lay polypropylene mesh repair, and 54 patients with sub-lay lightweight mesh repair.

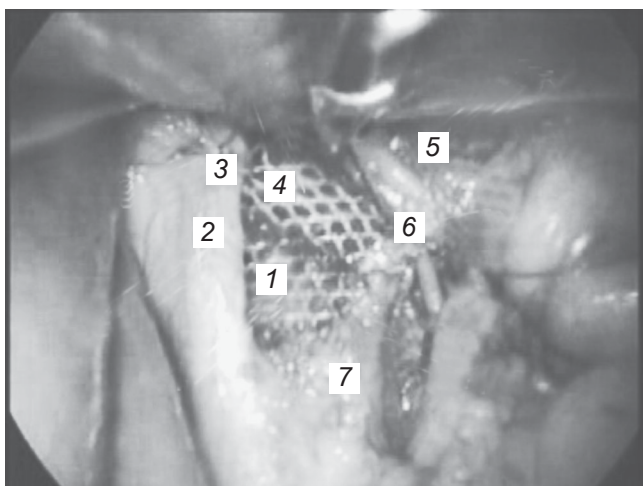
The original “sandwich” technique of sub-lay repair was widely published in the literature and presented at EAES and SAGES meetings [12–14]. First, the triangular patch of lightweight partially absorbable mesh Ultrapro™ is sutured to the crura with 3 stiches as done in tension-free hiatal repair (Fig. 1), then, the crura are approximated with 2 or 3 additional sutures to cover the mesh precluding its contact with the esophagus (Fig. 2). Repair by partially absorbable lightweight meshes is promising technique and may become an optimal because it can minimize both recurrences and oesophageal complications. Some recent studies showed feasibility of this method of repair. For example, F. W. J. Hazebroek et al. (2008) reported good functional, endoscopic, and radiological out-

Table 1

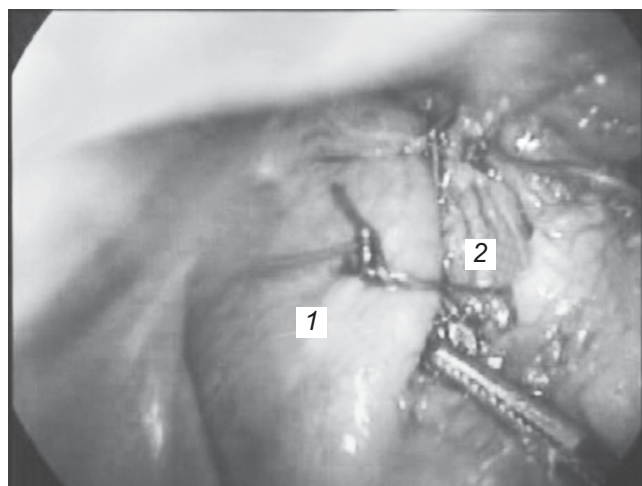
### Long-term Results, abs. (%)

Groups according to new classification / subgroups	n	Recurrences	Dysphagia
Group I: Small hernias: HSA < 10 cm <sup>2</sup> — Primary repair	314	11 (3.5)	6 (1.9)
Group II: Large hernias: HSA 10–20 cm <sup>2</sup> — Primary and mesh repair	323	23 (7.1)	21 (6.5)
Subgroup A: Primary repair	92	11 (11.9)	2 (2.2)
Subgroup B: Mesh repair	231	12 (5.2)	19 (8.2)
On-lay polypropylene	89	5 (5.6)	16 (17.9)
Sub-lay lightweight partially absorbable	142	7 (4.9)	3 (2.1)
Group III: Giant hernias: HSA > 20 cm <sup>2</sup> — Mesh repair	79	15 (19)	7 (8.8)
Subgroup A: On-lay polypropylene	29	5 (17.2)	6 (20.7)
Subgroup B: Sub-lay lightweight partially absorbable	50	10 (20)	1 (2)





*Fig. 1.* Internal layer of hiatal repair using original technique: 1 — hiatal opening; 2 — right crus; 3 — suture fixing mesh to right crus; 4 — lightweight partially absorbable mesh Ultrapro™; 5 — oesophagus; 6 — suture fixing mesh to left crus; 7 — left crus



*Fig. 2.* External layer of hiatal repair using original technique: 1 — right crus, 2 — left crus approximated to right covering mesh

comes in terms of esophageal complications after on-lay placement of titanium-coated lightweight polypropylene mesh (non-randomized prospective study) [15].

Subjective methods included analysis of symptoms of hiatal hernias and GERD. To reveal recurrence or mesh-related oesophageal complications, objective evaluation included upper gastrointestinal series, endoscopic examination, and 24 h pH testing.

Statistical analysis was performed using variety of parametrical and non-parametrical criteria with StatSoft STATISTICA 10.0 software. There were no statistically significant differences between groups and subgroups in demographic data and data of preoperative subjective and objective evaluation. Analysis of rates of recurrences and repair-related long-term dysphagia which this study is focused on, was performed using chi-square test.

## Results

Intraoperative and postoperative complications that did not exceed median literature rates (1.3% postoperative complications) were not primary focuses of this study. We also did not focus the study on operative time,

hospital stay, ect. which correspond to the published results [5]. Long-term results were studied in 716 patients (90.9%) with in mean follow-up of 32 months (range, 10–60). Radiological surveillance was used for every of these patients.

In I group, the recurrence rate was 3.5% (11 patients), and dysphagia rate was 1.9% (6 patients). In II group, 23 patients (7.1%) had recurrences, and 21 patients (6.5%) had dysphagia. Comparing recurrence rates between I group and subgroup A of II group, we obtained statistically significant difference in favor of I group: 11 patients (3.5%) versus 11 patients (11.9%) ( $p=0.0016$ ). Then, there was statistically significant difference between subgroups of II group both in recurrence and dysphagia rates: 11 (11.9%) versus 12 (5.2%) ( $p=0.0212$ ) for recurrence in favor of mesh repair, and 2 (2.2%) versus 19 (8.2%) ( $p=0.0446$ ) for dysphagia in favor of primary repair. After comparing two alternative methods of mesh repair within subgroup B, we obtained similar results in terms of recurrences: 5 (5.6%) versus 7 (4.9%) ( $p=0.8185$ ). Better results were obtained for dysphagia in favor of original sub-layer lightweight mesh repair: 16 (17.9%) versus 3 (2.1%)

( $p=0.0001$ ). In III group, the rate of recurrences reached 19%. Comparing results of mesh repair between III group and subgroup B, we obtained statistically significant difference in recurrences in favor of large hernias: 15 patients (19%) versus 12 patients (5.2%) ( $p=0.0002$ ). No difference in terms of dysphagia rates were detected among these groups: 7 (8.98%) versus 19 (8.2%) ( $p=0.2046$ ). Similarly to the II group, comparing results of two alternative techniques of mesh repair of giant hernias, we revealed no difference between them in recurrence rate: 10 (20.0%) versus 5 (17.2%) ( $p=0.7632$ ). Instead, we obtained better results in favor of original sub-layer lightweight mesh repair in dysphagia rate: 6 (20.7%) versus 1 (2.0%) ( $p=0.0048$ ).

## Discussion

The long-term results showed that general rate of successful laparoscopic procedures for GERD and small sliding hiatal hernias performed in experienced centers is ranging from 80 to 90% [2; 4; 19]. Primary repair is mainly used for closure of hiatal defect, and anatomical recurrences are not of a great concern for these patients. The most actual question discussed in the last decade was technique of



fundoplication as failures occurred mostly due to wrap dehiscence or fundoplication-associated dysphagia. Recently, two large meta-analyses, published in 2010, produced an important issue which, as we believe, finished the longstanding controversy of Nissen and Toupet supporters: Toupet wrap is not inferior to Nissen in terms of reflux control, but dysphagia is more frequent after Nissen wrap in patients with esophageal motility disorders [2; 19].

Contrarily, the rate of recurrences following laparoscopic repair of large and giant mixed or paraoesophageal hernias is twofold or threefold higher. Recent meta-analysis showed that the mean rate of anatomical recurrence following repair of paraoesophageal hernias is 25% reaching 42% in some centers [18]. Several review articles showed similar results: W. A. Draaisma et al. described mean rate of recurrence of 7% (range, 0–42%), J. M. Johnson et al. demonstrated mean recurrence rate for patients who underwent primary repair of 10.7% (range, 0–26%) [5; 16]. This, repair of large and giant hiatal hernias is still a great challenge of laparoscopic upper gastrointestinal surgery. According to the literature and our own experience, the most common variants of failures following laparoscopic procedures for this disorder are: hernia recurrence with migration of fundoplication wrap into the posterior mediastinum (anatomical recurrence), weakness or rupture of fundoplication wrap (functional recurrence), a combination of two, and prolonged dysphagia associated with hiatal closure [5; 8; 9; 20].

As the most concerning problem is anatomical recurrence, a conception of prosthetic repair was applied for hiatal closure using different types of meshes. This significantly decreased recurrence rate as demonstrated by several recent studies. C. T. Frantzides et al. prospectively

compared primary repair with on-lay PTFE repair and obtained statistically significant decrease of recurrence rate in favor of mesh arm: 0% versus 22% [7]. Then, F. A. Granderath et al. compared primary suturing and on-lay polypropylene mesh repair in prospective randomized trial; the rate of recurrence was statistically significantly lower in the mesh arm: 8% versus 26% [10]. A review of Johnson et al. demonstrated decrease of mean recurrence rate in the mesh group compared to primary repair group: 10.7% versus 1.9% [16]. Other reviews reported the similar results [5; 8; 20]. But, the definition of a recurrence is an uncertain aspect of some studies analyzed in available reviews. From one hand, many of them did not report routine usage of radiological surveillance [5]. Hence, the recurrence rate was significantly higher in articles with barium esophagograms performed in more than 75% of patients in long-term follow-up [5]. From the other hand, a part of patients with complete or near-complete rupture of hiatal repair and migration of proximal stomach into the mediastinum does not experience any pain or reflux symptoms [1; 5]. If they has no reflux-esophagitis and 24 hour pH study remains normal, such recurrence should form a separate type of recurrence, the *asymptomatic true recurrence*, as most of these patients may not require reoperation. It is different from a combination of hernia recurrence and recurrence of GERD, or recurrence producing pain or dysphagia, the *symptomatic true recurrence*, which often requires redo surgery. Finally, opposite to true recurrences described above, the presence of a small sliding asymptomatic hernia or a small paraoesophageal herniation may be found at radiological follow-up. Patients with giant hiatal hernias have a large esophageal hiatus and, consequently, it is not surprising to find such “recur-

rence” postoperatively. Such recurrent herniations, perhaps, should be named as *false recurrences* if they are really asymptomatic and do not enlarge for a long time. For example, J. J. Andujar et al. reported 20% of recurrent small sliding asymptomatic hernias, nor of them required reoperation [1]. Thus, the unified definitions of types of recurrences are necessary to make final conclusions regarding effectiveness of repair of large and giant hiatal hernias. For accuracy of this study, we summarized all types of recurrences listed above as it clearly reproduces results of compared methods. Similarly, for the correctness of the analysis, we summarized all dysphagia variants, i. e. long-term functional dysphagia (without radiologically confirmed esophageal stenosis), mesh-related oesophageal strictures, and tight fundoplication. The latter did not influence the results focused on repair-related complications as every patient has typical floppy Nissen fundoplication. In fact, it is difficult to differentiate between hiatal repair-related dysphagia and fundoplication-related dysphagia based on radiological or endoscopic studies, and final determination of the distinct mechanism is made at reoperation. We had no mesh erosions in our patients.

Although mesh repair may decrease recurrence rate it may produce oesophageal complications which are not characteristic for primary suturing: prolonged dysphagia, oesophageal strictures, and mesh erosions. According to most of the literature, mesh-related dysphagia rate does not exceed 10% in the long-term follow-up. As an example, in prospective randomized trial of F. A. Granderath et al. the dysphagia rate was significantly higher in the mesh arm compared to primary repair arm: 35.3% versus 19.8% [10]. However, 1 year after surgery, comparison of the two groups no longer showed a difference in the



extent of dysphagia: 4.9% versus 4.4% [9]. A SAGES trial reported by C. T. Frantzides et al. showed that polypropylene or PTFE meshes are characterized by higher incidence of oesophageal complications although they demonstrated relatively lower recurrence rates [6]. Interestingly, that composite, i. e. partially absorbable meshes, occupied middle position in terms of recurrence and complications rates in this study [6]. Fortunately, severe mesh strictures and mesh erosions are not frequent although some authors reported fatal complications [8; 20]. Therefore, to remove the risk of mesh-related oesophageal complications of polypropylene or PTFE meshes, biological prostheses were introduced for hiatal repair. A prospective randomized study by B. K. Oeschlager et al. demonstrated insignificant difference in recurrence rates in prosthesis arm compared to primary repair arm, but no cases of mesh-related complications were observed in prosthesis arm [17]. Similar data regarding biological prostheses were retrieved in the study of C. T. Frantzides et al. [6]. Data from another literature and international congresses suggest that biological devices cannot be widely used in the setting of large or giant hiatal hernias due to high rate of recurrences and their high price. In summary, data from numerous publications made the conclusions that large and giant hiatal hernias do require mesh repair but search for the optimal prosthesis and fashion of its fixation is ongoing.

To our own opinion, as mesh repair bears risk of oesophageal complications, we must have distinct indications for its usage. The main criterion for mesh repair is large size of hernia defect as supposed by many authors. One of the first who concluded that the threshold diameter between small hiatal hernias and large ones is 5 cm, was J. K. Champion et al. (1998) [3]. He obtained more recurrences in the

latter group, and most of esophageal surgeons started to use mesh when diameter of the defect exceeded 5 cm. A SAGES survey performed by S. T. Frantzides et al. confirmed this tactics as 45% of responders use size of hiatus as the main criterion for mesh usage, and approximately 50% of them use mesh when diameter of hiatus exceeds 5 cm [6]. The measurement of HSA was first described by F. A. Granderath et al. and it is more sensitive measure than circumferential diameter of hiatal hernia defect [11]. These authors tailored the method of repair to the HSA and proved that the larger is HSA the greater is recurrence rate thus the stronger is indication for usage of mesh [11]. The formula for calculation of HSA is:

$$\text{HSA} = \arcsin(s/2r) \cdot r^2,$$

where  $s$  is transversal dimension of hiatus, and  $r$  is vertical dimension [3].

Our large experience with laparoscopic repair using variety of methods also brought us to strongly supported conclusion that the rate of recurrence is seriously dependent on diameter of hiatus. Therefore we created new classification of hiatal hernias based on HSA. To our belief, this classification could unify approaches not only between practitioners, but also between scientists within further papers. Of course, future prospective randomized trials focused on dependence of recurrences on method of repair with HSA stratification may offer another figures of HAS to classify hiatal hernias. But current classification is strongly supported by results obtained in this study and could be widely recommended. Moreover, even studies of grade 1 evidence did not primarily focused on results depending on hiatal size. For example, although C. T. Frantzides et al. showed decrease of recurrence rate in PTFE mesh arm compared to primary repair, the study includ-

ed only patients with diameter of defect of 8 cm and greater, thus it is unknown whether mesh should be used for hernias with smaller diameter of hernia defect, for example, between 5 and 8 cm [7].

Returning to our outcomes, the results obtained in I group, both recurrences and dysphagia rates (see table 1), were satisfactory and corresponded to literature data [4; 11]. The possibility to improve these results is incredible, and mesh repair for such small hernias seems to be unreasonable. In II group, overall recurrence rate was 7.1% which is natural for large hernias as we discussed above. In this group 6.5% of patients had dysphagia which is also normal for mesh repair as debated before. Comparing recurrence rates between I group and subgroup A of II group, we obtained statistically significant difference in favor of I group. This produces an important practical and scientific issue: the recurrence rate using primary repair dramatically rises in hernias with HSA 10–20 cm<sup>2</sup>, thus confirming correctness of differentiation of hiatal hernias into small and large based on HSA. Subsequently, small hernias should be repaired using primary suturing, and large hernias should be probably repaired using mesh. Then, there was statistically significant difference between subgroups of II group both in recurrence rate in favor of mesh repair, and in dysphagia rates in favor of primary repair. The first one reconfirms the necessity of mesh repair for large hernias, the second one demonstrates the need for searching for an optimal mesh and fashion of its fixation to prevent oesophageal complications. After comparing two alternative methods of mesh repair within subgroup B, we obtained similar results in terms of recurrences, and better results in favor of original sub-layer lightweight mesh repair. We have widely published and reported these results pre-



viously, and now we continue to consider our original technique to be optimal repair of large hiatal hernias [12–14]. A final conclusion that sub-layer lightweight mesh repair decreases recurrence rates of such hernias and does not increase dysphagia rate can be made only after completion of prospective randomized trial which was recently started by us.

In III group, the rate of recurrences reached 19%, which is characteristic for giant hernias according to the literature as discussed before, and, surely, requires further improvement. Comparing results of mesh repair between III group and sub-group B of II group we obtained statistically significant difference in recurrences in favor of large hernias, and no difference in repair-related dysphagia rates. Likewise II group, these results support correctness of division hiatal hernias into large and giant ones according to HSA as the recurrence rate rapidly increases when HSA exceeds 20 cm<sup>2</sup>. Therefore, mesh repair is certainly indicated for giant hernias but current techniques strongly require further improvement to decrease recurrence rates. To date, the main course here is creation of new meshes that will appropriately maintain the structures of hiatus from one hand, and be more safe in means of oesophageal complications from the other hand. Unfortunately any existing mesh does not meet both criteria, and search for some new technical decisions is ongoing. We also should consider that the problem of recurrence is not only depend on largeness and weakness of the hiatus structures. The oesophageal shortening is also a considerable factor of recurrence as supposed by many authors [5]. To elongate abdominal part of esophagus, some of them suggest Collis gastroplasty, another advocate advanced mediastinal perioesophageal dissection [5]. No reliable retrospective

comparative or prospective randomized trials were performed to support any issue. Thus, this aspect of surgical treatment of giant hernias needs future development. Similarly to the II group, comparing results of two alternative techniques of mesh repair of giant hernias, we revealed no difference between them in recurrence rate, and obtained better results in favor of original sub-layer lightweight mesh repair in dysphagia rate. This confirms again that our technique is safe for prevention of oesophageal complications and merits wide usage.

### Conclusions

1. Based on obtained differences between groups in recurrence rates depending on HSA we advice to routinely measure HSA and use relative classification.
2. Optimal repair for small hiatal hernias (HSA < 10 cm<sup>2</sup>) is primary suturing.
3. For large hiatal hernias (HSA 10–20 cm<sup>2</sup>), original technique of sub-layer lightweight partially absorbable mesh repair seems to be the most optimal.
4. For giant hiatal hernias (HSA > 20 cm<sup>2</sup>), original technique of sub-layer lightweight partially absorbable mesh repair provides results corresponding to the literature data, although these results require further improvement by creation of new meshes and techniques.

### REFERENCES

1. *Laparoscopic* repair of large paraesophageal hernia is associated with a low incidence of recurrence and reoperation / J. J. Andujar, P. K. Pappasavas, T. Birdas [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2004. – Vol. 18. – P. 444–447.
2. *Systematic* review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) and Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease / J. A. Broeders, F. A. Mauritz, A. U. Ahmed [et al.] // *British journal of surgery*. – 2010. – Vol. 16. – P. 12–20.
3. *Champion J. K.* Hiatal size and risk of recurrence after laparoscopic

fundoplication : abstract / J. K. Champion, J. B. McKernan // *Surgical endoscopy*. – 1998. – Vol. 12. – P. 565–570.

4. *Clinical* results of laparoscopic fundoplication at ten years surgery / B. Dallemagne, J. Weerts, S. Markiewicz [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2006. – Vol. 20. – P. 159–165.

5. *Controversies* in paraesophageal hernia repair. A review of literature / W. A. Draaisma, H. G. Gooszen, E. Tournioj, J. A. Broeders // *Surgical endoscopy*. – 2005. – Vol. 19. – P. 1300–1308.

6. *Hiatal* hernia repair with mesh: a survey of SAGES members / C. T. Frantzides, M. A. Carlson, S. Loizides [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1017–1024.

7. *A prospective, randomized* trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia / C. T. Frantzides, A. K. Madan, M. A. Carlson, G. P. Stavropoulos // *Archives of surgery*. – 2002. – Vol. 137. – P. 649–652.

8. *Prosthetic* closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery / F. A. Granderath, M. A. Carlson, J. K. Champion [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2006. – Vol. 20. – P. 367–379.

9. *Dysphagia* after laparoscopic antireflux surgery: a problem of hiatal closure more than a problem of the wrap / F. A. Granderath, U. M. Schweiger, T. Kamolz [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2005. – Vol. 19. – P. 1439–1446.

10. *Laparoscopic* Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study / F. A. Granderath, U. M. Schweiger, T. Kamolz [et al.] // *Archives of surgery*. – 2005. – Vol. 140. – P. 40–48.

11. *Granderath F. A.* Laparoscopic antireflux surgery: Tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area / F. A. Granderath, U. M. Schweiger, R. Pointner // *Surgical endoscopy*. – 2007. – Vol. 21. – P. 542–548

12. *Grubnik V. V.* Actual questions of laparoscopic hiatal hernia repair: own experience and literature review / V. V. Grubnik, A. V. Malynovskyy // *Ukrainian journal of surgery*. – 2011. – Vol. 5 (14). – P. 95–99.

13. *Effectiveness* of different types of mesh for laparoscopic repair of large hiatal hernias : Abstracts of 18th International Congress of European Association for Endoscopic Surgery / V. V. Grubnik, A. V. Malynovskyy, O. V.



Grubnik, V. V. Ilyashenko // *Surgical endoscopy*. – 2011. – Vol. 25. – P. S41.

14. Grubnik V. V. Comparative study of different types of mesh for laparoscopic repair of large hiatal hernias : abstracts of 2011 scientific session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons / V. V. Grubnik, A. V. Malynovskyy, V. V. Ilyashenko // *Surgical endoscopy*. – 2011. – Vol. 25. – P. S315.

15. Evaluation of lightweight titanium-coated polypropylene mesh (TiMesh) for laparoscopic repair of large hiatal hernias / E. J. Hazebroek, A. Ng, D. H. Yong [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2008. – Vol. 22. – P. 2428–2432.

16. Laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernias and funduplications. A critical analysis of available literature / J. M. Johnson, A. M. Carbonell, B. J. Carmody [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2006. – Vol. 20. – P. 362–366.

17. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial / B. K. Oelschlager, C. A. Pellegrini, J. G. Hunter [et al.] // *Journal of American college of surgeons*. – 2011. – Vol. 213 (4). – P. 461–468.

18. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia / M. A. Rathore, S. I. Andrabi, M. I. Bhatti [et al.] // *Journal of society of laparoendoscopic surgeons*. – 2007. – Vol. 11 (4). – P. 456–460.

19. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet funduplications for gastroesophageal reflux disease / C.-X. Shan, W. Zhang, X.-M. Zheng [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – P. 3063–3071.

20. Mesh in the hiatus: a controversial issue / E. M. Targarona, G. Bendahan, C. Balague [et al.] // *Archives of surgery*. – 2004. – Vol. 139. – P. 1286–1296.

## REFERENCES

1. Andujar J.J., Papasavas P.K., Birdas T., Robke J. et al. Laparoscopic repair of large paraesophageal hernia is associated with a low incidence of recurrence and reoperation. *Surgical endoscopy* 2004; 18: 444-447.

2. Broeders J.A., Mauritz F.A., Ahmed A.U. et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) and Toupet (posterior partial) fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *British journal of surgery* 2010; 16: 12-20.

3. Champion J.K., McKernan J.B. Hiatal size and risk of recurrence after laparoscopic fundoplication [abstract]. *Surgical endoscopy* 1998; 12: 565-570.

4. Dallemagne B., Weerts J., Markiewicz S. et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years surgery. *Surgical endoscopy* 2006; 20: 159-165.

5. Draaisma W.A., Gooszen H.G., Tournioij E., Broeders J.A. Controversies in paraesophageal hernia repair. A review of literature. *Surgical endoscopy* 2005; 19: 1300-1308.

6. Frantzides C.T., Carlson M.A., Loizides S. et al. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy* 2010; 24: 1017-24.

7. Frantzides C.T., Madan A.K., Carlson M.A., Stavropoulos G.P. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Archives of surgery* 2002; 137: 649-652.

8. Granderath F.A., Carlson M.A., Champion J.K., Szold A., Basso N., Pointner R., Frantzides C.T. Prosthetic closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery. *Surgical endoscopy* 2006; 20: 367–379.

9. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. et al. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery: a problem of hiatal closure more than a problem of the wrap. *Surgical endoscopy* 2005; 19: 1439-1446.

10. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Archives of surgery* 2005; 140: 40-48.

11. Granderath F.A., Schweiger U.M., Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: Tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surgical endoscopy* 2007; 21: 542-548

12. Grubnik V.V., Malynovskyy A.V. Actual questions of laparoscopic hiatal hernia repair: own experience and literature review. *Ukrainian journal of surgery* 2011; 5(14): 95-99.

13. Grubnik V.V., Malynovskyy A.V., Grubnik O.V., Ilyashenko V.V. Effectiveness of different types of mesh for laparoscopic repair of large hiatal hernias (Abstracts of 18th International Congress of European Association for Endoscopic Surgery). *Surgical endoscopy* 2011; 25: S41.

14. Grubnik V.V., Malynovskyy A.V., Ilyashenko V.V. Comparative study of different types of mesh for laparoscopic repair of large hiatal hernias (Abstracts of 2011 scientific session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons). *Surgical endoscopy* 2011; 25: S315.

15. Hazebroek E.J., Ng A., Yong D.H. et al. Evaluation of lightweight titanium-coated polypropylene mesh (TiMesh) for laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Surgical endoscopy* 2008; 22: 2428-32.

16. Johnson J.M., Carbonell A.M., Carmody B.J. et al. Laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernias and funduplications. A critical analysis of available literature. *Surgical endoscopy* 2006; 20: 362-366.

17. Oelschlager B.K., Pellegrini C.A., Hunter J.G. et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *Journal of American college of surgeons* 2011; 213(4): 461-468.

18. Rathore M.A., Andrabi S.I., Bhatti M.I. et al. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Journal of society of laparoendoscopic surgeons* 2007; 11(4): 456-460.

19. Shan C.-X., Zhang W., Zheng X.-M. et al. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet funduplications for gastroesophageal reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2010; 16: 3063-3071.

20. Targarona E.M., Bendahan G., Balague C. et al. Mesh in the hiatus: a controversial issue. *Archives of surgery* 2004; 139: 1286-1296.

Submitted 20.08.2012



## LAPAROSCOPIC OPERATIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA AND ABDOMINAL BLUNT TRAUMA

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,  
City Center of Polytrauma and Gastro-intestinal Bleeding

УДК 616.33/34-005.1-089-072.1

Ю. В. Грубник, В. А. Фоменко, В. В. Крыжановский, В. Ю. Грубник

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ И ТУПОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина,*

*Городской центр сочетанной травмы на базе ГКБ № 11, Одесса, Украина*

Проанализирован опыт лечения 822 пациентов с политравмой и тупой травмой живота. Целью данной работы было оценить возможные преимущества стандартной диагностической лапароскопии и лапароскопических операций, выполненных у пациентов с травмой живота. После общего обследования, лабораторных тестов, рентгенографии, УЗИ и КТ-диагностики травмы у 622 пациентов выполняли диагностическую лапароскопию. В 152 (24,6 %) случаях обнаружили травму печени, осложненную кровотечением. Во всех этих случаях (53,4 % от общего числа — 282 пациентов, которым проводили лапароскопию) выполняли лапароскопические операции. В 51 случае травмы грудной клетки, осложненной гемотораксом, выполнили видеотораскопии с коагуляцией межреберных сосудов. Также проанализированы показания к лапароскопии в случаях травмы. Сделан вывод, что при травме живота лапароскопия позволяет избежать ненужных лапаротомий у гемодинамически стабильных пациентов. Кровотечения из небольших повреждений печени и (или) селезенки могут быть проконтролированы лапароскопически. У пациентов с политравмой и тупой травмой живота лапароскопические операции значительно снижают летальность и количество постоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** политравма, тупая травма живота, лапароскопическая операция.

UDC 616.33/34-005.1-089-072.1

Yu. V. Grubnik, V. A. Fomenko, V. V. Kryzhanovsky, V. Yu. Grubnik

### LAPAROSCOPIC OPERATIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA AND ABDOMINAL BLUNT TRAUMA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

*The City Center of Polytrauma and Gastro-intestinal Bleeding*

In this article we analyzed our experience of treatment of 822 patients with polytrauma and abdominal blunt trauma. The aim of this study was to evaluate the possible benefits of the routine diagnostic laparoscopy and laparoscopic operations performed in case of abdominal trauma. After general examination, labtests, X-ray, USS and CT and diagnosis of trauma, 622 patients were performed video-laparoscopic examinations. In 152 (24.6%) cases we found trauma of the liver complicated with bleeding. We performed the laparoscopic operation in 152 (53.9%) patients of 282 liver trauma cases. In 51 cases of thoracic trauma with haemothorax we performed videothoracosopies with coagulation of intercostal vessels. We also analyzed indications to laparoscopy in case of trauma and came to conclusion that laparoscopy is a useful tool to avoid an unnecessary laparotomy in stable patients with abdominal trauma. Bleeding from minor injuries of the liver or the spleen can be controlled through the laparoscopy. Laparoscopic operations in patients with mixed trauma and abdominal blunt trauma decrease mortality and number of postoperative complications. Future developments in minimally invasive surgery will allow a wider usage of laparoscopy for diagnosis and treatment of abdominal trauma.

**Key words:** polytrauma, abdominal blunt trauma, laparoscopy.

#### Actuality

The acute abdomen and abdominal trauma are the most controversial diagnostic issues in general surgical practice [1; 2]. In the past decade, an exponential rise in the prevalence of trauma injuries has been observed in most industrial countries. This is mostly of road accidents and increasing frequency and severity

of violent crimes. Mortality in severe polytrauma ranges from 12 to 50%.

Laparotomy for abdominal trauma used to be negative or non-therapeutic in approximately one-third of patients. [3; 4] Two randomized studies have been published on laparoscopy in trauma [5; 6].

The results of these studies were: laparoscopy has higher

diagnostic specificity compared with peritoneal lavage, laparoscopy saved more than half of patients from laparotomy, laparoscopy reduced hospital stay compared to laparotomy, but prolonged hospital stay compared to conservative management.

**The aim** of this study was to evaluate the possible benefits of the routine diagnostic laparoscopy and laparoscopic operations



performed in case of abdominal trauma.

### Methods and Materials

Over the past three years in the Odessa City Center of Polytrauma there we treated 822 patients with trauma of abdomen. All patients were examined according to generally accepted standards. Ultrasound examination was performed in 380 patients. 120 of them fulfilled the dynamic ultrasound monitoring of the internal organs for 3–5 days (Table 1).

Ultrasound is the method of choice in the presence of subcapsular hematomas and ruptures of the liver, which are difficult to diagnose by other methods.

Computed tomography was performed in 170 patients. This research method has a high diagnostic value, but not always applicable because of the high cost of the survey.

80 patients fulfilled laparocentesis. However, this method of examination has a high rate of false results risk of complications in the presence of adhesions in the abdominal cavity. The most informative method of examination was laparoscopy using additional 3–2 ports, allowing a detailed view all abdominal cavity to establish and assess the origin of the damage, as well as to perform in some cases laparoscopic surgery.

Indication for the laparoscopy and thoracoscopy were: trauma of abdomen (in haemodynamically stable patients), haemoperitoneum, trauma of abdomen, thoracic trauma with pneumohaemothorax, trauma of abdomen with fractures of pelvis and extremities. Contraindications to laparoscopy were terminal condition of patient, blood loss more than 1.5 L and hypovolemic shock, trauma of diaphragm, trauma of the liver V, VI (the Liver Injury Scale (LIS) Classification), severe heart failure, massive adhesions in the abdominal cavity. We evaluate liver injury with the LIS rate (Table 2).

In 200 cases after diagnostic procedures (X-ray, ultrasound, CT, MRI) when we determined multiply damage to different organs of abdominal cavity we performed urgent laparotomies. We performed 622 videolaparoscopies examinations in patients with abdominal blunt trauma and mixed trauma, videothoracoscopy was conducted in 51 cases. In 27 cases we found bleeding

from intercostals vessels which we coagulated and clipped.

Examination of abdominal organs began with the diaphragm, liver and spleen, with a gradual change in the angle of the patient on the operating table. After puncture of the gastro-colonic ligament there was performed oral examination of small glands and pancreas. Then a soft intestinal clamp seal moved up and exam-

Table 1

Mechanism and Type of Trauma

Type of trauma	Mechanism of trauma	Number	Frequency, %
Blunt trauma of abdomen	Motor-vehicle crush (car driver, pedestrian, motorcycles) bicycles, falls	325	39.6
Penetrating trauma of abdomen	Knives, guns, bombs and others	83	10
Mixed trauma	Motor-vehicle crush, falls	414	50.4
Total	—	822	100

Table 2

Liver Injury Scale

Grade	Description of injury
I Haematoma Laceration	Subcapsular, non-expanding, less than 10 per cent of surface area Capsular tear, non-bleeding, parenchymal depth less than 1 cm
II Haematoma Laceration	Subcapsular, non-expanding, 10–50 per cent of surface area; or intraparenchymal, non-expanding, less than 2 cm in diameter Capsular tear, active bleeding, parenchymal depth 1–3 cm, less than 10 cm in length
III Haematoma Laceration	Subcapsular, more than 50 per cent of surface area or expanding; ruptured subcapsular haematoma with active bleeding; intraparenchymal haematoma larger than 2 cm Parenchymal depth more than 3 cm
IV Haematoma Laceration	Ruptured intraparenchymal haematoma with active bleeding Parenchymal disruption of more than 25–50 per cent of hepatic lobe
V Laceration Vascular	Parenchymal disruption of more than 50 per cent of hepatic lobe Juxtahepatic venous injuries
VI Vascular	Hepatic avulsion



**The Type of Abdominal and Blunt Trauma**

Type of trauma	Number	Frequency, %
Trauma of abdomen with trauma of thorax	189	45,6
Trauma of abdomen with fractures of extremities, pelvis and trauma of urinal bladder and kidneys	47	11,4
Trauma of abdomen with fractures of extremities	99	24
Trauma of abdomen with fractures of extremities, pelvis and trauma of urinal bladder and kidneys, brain damage and thoracic trauma	79	19
Total	414	100

Table 3

ined the bowel loops in terms of their integrity and availability of bleeding. We made 622 video-laparoscopies, of them 252 cases of traumatic injuries of the liver were diagnosed (Table 3).

**Results**

Among 622 cases of trauma we didn't find any damage of organs of abdominal cavity in 268 (43%) patients. In 202 (32.4%) cases we observed patients with massive liver rupture (IV, V grade of LIS) accompanied with rupture of the spleen, mesentery vessels and damage of the colon, stomach and pancreas. In these 204 cases we performed urgent laparotomies with suturing of ruptures and ligation of bleeding vessels, splenectomies, suturing of the holes in the colon and stomach, duodenum and jejunum and drainage of the abdominal cavity. In 152 (24.6%) cases we found trauma of the liver complicated with bleeding. In 152 (53.9%) patients of 282 cases with trauma of the liver we performed the laparoscopic operation. In all these cases we used auto-bloodtransfusion from abdominal cavity with "Haemonetics" © 'Cell-Saver' device. Due to this we could prolong time of operation without danger of shock in patient.

In cases of liver damage we used such methods of laparoscopic operations as you can see in table 4.

In 30 cases we performed laparoscopic operation on the liver with laparoscopic suturing: of

**Methods of Laparoscopic Operations in Patients with Trauma of the Liver**

Table 4

Type operation	Number	Frequency, %
Suturing	57	37.5
Electro-coagulation/ Argon-plasma coagulation	45/34	29.6/ 22.3
Packing	41	26.9
Cholecystectomy	2	1.31
Total	152	100

the stomach — 2 cases, of the intestine — 9 cases, of the mesenterium — 12 cases, of the spleen (I–II Spleen Injury Scale) — in 4 cases, of the rupture of urinal bladder — 3 cases

Operating time in the cases of diagnostic laparoscopy was about 15 min and in cases of laparoscopic operations on organs of abdominal cavity — about 45–80 min. Time of thoracoscopic operations was about 20–35 min.

There were 25 postoperative complications after 152 operations: bile leakage — 8, infrahepatic abscess — 1, pancreatitis — 2, wound infection — 4, pneumonia — 6, hernias (of abdominal wall and diaphragmatic post-traumatic hernias) — 2.

In a **conclusion** we should say that:

1. Laparoscopy is a useful tool to avoid an unnecessary laparo-

tomy in stable patients with abdominal trauma.

2. Bleeding from minor injuries of the liver or the spleen can be controlled through the laparoscopy.

3. Laparoscopic operations in patients with mixed trauma and abdominal blunt trauma decrease mortality and number of postoperative complications.

4. Future developments in minimally invasive surgery will allow a wider usage of laparoscopy for diagnosis and treatment of abdominal trauma.

REFERENCES

1. Chung R. S. Efficacy of routine laparoscopy for the acute abdomen / R. S. Chung, J. J. Diaz, V. Chari // *Surg. endosc.* – 1998. – Vol. 12. – P. 219–222.
2. Leppaniemi A. K. The role of laparoscopy in blunt abdominal trauma / A. K. Leppaniemi, D. S. Eliot // *Ann. Med.* – 1996. – Vol. 28. – P. 483–489.
3. Leppaniemi A. Complications of negative laparotomy for truncal stab wounds / A. Leppaniemi, I. Salo, R. Haapiainen // *J. Trauma.* – 1995. – Vol. 38. – P. 54–58.
4. Renz B. M. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity / B. M. Renz, D. V. Feliciano // *J. Trauma.* – 1995. – Vol. 38. – P. 350–356.

REFERENCES

1. Chunf R.S., Diaz J.J. et al. Efficacy of routine laparoscopy for the acute abdomen. *Surg. endosc.* 1998; 12: 219-222.
2. Leppaniemi A.K., Eliot D.S. The role of laparoscopy in blunt abdominal trauma. *Ann. Med.* 1996; 28: 483-489.
3. Leppaniemi A., Salo I., Haapiainen R. Complications of negative laparotomy for truncal stab wounds. *J. Trauma* 1995; 38: 54-58.
4. Renz B.M., Feliciano D.V. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity. *J. Trauma* 1995; 38: 350-356.

Submitted 10.10.2012



**OVARIAN CANCER**

Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**УДК 618.11-006.6****С. М. Карташов****РАК ЯИЧНИКОВ***Медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Эпителиальная карцинома яичников является одной из наиболее частых опухолей женской репродуктивной сферы.

Большинство эпителиальных раков яичников диагностируется при II–IV стадии заболевания. Циторедуктивная хирургия — единственное лечение, рекомендуемое пациенткам при II, III и IV стадиях заболевания.

Для лучшего прогноза необходимо стремиться выполнить оптимальную циторедукцию с отсутствием макроскопических метастазов опухоли. Субоптимальный вариант — объем резидуальных опухолевых масс менее 1 см<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивная операция, химиотерапия.

**UDC 618.11-006.6****S. M. Kartashov****OVARIAN CANCER***Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

Several malignancies arise from the ovary. Epithelial carcinoma of the ovary is one of the most common gynecologic malignancies and the fifth most frequent cause of cancer death in women.

There are various types of epithelial cancers of the ovary. Serous epithelial ovarian cancer is the most common type.

Ovarian neoplasms consist of several histopathologic entities, and treatment depends on the specific tumor type.

The majority of epithelial ovarian cancers are diagnosed at II–IV stage diseases at which cytoreductive operations are applied. For the best prognosis it is necessary to aspire executing an optimum cytoreduction with absence of macroscopical metastases of the tumour.

Cytoreductive surgery is the initial treatment recommendation for patients with clinical stage II, III, or IV of disease. To fully stage the disease and achieve maximal cytoreduction to less than 1 cm residual disease or resection of all visible disease in appropriate circumstances.

**Key words:** ovarian cancer, cytoreductive operation, chemotherapy.

Ovarian neoplasms consist of several histopathologic entities, and treatment depends on the specific tumor type. Epithelial ovarian cancer comprises most malignant ovarian neoplasms; however, other less-common pathologic subtypes must be considered in treatment guidelines [5].

Several malignancies arise from the ovary. Epithelial carcinoma of the ovary is one of the most common gynecologic malignancies and the fifth most frequent cause of cancer death in women. Ovarian cancers are often familial, and three distinct hereditary patterns have been identified: ovarian cancer alone, ovarian and breast cancers, or ovarian and colon cancers. The most important risk factor for ovarian cancer is a family history of a first-degree relative (e.g., mother, daughter, or sister) with the disease [2]. The highest risk

appears in women with two or more first-degree relatives with ovarian cancer. The risk is somewhat less for women with one first-degree and one second-degree relative (grandmother or aunt) with ovarian cancer. Epithelial ovarian cancer means the cancer started in the surface layer covering the ovary. There are various types of epithelial cancers of the ovary. Serous epithelial ovarian cancer is the most common type. Researchers are investigating in clinical trials whether the rarer types need to be treated differently. But at the moment, they are generally treated in a similar way to serous epithelial ovarian cancer. The particular subtype does not make much difference to how the disease behaves or the treatment you will have. Some epithelial ovarian cancers are undifferentiated or unclassifiable. These

tumours have cells undeveloped so much that it is not possible to tell which type of cell the cancer started from [4; 5].

Often patients after ovarian cancer have been diagnosed through surgery or tissue biopsy, and they have already undergone cytoreductive surgery and comprehensive staging procedures. However, referral sometimes occurs after incomplete surgery and staging. The components of surgical staging are listed in the algorithms. Identical workup procedures are recommended for patients with undiagnosed or diagnosed pelvic masses at referral [1].

Cytoreductive surgery is the initial treatment recommendation for patients with clinical stage II, III, or IV. To fully stage the disease and achieve maximal cytoreduction to less than 1 cm residual disease or resection of all





visible disease in appropriate circumstances [1; 6].

A maximal effort should be made to remove all gross disease. On entering the abdomen, aspiration of ascites or peritoneal lavage should be performed for cytologic examinations. For obvious disease beyond the ovaries, cytologic assessment of ascites and/or lavage specimens will not alter stage or management. Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy should be performed. The encapsulated mass should be removed intact [6; 9]. All involved omentum should be removed. Suspicious and/or enlarged nodes should be resected, if possible. Patients with tumor nodules of 2 cm or less outside the pelvis should undergo bilateral pelvic and para-aortic lymph node dissection [1; 8].

In patients with advanced ovarian cancer who have had complete debulking, data indicate that overall survival is increased in those who undergo systematic lymphadenectomy. Patients with low-volume residual disease after surgical cytoreduction for invasive epithelial ovarian or peritoneal cancer are potential candidates for intraperitoneal therapy. In these patients, consideration should be given to placement of an intraperitoneal catheter at initial surgery.

Procedures that may be considered for optimal surgical cytoreduction include radical pelvic dissection, bowel resection, diaphragm or other peritoneal surface stripping, splenectomy, partial or cystectomy, ureteroneocystostomy [2; 6]. The therapeutic benefit of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreduction remains controversial. It may be considered for patients with bulky stage III to IV disease who are not surgical candidates. Before initiation of chemotherapy, the pathologic diagnosis should be confirmed in this group of patients [2; 3; 8].

The prognosis is poor for patients whose disease progress-

es after 2 consecutive chemotherapy regimens without ever sustaining a clinical refractory, or recurs in less than 6 months (platinum-resistant). Note that progression is typically defined using traditional criteria. Panel members emphasized the importance of clinical trials to identify agents active in this group of patients. Because these patients disease was resistant to the primary induction regimen, retreatment with a platinum compound or paclitaxel is not generally recommended. Although panel members do not recommend retreatment with platinum agents, they recognize that altering the schedule of paclitaxel may produce secondary responses. Before any drug is given in the recurrent setting, clinicians should be familiar with the drug's metabolism and ensure that patients are appropriate candidates for the drug. Clinical judgment must be used when selecting postoperative chemotherapy [10; 11].

For patients with platinum-resistant disease or stages II through IV disease who experience a partial response, options include recurrence therapy, clinical trial, or observation. Patients who experience disease relapse 6 months or more after initial chemotherapy are considered platinum-sensitive. Combination of platinum-based chemotherapy is preferred for first recurrence [3; 10].

Patients with ovarian cancer will often undergo retreatment with multiple courses of recurrence therapy. Caution should be used in patients who undergo multiple sequential courses of chemotherapy, because they may experience excessive toxicity and may not be able to tolerate doses used for first-line recurrence therapy; thus, clinical judgment should be used when selecting doses. Potential ancillary palliative surgical and supportive care procedures for select patients are summarized in the algorithm [7; 8].

Secondary cytoreductive surgery can be considered for patients who experience recurrence after a long disease-free interval (= 6 months). A recent meta-analysis suggests that survival increases for patients with recurrent disease who undergo complete cytoreduction. The duration of the disease-free interval has not been established, although panel members agreed that it should be at least 6 months before surgery be considered [1; 9].

#### REFERENCES

1. *Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer* / C. Ang, K. K. Chan, A. Bryant [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011 Apr. 13. – Vol. 4. – P. CD007697.
2. *Evidence for cancer stem cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer* / M. D. Curley, L. A. Garrett, J. O. Schorge [et al.] // *Front Biosci.* – 2011. – Vol. 16. – P. 368–392.
3. *The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists* / S. B. Dewdney, B. J. Rimel, A. J. Reinhardt [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 18–21.
4. *Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma* / M. J. Engelen, H. E. Kos, P. H. Willemsse [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 589–598.
5. *Global cancer statistics* / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
6. *Prognostic significance of splenectomy as part of initial cytoreductive surgery in ovarian cancer* / C. K. McCann, W. B. Growdon, E. G. Munro [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011 Oct. – Vol. 18 (10). – P. 29212–2918.
7. *Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer* / J. A. Rauh-Hain, W. B. Growdon, N. Rodriguez [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol. 120. – P. S12–S13.
8. *Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer* / K. K. Shih, D. S. Chi, R. R. Barakat, M. M. Jr. Leitao // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 364–369.
9. *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*



/ S. Tangjitgamol, S. Manusirivithaya, M. Laopaiboon, P. Lumbiganon // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 6 (10). – P. CD006014.

10. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C. G. Trope, F. Amant [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 943–953.

11. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W. E. Winter III, G. L. Maxwell, C. Tian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 83–89.

#### REFERENCES

1. Ang C., Chan K.K., Bryant A. et al. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD007697.

2. Curley M.D, Garrett L.A, Schorge J.O et al. Evidence for cancer stem

cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer. *Front Biosci.* 2011; 16: 368-92.

3. Dewdney S.B., Rimel B.J., Reinhart A.J. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* 2010; 119: 18-21.

4. Engelen M.J., Kos H.E., Willemsse P.H. et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 589-98.

5. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.

6. McCann C.K., Growdon W.B., Munro E.G. et al. Prognostic significance of splenectomy as part of initial cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar 22

7. Rauh-Hain J.A., Growdon W.B., Rodriguez N. et al. Primary debulking

surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 120: S12-S13.

8. Shih K.K., Chi D.S., Barakat R.R., Leitao M.M.Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2010; 116: 364-9.

9. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Laopaiboon M., Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 6(10): CD006014.

10. Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 943-53.

11. Winter W.E. III, Maxwell G.L., Tian C. et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 83-9.

Submitted 20.08.2012

#### UDC 618.1-007

M. D. Kucher, M. Ye. Yarotsky, V. G. Zhegulovich, O. V. Pak

## LAPAROSCOPIC-ASSISTED COLPOPOIESIS USING LARGE BOWEL AUTOGRAFT FOR THE MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER SYNDROME SURGICAL TREATMENT

A. A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
Kyiv-city Clinical Hospital N 18, Kyiv, Ukraine

#### УДК 618.1-007

М. Д. Кучер, М. Е. Яроцкий, В. Г. Жегулович, О. В. Пак

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ-АССИСТИРОВАННЫЙ КОЛЬПОПОЭЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КИШЕЧНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА МАЙЕРА — РОКИТАНСКОГО — КЮСТЕРА — ХАУСЕРА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Городская клиническая больница № 18, Киев, Украина

Цель настоящего исследования — улучшение ближайших и отдаленных результатов лапароскопически-ассистированного кольпопоэза с использованием кишечного ауто трансплантата. В период с 1996 по 2012 гг. нами прооперированы 37 пациенток с вагинальной агенезией (синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаусера).

Не наблюдалось ни одного случая конверсионной лапаротомии или значительных послеоперационных осложнений. Послеоперационное гинекологическое исследование демонстрировало хорошую морфологию неовагины. Все пациентки отмечали удовлетворительную половую жизнь.

**Ключевые слова:** лапароскопически-ассистированный кольпопоэз, кишечный ауто трансплантат.

#### UDC 618.1-007

M. D. Kucher, M. Ye. Yarotsky, V. G. Zhegulovich, O. V. Pak

### LAPAROSCOPIC-ASSISTED COLPOPOIESIS USING LARGE BOWEL AUTOGRAFT FOR THE MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER SYNDROME SURGICAL TREATMENT

A. A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Kyiv-city Clinical Hospital N 18, Kyiv, Ukraine

The purpose of this study is to evaluate short, and long-term results of laparoscopic-assisted colpopoiesis, using large bowel autograft for the surgical treatment of 37 patients with vaginal agenesis (Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome), operated between 1996 and 2012.



There were no cases of conversion to laparotomy and no cases of major postoperative morbidity. The follow-up period was 97 (range 5–187) months. Gynecological examinations demonstrated good morphology of the artificial vagina. All patients reported a satisfying sexual life. The sigmoid colon autograft method of vagina reconstruction produces results which are very close to the natural anatomy and vaginal function. For the patients with a vestibule-rectal fistula, we devised a laparoscopic technique of colpopoiesis using a rectal stump autograft. The laparoscopic technique of colpopoiesis is feasible, safe, and seems to be the treatment of choice for the congenital vaginal agenesis.

**Key words:** laparoscopic-assisted colpopoiesis, sigmoid colon autograft.

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) syndrome is a rare congenital cause of primary amenorrhea, due to the utero-vaginal agenesis. Some patients also have ectopic kidneys or renal agenesis, and some skeletal and auditory abnormalities. The incidence of MRKH syndrome has been estimated as 1 in 4.500 female births [1]. These patients have karyotype 46-XX, normal ovaries, normal female range testosterone level, normal secondary sexual development, but the absent uterus and upper vagina.

Various techniques of artificial vagina construction have been developed for the treatment of a congenital absence of the vagina (MRKH syndrome). These techniques may be classified as methods using a free skin graft, pelvic peritoneum, and colon autograft [2]. All three types of techniques have been used in our hospital since 1972. In 1996, S. Ohashi, K. Ikuma et al. first introduced the laparoscopic technique of colpopoiesis using a sigmoid colon autograft [2].

This new approach promises to achieve the best functional results and maintain cosmetic superiority, because of the two keys for success: best host tissue material, and minor invasive surgery approach.

**The purpose** of this study is to evaluate short- and long-term results of laparoscopic-assisted colpopoiesis using sigmoid colon autograft.

The 37 young female patients (aged 19–29 years) with MRKH syndrome were operated laparoscopically during a period of 1996–2012. All of them had a history of amenorrhea. A gynecological examination revealed blind vaginal introitus. Their se-

condary sexual development was normal. In 4 (8.1%) patients the single right kidney was found. The uterus was not detected by sonography. In two patients a posttraumatic vestibule-rectal fistula complicated the congenital agenesis of the vaginal (after the first unsuccessful attempt to engage in sexual intercourse). The defect in the vestibule-rectal septum was about 2.5 cm in size. 35 patients with uncomplicated congenital vaginal agenesis underwent a laparoscopic colpopoiesis, using a sigmoid colon autograft. In 2 cases of the vestibule-rectal fistula the original laparoscopic-assisted reconstruction of the vagina using a rectum autograft was applied. Preoperative study included routine laboratory tests, determination of karyotype, pelvic CT-scan, barium enemas, proctosigmoidoscopy, and ano-rectal manometry.

### Surgical Technique

Laparoscopy of the pelvic cavity usually showed a normal anatomy of ovaries, round ligaments, and fallopian tubes, which join each other at the midline. At this place the fallopian tubes looked thicker and, in some cases, looked like a vestigial uterus.

The distal third of the sigmoid colon was grasped and elevated for the sigmoid arteries inspection. The sigmoid colon segment, about 15 cm long with a vascular pedicle, was selected for isolation and translocation (pull-through out of the pelvic cavity to the perineum). Isolation of the sigmoid colon autograft was performed using a 60-mm endoscopic linear stapler-cutter. Afterwards a transverse incision of perineal skin was made in place of the vaginal vestibule. A

finger was introduced through this incision as a guide to facilitate the laparoscopic determination of the proper plane for the pelvic peritoneum incision. The sharp dissection was continued anteriorly between the bladder and rectum in order to make a pelvic tunnel. The distal end of the sigmoid colon autograft was pulled through the developed pelvic tunnel to the vaginal exterior, and was then sutured to the perineal skin in order to create a vaginal introitus. The proximal blind end of the sigmoid colon autograft was left free in the pelvic cavity. The intestinal discontinuity was restored via the end-to-end anastomosing, using the circular stapling device.

In two cases of the vestibule-rectal fistula the following technique was applied. The left colon was dissected up to the splenic flexure out of its lateral attachments. The inferior mesenteric artery was divided using a 35-mm endoscopic linear cutter or using “LigaSure” device. The mesorectum was dissected posteriorly down to the levator muscles in the avascular plane between the parietal and visceral pelvic fascia in order to create a wide retrorectal tunnel. The bowel was divided at the level of the rectosigmoid using a 60-mm linear stapler-cutter. The “blind” rectal stump, together with the vestibule-rectal fistula were prepared for the construction of the artificial vagina; the defect of the vestibule-rectal septum and of the anterior rectal wall was used as a “previously done” vaginal introitus. To complete the creation of the artificial vagina the rectum was divided from the anal canal via perineal transanal approach. The transected distal end of the rectum (posterior wall)



was sutured to the mucosa of the "neo-vestibulum" along the lower edge of the vestibule-rectal defect. The proximal bowel segment was pulled through the retrorectal tunnel in order to create a low coloanal anastomosis, applying single sutures transanally.

### Results

There were no intraoperative complications requiring conversion to laparotomy. Patients start oral intake and walking the day after surgery. The operating time was about 180 min. Postoperative complications (bleeding), which had required additional surgery, occurred in 1 (2.7%) patients. No bowel anastomosis leakage was found. There were 4 (10.8%) patients who experienced a minor stricture of the vaginal introitus (treated successfully using dilation).

The mean postoperative hospital stay was 4.2 days. The mean follow-up period was 97 months (range 5–187 months). A gynecological examination showed good morphology of the artificial vagina, created both with a sigmoid colon autograft (35 cases) and with a rectal stump (2 cases). 33 (89.2%) patients reported a satisfying sexual life, and 21 (56.8%) of them got married.

### Conclusion

The sigmoid colon autograft method of vagina reconstruction produces results which are very close to the natural anatomy and vaginal function. For the patients with a vestibule-rectal fistula, we devised a laparoscopic technique of colpopoiesis using a rectal stump autograft. The laparoscopic technique of colpopoiesis is feasible, safe, and seems to

be the treatment of choice for the congenital vaginal agenesis.

### REFERENCES

1. Folch M. Mullerian agenesis: etiology, diagnosis, and management / M. Folch, I. Pigem, J. C. Konje // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2000. – Vol. 55. – P. 644–649. doi: 10.1097/00006254-200010000-00023
2. *Laparoscopic reconstruction of vagina using sigmoid autograft* / S. Ohashi, K. Ikuma, Y. Koyasu [et al.] // *Surg. Endosc.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1019–1021.

### REFERENCES

1. Folch M., Pigem I., Konje J.C. Mullerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55: 644-649. doi: 10.1097/00006254-200010000-00023
2. Ohashi S., Ikuma K., Koyasu Y., Tei K., Kanno H., Akashi A., Haque S. Laparoscopic reconstruction of vagina using sigmoid autograft. *Surg Endosc* 1996; 10: 1019-1021.

Submitted 20.08.2012

UDC 616.361+616.366-002-003.7-07-089.12-089.87

M. E. Nichitaylo, A. V. Skums, V. P. Shkarban, A. I. Litvin, A. A. Skums

## COMBINED INJURIES OF BILIARY DUCT AND BRANCHES OF A HEPATIC ARTERY FOLLOWING CHOLECYSTECTOMY

A. A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

УДК 616.361+616.366-002-003.7-07-089.12-089.87

М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, А. А. Скумс  
СОЧЕТАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И ВЕТВЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, Киев, Украина

В работе изучены результаты лечения 29 больных с сочетанными повреждениями желчных протоков и ветвей печеночной артерии при холецистэктомии за период с января 1984 г. по июнь 2012 г. У 2 (6,9 %) пациентов предприняты попытки восстановления артериального кровотока с последующим реконструктивным вмешательством на желчных протоках. У 19 (65,5 %) больных в условиях адекватного коллатерального кровоснабжения печени сформирован гепатико-еюноанастомоз. В одном случае предварительно проведена эндоваскулярная эмболизация аневризмы печеночной артерии, осложненной гемобилией. Различные по объему резекции печени выполнены у 8 (27,6 %) больных. Послеоперационная летальность — 3,5 %. Положительные результаты получены в 86,2 % наблюдений. У больных с сочетанными повреждениями желчных протоков и ветвей печеночной артерии при холецистэктомии необходимо применение мультимодальной тактики лечения с учетом особенностей их клинического течения.

**Ключевые слова:** сочетанное повреждение желчного протока и ветвей печеночной артерии, холецистэктомия.

UDC 616.361+616.366-002-003.7-07-089.12-089.87

M. E. Nichitaylo, A. V. Skums, V. P. Shkarban, A. I. Litvin, A. A. Skums  
COMBINED INJURIES OF BILIARY DUCT AND BRANCHES OF A HEPATIC ARTERY FOLLOWING CHOLECYSTECTOMY

A. A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

There were studied the results of treatment of 29 patients with combined injury of biliary ducts and hepatic branches at cholecystectomy during the period from January 1984 to June 2012. Attempts of arterial blood supply restoration with the subsequent reconstructive intervention on biliary ducts were



performed in 2 (6.9%) patients. Hepaticojejunostomy was formed in 19 (65.5%) patients under conditions of adequate collateral blood supply of the liver. Endovascular embolization of aneurism of the hepatic artery complicated by hemobilia was performed in one case. Resections of the liver different in volume were executed in 8 (27.6%) patients. A postoperative lethality was 3.5%. Positive results were received in 86.2%. The patients with combined damages of biliary ducts and hepatic branches at cholecystectomy needed multimodal management.

**Key words:** combined biliary and hepatic artery injury, cholecystectomy.

Bile duct injury is a severe and life-threatening complication of cholecystectomy, the frequency of which has increased to 0.5–1.4% with the introduction of laparoscopic methods into clinical practice [1]. Combined injuries of extrahepatic bile ducts and blood vessels are considered to be the main cause of the high frequency of poor treatment outcome and mortality [5; 6]. According to clinical studies combined injuries took place in 13.8–26% of all cases of bile duct injuries during cholecystectomy [6; 7], and in a series of patients undergoing routine diagnostic arteriography the number increases to 47% [1]. Predicting the result of hepatic branches occlusion is difficult: the effects may be absent, due to the presence of arterial collaterals, but, the development of ischemic necrosis of the liver, intrahepatic abscesses, pseudoaneurysm formation of the branches of the hepatic artery and its rupture, hemobilia, or intraperitoneal bleeding are possible [10; 13]. The problem is not studied enough because of poor experience of different clinics. The purpose of this study was to justify a differentiated surgical treatment depending on the clinical course of bile duct injuries and injuries of branches of the hepatic artery during the cholecystectomy.

### Material and Methods

In this paper we studied the results of treatment of 29 patients with combined injuries of the bile ducts and branches of the common hepatic artery during cholecystectomy within the period from January 1984 to June 2012. Among them, 24 (82.8%) women and 5 (17.2%) men. The patients' age was 26–73 years. All of them were direct-

ed to the clinic on different terms after cholecystectomy from regions of Ukraine. Patients have been operated on 1–3 times (excluding cholecystectomy) to eliminate complications arising from the duct injury, such as obstructive jaundice, biliary peritonitis, intra-abdominal abscesses.

Preoperative examination, together with common clinical and laboratory methods, including ultrasound of the abdominal cavity, the methods of direct biliary opacification (endoscopic retrograde, percutaneous transhepatic or fistulocholangiography), Doppler ultrasonography, angiography, helical computed tomography. Type of injury was determined according to the developed in the clinic classification, based on H. Bismuth's system. Long-term results were assessed using a scale of J. Terblanche et al. (1990). Statistical analysis was performed using a parametric analysis of variance for repeated measurements on one quantity category.

### Results

In the first group of patients, in 20 (69.0%) patients the injury was observed during the open cholecystectomy and in 9 (31.0%) — during laparoscopic one. Intraoperatively bile duct injury was detected in 6 (20.7%) cases. Depending on the level of bile duct injury, patients were divided into the following types of injury: I type by H. Bismuth — 1 (3.5%), II type — 7 (24.1%), III type — 15 (51.7%), IV type — 6 (20.7%).

Only in one case the injury of the common hepatic artery was suspected during the operation, but it has not been examined intraoperatively. In the early postoperative period (up to 7 days) the occlusion of branches of the

proper hepatic artery was diagnosed in 4 patients (13.8%), in late postoperative period (8–432 days) — in 25 (86.2%) patients. The occlusion of the proper hepatic artery was revealed in 5 (17.2%) cases, 22 (75.9%) — the right hepatic artery and 2 (6.9%) — the left hepatic artery.

The mechanism of injury was discovered only in 11 cases: ligation or suturing arteries in sudden bleeding — in 6 patients, clipping — in 3, crushing grip — in 2. Damage to blood vessels was found during angiography (15 patients) and spiral CT (14 patients).

The clinical course of combined injuries of the extrahepatic bile ducts and branches of the common hepatic artery was characterized by symptoms which are typical for bile duct injury, and complications caused by ischemia of the liver (Table 1).

*Table 1*  
**Type and Frequency of Complications in Patients with Combined Injury of Bile Ducts and Hepatic Arteries**

Complication	Number of patients, abs. (%)
Obstructive jaundice	6 (23.1)
Biliary peritonitis	3 (11.5)
Suppurative cholangitis	7 (26.9)
External biliary fistula	4 (15.4)
Liver abscess	15 (57.7)
Hepatic artery pseudoaneurysm, hemobilia	1 (3.4)
Necrosis of liver lobe	1 (3.8)
Failure of biliodigestive anastomosis	3 (11.5)
Early stricture	3 (11.5)
Acute liver failure	7 (26.9)
Biliary sepsis	7 (26.9)
Atrophy of the liver	5 (19.2)



Surgical approach and extent of operation depended significantly on lesions detection time. With the cases of early diagnosis in terms of 3–4 days after cholecystectomy attempts to restore the blood flow were taken in 2 patients: in one case the clip was removed from the right hepatic artery, in the other case — resection of the thrombosed area of proper hepatic artery and the end-to-end anastomosis. At the same time the correction of bile outflow was not performed, only the drainage of bile ducts was performed. In both cases on the 3rd and 4th months the high hepaticojunostomy formed, one of them — after endovascular stenting of the common hepatic artery due to stenosis of anastomosis. Two patients with combined injuries due to the bile peritonitis were not taken attempts to restore blood flow. Surgical intervention consisted of external drainage of bile ducts. The final correction of outflow was made in 2–3 months.

Concomitant injury of the arteries was diagnosed in 25 patients at the late postoperative period. Surgical approach was determined according to the developed collateral arterial blood supply to the liver and the presence of necrotic changes.

Development of adequate collateral arterial blood supply to the liver was noted in 9 patients with complete external bile fistula. In the case of hepatic artery aneurysm and hemobilia the endovascular embolization of hepatic artery aneurysm was performed at the first stage. In terms of 3–4 months they were performed reconstructive operations to restore outflow, in one case using a transhepatic drainage of Goetz–Saypol–Kurian.

Infarcts of the liver with the formation of single or multiple liver abscesses developed in 16 patients with combined injuries of the bile ducts and blood vessels in the postoperative period. The first stage of sepsis and liver failure treatment included the usage of antibiotic therapy, taking into

account the sensitivity of microflora, decompressing the bile ducts (mostly using minimally invasive techniques), percutaneous biliary drainage of abscesses and bile streaks, enteral and parenteral nutrition. Sepsis and liver abscesses were removed in 8 patients. In the future outflow was restored by the formation of biliary-enteric anastomosis. Despite the use of complex treatment liver abscesses could not be eliminated in 8 patients, and therefore the resection of different types was performed (Table 2).

Postoperative mortality was 3.5% (1 patient). Long-term results were followed within a period from 6 months to 10 years. Positive results were achieved in 25 (86.2%) patients. Unsatisfactory results were observed in 3 (10.3%) patients: cirrhosis of the liver developed in one patient 8 years after hepaticojunostomy with transhepatic drainage, 2 patients suffered from atrophy of the right lobe of the liver.

### Discussion

The clinical significance of associated vascular injuries with

the extrahepatic bile duct injuries during cholecystectomy is underestimated: their course is more severe, many patients die [9]. According to the analysis of J. F. Buell et al. it was found that the presence of associated injury of the hepatic artery is a harbinger of significantly higher mortality (38% vs. 3% without it,  $P < 0.001$ ) [3].

There is no doubt that the presence of combined injury of bile ducts the branches of the hepatic artery significantly affects the clinical course and, accordingly, on the surgical treatment strategy. However, several issues remain controversial. There is no single point of view on whether to restore arterial blood flow of the liver or not showed that simultaneous revascularization of the liver and restore outflow yields positive results in 81.8% of observations [11]. In contrast, almost 50% of patients, in which only biliodigestive fistula was formed, had primary failure of the hepaticojunostomy or stenosis of ischemic origin [8; 13]. Biliary complications were observed in 19% of pa-

Table 2

### Surgical Management of Combined Bile Duct and Vessels Injury

Management	Number of patients
Vessels anastomosis+endovascular stent, hepaticojunostomy	1
Removal of clip from right hepatic artery, hepaticojunostomy	1
Necrectomy of left liver	1
Left lobectomy	2
Left hemihepatectomy	1
Right hemihepatectomy	4
Transcutaneous drainage of hepar abscess, hepaticojunostomy	5
Hepaticojunostomy, transcutaneous drainage of hepar abscess	2
Endovascular embolization of hepatic artery aneurysm, hepaticojunostomy	1
Hepaticojunostomy	10
Hepaticojunostomy with transhepatic drainage	1
Total	29



tients, 6% of them led to death; in future 16,6% of patients developed strictures of the bile ducts and 9.26% — cirrhosis of the liver [12].

Due to late diagnosis and peritonitis development the restoration of arterial blood flow of the liver becomes technically impossible. J. Li et al. believe that the reconstruction of the right hepatic artery is possible only with the early (up to 4 days) diagnosis [9]. Revascularization, performed on the background of arising necrosis of the liver, is ineffective [4].

According to A. Alves et al. bile duct injury combined with the injury of the right hepatic artery does not affect the result of reconstruction by the Hepp-Couinaud method, because arterial plexus in the area of the portal plate provides adequate blood flow to the contralateral lobe of the liver [1]. O. Bilge et al. obtained almost the same number of positive long-term results (100 and 96%) in patients with isolated and combined injuries of the bile ducts with a significantly higher rate of complications in the second group [2].

However, the combined injury occurs not only with complications associated with bile duct injury, but symptoms caused by liver ischemia or hemorrhage [10; 13]. According to analysis of the database PubMed in patients with combined injury of the bile duct (type E4 or E5 by the Strasberg classification) and arteries, risk of liver resection is 43.3 times higher than in patients with isolated duct injury [14]. In 8 patients (27.6%) of the analysed group liver resection was performed in different terms.

Thus, patients with combined injuries of the bile ducts and branches of the hepatic artery during cholecystectomy should use a multimodal treatment strategy, taking into account the time of diagnosis and clinical course. In cases with the early diagnosis — the restoration of blood flow is necessary. With the de-

velopment of adequate collateral blood supply optimal volume of surgical intervention is high hepaticojunostomy. With the development of necrotic changes of the liver, the first stage should be a complex treatment of sepsis and drainage of abscesses of the liver and biliary decompression, mainly using minimally invasive techniques. In case of failure of treatment of multiple liver abscesses, the resection should be performed.

#### REFERENCES

1. Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures / A. Alves, F. Olivier, N. Jerome [et al.] // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 1. — P. 93–96.
2. The effect of concomitant vascular disruption in patients with iatrogenic biliary injuries / O. Bilge, S. Bozkiran, I. Ozden [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* — 2003. — Vol. 388. — P. 265–269.
3. Devastating and fatal complications associated with combined vascular and bile duct injuries during cholecystectomy / J. F. Buell, D. C. Cronin, B. Funaki [et al.] // *Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 137, N 6. — P. 703–708.
4. De Santibáñes E. Bile duct and vascular injuries will retrieve 390 citations / E. De Santibáñes, V. Ardiles, J. Pekolj // *HPB (Oxford)*. — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–12.
5. Major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: a tertiary center experience / A. Frilling, J. Li, F. Weber [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2004. — Vol. 8. — P. 679–685.
6. Emergency liver resection for combined biliary and vascular injury following laparoscopic cholecystectomy. Case report and review of the literature / E. Felekouras, T. Megas, P. M. Othon [et al.] // *South. Med. J.* — 2007. — Vol. 100. — P. 317–320.
7. Gastroduodenal artery as the in-flow tract to repair the right hepatic artery in a combined vasculobiliary injury after laparoscopic cholecystectomy / K. Khanmoradi, D. Werviston, R. E. Moore [et al.] // *Am. Surg.* — 2007. — Vol. 73, N 9. — P. 888–889.
8. Failed primary management of iatrogenic biliary injury: incidence and significance of concomitant hepatic arterial disruption / A. Koffron, M. Ferrario, W. Parsons [et al.] // *Surgery.* — 2001. — Vol. 130. — P. 722–728.
9. Management of concomitant hepatic artery injury in patients with iatrogenic major bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy / J. Li, A. Fril-

ling, S. Nadalin [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 460–465.

10. Hepatic artery angiography and embolization for hemobilia following laparoscopic cholecystectomy / T. Nicholson, S. Travis, D. Ettles [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 1999. — Vol. 22. — P. 20.

11. Surgical treatment of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. Does the concomitant hepatic arterial injury influence the long-term outcome? / S. C. Schmidt, J. M. Langrehr, U. Settmacher, P. Neuhaus // *Zbl. Chir.* — 2004. — Bd. 129, H. 6. — S. 487–492.

12. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / S. C. Schmidt, J. M. Langrehr, R. E. Hintze, P. Neuhaus // *Br. J. Surg.* — 2005. — Vol. 9, N 1. — P. 76–82.

13. Right hepatic artery injury associated with laparoscopic bile duct injury: incidence, mechanism, and consequences / L. Stewart, T. N. Robinson, C. M. Lee [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2004. — Vol. 8. — P. 523–530.

14. Hepatic resection for postcholecystectomy bile duct injuries: a literature review / S. Truant, E. Boleslawski, G. Lebuffe [et al.] // *HPB.* — 2010. — Vol. 12. — P. 334–341.

#### REFERENCES

1. Alves A., Olivier F., Jerome N. et al. Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures. *Ann. Surg.* 2003; 238, 1: 93-96.
2. Bilge O., Bozkiran S., Ozden I. et al. The effect of concomitant vascular disruption in patients with iatrogenic biliary injuries. *Langenbecks Arch Surg.* 2003; 388: 265-269.
3. Buell J.F., Cronin D.C., Funaki B. et al. Devastating and fatal complications associated with combined vascular and bile duct injuries during cholecystectomy. *Arch. Surg.* 2002; 137, 6: 703-708.
4. De Santibáñes E., Ardiles V., Pekolj J. Bile duct and vascular injuries will retrieve 390 citations. *HPB (Oxford)* 2008; 10, 1: 4-12.
5. Frilling A., Li J., Weber F. et al. Major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: a tertiary center experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 679-685.
6. Felekouras E., Megas T., Othon P. M. et al. Emergency liver resection for combined biliary and vascular injury following laparoscopic cholecystectomy. Case report and review of the literature. *South. Med. J.* 2007; 100: 317-320.
7. Khanmoradi K., Werviston D., Moore R.E. et al. Gastroduodenal ar-



tery as the inflow tract to repair the right hepatic artery in a combined vasculo-biliary injury after laparoscopic cholecystectomy. *Am. Surg.* 2007; 73, 9: 888-889.

8. Koffron A., Ferrario M., Parsons W. et al. Failed primary management of iatrogenic biliary injury: incidence and significance of concomitant hepatic arterial disruption. *Surgery* 2001; 130: 722-728.

9. Li J., Frilling A., Nadalin S. et al. Management of concomitant hepatic artery injury in patients with iatrogenic major bile duct injury after laparoscopic

cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2008; 95: 460-465.

10. Nicholson T., Travis S., Ettles D. et al. Hepatic artery angiography and embolization for hemobilia following laparoscopic cholecystectomy. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1999; 22: 20.

11. Schmidt S.C., Langrehr J.M., Settmacher U., Neuhaus P. Surgical treatment of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. Does the concomitant hepatic arterial injury influence the long-term outcome? *Zbl. Chir.* 2004; 129; 6: 487-492.

12. Schmidt S.C., Langrehr J.M., Hintze R.E., Neuhaus P. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2005; 9 (1): 76-82.

13. Stewart L., Robinson T.N., Lee C.M. et al. Right hepatic artery injury associated with laparoscopic bile duct injury: incidence, mechanism, and consequences. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 523-530.

14. Truant S., Boleslawski E., Lebuffle G. et al. Hepatic resection for post-cholecystectomy bile duct injuries: a literature review. *HPB* 2010; 12: 334-341.

Submitted 10.10.12

UDC 618.14-018.73-06:616.153.3:612.433.664)-008.61]-072.1

V. I. Pyrohova, I. V. Vernikovskyy, N. S. Veresnyuk, Kh. V. Kozak

## USING OF HYSTEROSCOPY IN THE DETERMINATION OF STATE OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS SUFFERING FROM HYPERPROLACTINAEMIA

The Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine,  
Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine

УДК 618.14-018.73-06:616.153.3:612.433.664)-008.61]-072.1

В. И. Пирогова, И. В. Верниковский, Н. С. Вереснюк, Х. В. Козак  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИСТЕРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ  
С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина,  
Львовский областной клинический перинатальный центр, Львов, Украина  
В статье приведены результаты исследования эндометрия у 26 пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Доказана эффективность использования гистероскопии в оценке состояния эндометрия и выявления внутриматочной патологии у данной категории больных.

**Ключевые слова:** гистероскопия, гиперпролактинемия, эндометрий.

UDC 618.14-018.73-06:616.153.3:612.433.664)-008.61]-072.1

V. I. Pyrohova, I. V. Vernikovskyy, N. S. Veresnyuk, Kh. V. Kozak  
USING OF HYSTEROSCOPY IN THE DETERMINATION OF STATE OF THE ENDOMETRIUM IN  
PATIENTS SUFFERING FROM HYPERPROLACTINAEMIA

The Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine,  
Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine

The results of research of the endometrium in 26 patients with functional hyperprolactinaemia are represented in the article. The aim of this study was the determination of state of endometrium in women with functional hyperprolactinaemia with the help of hysteroscopy and subsequent morphological study, obtained from the material from uterine cavity.

It is well-proven efficiency of the use of hysteroscopy in the determination of state of the endometrium and exposure of intrauterine pathology at this category of patients. In 46.2% of patients with functional hyperprolactinaemia endometrial pathology was revealed with the help of hysteroscopy. Correlation between hysteroscopy and histological diagnosis is observed in 92.9% of cases. In women with functional hyperprolactinaemia the main changes in the endometrium results from the insufficient level of progesterone because of the absence of valuable corpus luteum caused by anovulation.

**Key words:** hysteroscopy, hyperprolactinaemia, endometrium.

Hyperprolactinaemia is one of the most common neuroendocrine disorders. The incidence of hyperprolactinaemia during the examination of gynecologic patients ranges from 11 to 47% according to the data of different

authors [1–3]. After screening the patients suffering from infertility, hyperprolactinaemia was detected in 18.9% of cases, and with endocrine disorders of the menstrual cycle and endocrine infertility hyperprolactinaemia

was detected in 40% of cases [4–6]. There is a great number of works dedicated to the state of endometrium in women with hyperprolactinaemia. In 1937, J. Rock and M. K. Bartlett were the first who proposed to deter-





mine the phases of ovarian cycle with the help of endometrial biopsy.

The determination of state of endometrium in women with functional hyperprolactinaemia was **the aim** of our study. It was conducted with the help of hysteroscopy and subsequent morphological examination of the material obtained from the uterine cavity.

### Materials and Methods of Research

There were 26 women in main group with functional hyperprolactinaemia aged from 21 to 38 years under our supervision in the Lviv Regional Clinical Perinatal Center. 12 patients were in the control group. They were preparing for *in vitro* fertilization because of tubal infertility (without hormonal abnormalities).

We used the general clinical tests, hormonal examinations (prolactin, FSH, LH, testosterone, progesterone, estradiol), tests of functional diagnostics, ultrasound of genitals, magnetic resonance imaging and functional tests with metoclopramide. Pituitary adenoma, hypothyroidism and macroprolactinaemia were excluded in all patients. Hysteroscopy was performed using the hysteroscope "Karl Storz" on the 18th–22nd day of menstrual cycle.

### Results and their Discussion

Menstrual disorders were observed in 16 (61.5%) patients. Among them 31.3% of women presented complaints of amenorrhea, 68.8% of women presented complaints of oligomenorrhea. With the help of functional diagnostics tests anovulatory cycles were found in 30.8% of patients and luteal phase defect — in 46.2% of patients. Miscarriage in anamnesis occurred in 6 women (23.1%), galactorrhoea — in 8 (30.8%) patients. Primary infertility was in 38.5% of cases, secondary infertility was in

23.1% of cases. Mean prolactin level was (784±56) mU/l.

During performing hysteroscopy endometrial polyps were diagnosed in 38.5% of women, endometrial hyperplasia — in 15.4%, the structure of endometrium corresponded to the phase of menstrual cycle in the remaining patients. In addition submucosal uterine fibroids were identified in 3.8% of women, and an incomplete uterine septum and intrauterine adhesions were identified in 7.7%.

During morphological studies intraoperative diagnosis of endometrial polyps with different structures was confirmed in 100% of the cases, endometrial hyperplasia was diagnosed in 3 (11.5%) women. These changes specify on a fairly constant estrogen saturation of the body. The absence of histological signs of secretory transformation of endometrium results from the insufficient level of progesterone because of the absence of valuable *corpus luteum* caused by anovulation. All patients in the control group had such peculiarities: epithelial cells in the study material arranged loosely, had large nuclei, the structure of chromatin was fine-grained, the cytoplasm of cells was abundant, fine-grained, large vacuoles near nuclei were visible in cells. These peculiarities tell about secretory phase (ovulatory cycle).

### Conclusions

Thus, hysteroscopy is a highly informative and safe method of diagnosis and treatment of intrauterine pathology. In 46.2% of patients with functional hyperprolactinaemia endometrial pathology was revealed with the help of hysteroscopy, and was confirmed in 92.9% of cases histologically, that allowed to optimize the therapeutic strategy.

### REFERENCES

1. Ghafoor S. Drug-induced hyperprolactinaemia / S. Ghafoor // *Nurs Stand*. – 2009. – Vol. 24, N 3. – P. 59.

2. Kaluzny M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms and therapy / M. Kaluzny, M. Bolanowsky // *Postery Hig. Med. Dosw.* – 2005. – Vol. 59, N 8. – P. 20–27.

3. Mancini T. Hyperprolactinemia and prolactinomas / T. Mancini, F. Casanueva, A. Guistina // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 37, N 1. – P. 67–99.

4. Shibli-Rahhal A. Hyperprolactinemia and infertility / A. Shibli-Rahhal, J. Schlechte // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 40, N 4. – P. 837–846.

5. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia / H. W. Su, C. M. Chen, S. Y. Chou [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, N 1. – P. 55–62.

6. Unuane D. Endocrine disorders & female infertility / D. Unuane, H. Tournaye, B. Velkeniers et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25, N 6. – P. 861–873.

### REFERENCES

1. Ghafoor S. Drug-induced hyperprolactinaemia. *Nurs Stand* 2009; 24(3): 59.

2. Kaluzny M., Bolanowsky M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms and therapy. *Postery Hig Med Dosw* 2005; 59(8): 20-7.

3. Mancini T., Casanueva F., Guistina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1): 67-99.

4. Shibli-Rahhal A., Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(4): 837-46.

5. Su H.W., Chen C.M., Chou S.Y., Liang S.J., Hsu C.S., Hsu M.I. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(1): 55-62.

6. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6): 861-73.

Submitted 18.07.2012



O. A. Tarabrin, O. V. Lukyanchuk, A. L. Bobyr

## COMPARISON OF THE I-GEL WITH THE CUFFED TRACHEAL TUBE IN GYNECOLOGICAL LAPAROSCOPIC SURGERY DURING PRESSURE-CONTROLLED VENTILATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,  
Center for Reconstructive and Rehabilitation Medicine (Multiple University Clinic),  
Odessa, Ukraine

УДК 618.14-089.87-089.5-032.611.779:616.381-072

О. А. Тарабрин, О. В. Лукьянчук, А. Л. Бобырь

### СРАВНЕНИЕ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ I-GEL И ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ С ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,  
Центр реконструктивной и реабилитационной медицины (Многопрофильная университетская клиника), Одесса, Украина*

Ларингеальная маска i-gel — надгортанный воздуховод второго поколения без раздувной манжеты, особенностями которой является удобство и простота в использовании, меньшая выраженность гемодинамической реакции на установку, а также наличие канала для дренирования желудка, что значительно снижает риск аспирации.

Проведена сравнительная оценка утечки дыхательной смеси во время ИВЛ при общей анестезии с использованием i-gel и эндотрахеальной трубки в эндоскопической гинекологии.

Нами обследовано 58 пациенток (ASA I–II, 18–75 лет), которым была проведена общая анестезия в условиях ИВЛ в режиме контроля по давлению при выполнении лапароскопических вмешательств. Разделение на 2 группы (n=29) было проведено в зависимости от выбора метода поддержания проходимости верхних дыхательных путей: i-gel и эндотрахеальная трубка. Был осуществлен сравнительный анализ утечки дыхательной смеси в обеих группах.

Согласно результатам нашего исследования, не было достоверной разницы между объемом и фракцией утечки при проведении ИВЛ во время анестезии в лапароскопической гинекологии, что позволяет использовать ларингеальную маску i-gel в качестве разумной альтернативы эндотрахеальной трубке.

**Ключевые слова:** i-gel, лапароскопическая гинекология, общая анестезия.

UDC 618.14-089.87-089.5-032.611.779:616.381-072

O. A. Tarabrin, O. V. Lukyanchuk, A. L. Bobyr

### COMPARISON OF THE I-GEL WITH THE CUFFED TRACHEAL TUBE IN GYNECOLOGICAL LAPAROSCOPIC SURGERY DURING PRESSURE-CONTROLLED VENTILATION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

*Center for Reconstructive and Rehabilitation Medicine (Multiple University Clinic), Odessa, Ukraine*

**Background.** Laparoscopy is one of the most common surgical procedures performed by gynecologists. Although the ideal role of laparoscopy in gynecologic surgery continues to be defined, it has become a standard approach for a numerous gynecologic procedures. The i-gel is a novel device that differs from other supraglottic airway devices in that it has a softer and a non-inflatable cuff. Our study was assess whether the i-gel is suitable to provide pressure-controlled ventilation (PCV) during anesthesia in laparoscopic surgery by measuring the gas leaks and comparing these values with that of the tracheal tube.

**Methods.** 58 female patients (ASA I–II, 18–75 years) undergoing elective gynecological laparoscopic surgery in the lithotomy position were studied. Patients were allocated into two groups: airway management in one group was conducted with a tracheal tube (n=29), and in the other one — with an i-gel (n=29). The lungs were then ventilated using PCV (15 mm H<sub>2</sub>O). The difference between the inspired and expired tidal volumes was used to calculate the leak volume. The leak fraction was defined as the leak volume divided by the inspired tidal volume.

**Results.** There was no significant difference between the leak fractions of the i-gel and the tracheal tube at 15 mm H<sub>2</sub>O PCV.

**Conclusions.** We suggest that the i-gel can be used as a reasonable alternative to tracheal tube in gynecological laparoscopic surgery during PCV with moderate airway pressures.

**Key words:** i-gel, gynecological laparoscopic surgery, general anesthesia.

During the last 35 years, gynecologic laparoscopy has evolved from a limited surgical procedure used only for diagnosis and tubal ligations to a ma-

ajor surgical tool used to treat a multitude of gynecologic indications. Today, laparoscopy is one of the most common surgical procedures performed by gynecolo-

gists. For many procedures, such as removal of an ectopic pregnancy, treatment of endometriosis, or ovarian cystectomy, laparoscopy has become the



treatment of choice. As compared to laparotomy, multiple studies have shown laparoscopy to be safer, less expensive, and having a shorter recovery time. Laparoscopy is one of the most common surgical procedures performed in the world today. In addition to diagnostic laparoscopy, operative endoscopy is used to perform common procedures, including removal of ectopic pregnancy, treatment of endometriosis, and pelvic adhesiolysis. Almost one third of the 600,000 hysterectomies performed annually in the United States are now performed with the aid of a laparoscope. Although the ideal role of laparoscopy in gynecologic surgery continues to be defined, it has become a standard approach for a large number of gynecologic procedures.

The laryngeal mask airway (LMA) is a supraglottic airway device developed by a British anesthesiologist Dr. Archie Brain. The classic laryngeal mask airway was introduced into clinical practice in 1988 it had been purchased by almost every hospital in the UK by 1989. Over the next few years, anesthesiologists widened the indications for its use dramatically. Since that revolution, although there have been numerous attempts to compete with the LMA further progress has largely been by evolution [1]. Dr Brain's LMA was introduced into clinical practice in 1988 and has an enormous body of evidence to support its use: both in terms of efficacy and safety. There are over 2500 articles and more than 270 million uses. The majority of general anesthesia's are now delivered with a supraglottic airway device maintaining the airway.

The i-gel (Intersurgical, Wokingham, UK) is a novel SAD designed by UK anesthetist, Muhammad Nasir. It has a soft, gel-like, non-inflatable cuff, designed to provide an anatomical, impression fit over the laryngeal inlet. The shape, softness and

contours accurately mirror the perilaryngeal anatomy. This innovative concept means that no cuff inflation is required [2].

The i-gel has the following features:

1. Cuffless: the mask is made of a soft polymer and is shaped similarly to an inflated LMA posteriorly with its anterior shape designed to "fit the perilaryngeal structures" [3; 4].
2. Oesophageal drain tube.
3. Integral bite block.
4. Short, wide-bore airway tube.

Several design features suggest that the i-gel will decrease aspiration risk:

1. Increased pharyngeal leak pressure reduces leak fraction during ventilation, reducing the risk of gastric inflation.
2. The drain tube vents any gas leaking into the oesophagus, reducing the risk of gastric inflation.
3. Should regurgitation occur, the drain tube vents fluid and small solids beyond the pharynx. This reduces the risk of aspiration and its appearance in the drain tube alerts the anesthetist to the existence of regurgitation.

There has been only one case of aspiration with the i-gel reported in the literature. Our study was designed to assess whether the i-gel is suitable to provide pressure controlled ventilation (PCV) during anesthesia in gynecological laparoscopic surgery by measuring the gas leaks and comparing these values with that of the tracheal tube.

### Methods

Our study was performed in University clinic of the Odessa National Medical University. 58 female patients (American Society of Anesthesiologists grade I–II, 18–75 years) undergoing elective gynecological laparoscopic surgery (diagnostic, uni- and bilateral ovarian resection, ovarian cyst resection, endometriosis resection, laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy) in the lithotomy position were studied. The exclusion

criteria were presence of any significant acute or chronic lung disease, pathology of the neck or upper respiratory tract, potential difficult intubation, an increased risk of aspiration (hiatus hernia, gastroesophageal reflux, full stomach), BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>. Patients were randomly allocated into two equal-sized groups: airway management in one group was with a tracheal tube (n=29), and in the other — with an i-gel (n=29). We used the LEON anesthetic machine ("Heinen and Löwenstein") with its built-in pressure gauge and spirometer attachment for the study. Before induction of anesthesia, the anesthetic machine and circuits were checked as per manufacturer's guidelines. Intravenous access was secured and standard monitors were attached (pulse oximetry, noninvasive blood pressure monitoring, electrocardiography, capnography). After preoxygenation, anesthesia was induced with propofol (2.5–3.0 mg/kg<sup>-1</sup>) and fentanyl (1–4 mcg/kg<sup>-1</sup>). On loss of verbal contact, the anesthetist checked that the patient could be hand-ventilated with a face-mask. A bolus dose of atracurium (0.4–0.5 mg/kg<sup>-1</sup>) was then given. The anesthetist then inserted the i-gel in accordance with manufacturer's guidelines [5; 6]. Size selection of the i-gel depended on patient weight: size 3 was used for patients 50 kg, size 4 was used for those between 50 and 90 kg, and size 5 was used for those over 90 kg in weight [7]. Adequate placement of the device was assessed by auscultation, gently squeezing the reservoir bag and observing the end-tidal carbon dioxide wave form and chest movements [8; 9]. Tracheal intubation involved obtaining the best possible view of the vocal cords using a Macintosh laryngoscope blade, and inserting the tracheal tube through the vocal cords into the trachea. Any blood staining on the laryngoscope, tracheal tube or i-gel was documented [10]. Once a clear airway was



established, the lungs were ventilated at pressure (15 mm H<sub>2</sub>O) using PCV at a rate of 15 bpm and an inspiratory-to-expiratory ratio of 1:2 with no positive end expiratory pressure. Inspired and expired tidal volumes (ETVs) were recorded. The difference between inspired tidal volume (ITV) and ETV was used to calculate leak volume (LV), i. e. LV = ITV – ETV. The aim of our study was evaluation of difference in the leak volume and leak fraction between two airway devices under investigation. The leak fraction was defined as leak volume divided by ITV (i. e. leak fraction LV/ITV).

### Results and their Discussion

There were no important differences in demographic and anesthetic data (Table 1).

There was no statistically significant difference between the leak volumes and the leak fractions of the i-gel and the tracheal tube (Table 2).

The tracheal tube is conventionally used to ventilate the lungs of the patients during anesthesia, therefore any alternative device should be compared with this “gold” standard. There are several well-established advantages of using i-gel compared with a tracheal tube. The major ones include lower incidence of sore throat, less hemodynamic upset during induction and maintenance of anesthesia, better oxygenation during emergence. Therefore, recently there has been a trend towards substituting an i-gel for a tracheal tube for controlled ventilation in patients with a minimal risk of aspiration. Absence of an inflatable cuff in i-gel means that theoretically it may be more prone to gas leaks during PCV. Data from our study suggest that compared with a tracheal tube there is no significant difference in the gas leak when using an i-gel in gynecological laparoscopic surgery during pressure-controlled ventilation.

Table 1  
Demographic, Anesthetic Data for Both Groups, n=29

Parameters	Tracheal tube	i-gel
Age, years	37.2±10.2	38.4±9.9
Height, cm	166.4±5.7	166.2±6.2
Weight, kg	66.5±11.2	65.5±12.7
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.1±4.1	23.7±4.3
ASA I/II	18/11	15/14
Anesthesia time, min	72±22	66±18
Blood detected on laryngoscope	7	—
Blood detected on TT or i-gel	5	2
Systolic blood pressure, mmHg	106±8	105±9
Heart rate, beats per min	66±8	66±8

Table 2  
Results of Leak Volumes and Leak Fractions of the I-Gel and Tracheal Tube, n=29

Groups	PCV 15 mm		Sore troath
	Leak volume	Leak fraction, %	
i-gel	53 <sup>1</sup>	6.2 <sup>2</sup>	2 (7%)
Tracheal tube	46 <sup>1</sup>	4.9 <sup>2</sup>	5 (17%)

Note. <sup>1</sup> — no statistically significant difference (P>0.11); <sup>2</sup> — no statistically significant difference (P>0.6)

### REFERENCES

1. Место и роль ларингеальной маски в современной анестезиологии / А. Л. Бобырь, В. И. Босенко, С. И. Бойчук [и др.] // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 1 (19). – С. 29–31.
2. Bamgbade O. A. Evaluation of the i-gel airway in 300 patients / O. A. Bamgbade, W. R. Macnab, W. M. Khalaf // Eur. J. Anaesthesiol. – 2008. – Vol. 25. – P. 865–866.
3. The laryngeal mask airway and positive-pressure ventilation / J. H. Devitt, R. Wenstone, A. G. Noel, M. P. O'Donnell // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 80. – P. 550–555.
4. Levitan R. M. Initial anatomic investigations of the I-gel airway: a novel supraglottic airway without inflatable cuff / R. M. Levitan, W. C. Kinkle // Anaesthesia. – 2005. – Vol. 60. – P. 1022–1026.
5. I-gel insertion by novices in manikins and patients / N. M. Wharton, B. Gibbison, D. A. Gabbott [et al.] // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 991–995.
6. The i-gel airway for ventilation and rescue intubation / S. Sharma, S. Scott, R. Rogers, M. Popat // Anaesthesia. – 2007. – Vol. 62. – P. 419–420.
7. Evaluation of the size 4 i-gel trade mark airway in one hundred non-paralysed patients / J. J. Gatward, T. M. Cook, C. Seller [et al.] // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 1124–1130.

sthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 1124–1130.

8. A new single use supraglottic airway device with a noninflatable cuff and an esophageal vent: an observational study of the i-gel / B. Richez, L. Saltel, F. Banchereau [et al.] // Anesth Analg. – 2008. – Vol. 106. – P. 1137–1139.

9. Comparison of the standard laryngeal mask airway and the ProSeal laryngeal mask airway in obese patients / G. Natalini, M. E. Franceschetti, M. T. Pantelidi [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 90. – P. 323–326.

10. Tordoff S. G. Blood contamination of the laryngeal mask airways and laryngoscopes — what do we tell our patients? / S. G. Tordoff, S. Scott // Anaesthesia. – 2002. – Vol. 57. – P. 505–506.

### REFERENCES

1. Bobyr A.L., Bosenko V.I., Bойчук S.I., Levitsky M.V., Nykolayev O.K. Place and role of laryngeal mask in modern anesthesiology. *Dosyagnennia biologii ta medytsyny*. 2012; 1(19): 29-31.
2. Bamgbade O.A., Macnab W.R., Khalaf W.M. Evaluation of the i-gel airway in 300 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 865-6.
3. Devitt J.H., Wenstone R., Noel A.G., O'Donnell M.P. The laryngeal mask airway and positive-pressure



ventilation. *Anesthesiology* 1994; 80: 550-5.

4. Levitan R.M., Kinkle W.C. Initial anatomic investigations of the I-gel airway: a novel supraglottic airway without inflatable cuff. *Anaesthesia* 2005; 60: 1022-6.

5. Wharton N.M., Gibbison B., Gab-bott D.A., Haslam G.M., Muchatuta N., Cook T.M. I-gel insertion by novices in manikins and patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 991-5.

6. Sharma S., Scott S., Rogers R., Popat M. The i-gel airway for ventilation and rescue intubation. *Anaesthesia* 2007; 62: 419-20.

7. Gatward J.J., Cook T.M., Seller C. et al. Evaluation of the size 4 i-gel trade mark airway in one hundred non-paralysed patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 1124-30.

8. Richez B., Saltel L., Banchereau F., Torrielli R., Cros A.M. A new single use supraglottic airway device with a noninflatable cuff and an esophageal

vent: an observational study of the i-gel. *Anesth Analg* 2008; 106: 1137-9.

9. Natalini G., Franceschetti M.E., Pantelidi M.T., Rosano A., Lanza G., Bernardini A. Comparison of the standard laryngeal mask airway and the Pro-Seal laryngeal mask airway in obese patients. *Br J Anaesth* 2003; 90: 323-6.

10. Tordoff S.G., Scott S. Blood contamination of the laryngeal mask airways and laryngoscopes — what do we tell our patients? *Anaesthesia* 2002; 57: 505-6.

Submitted 20.08.2012

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 615.21:616:831-005.4

Н. О. Бут, Е. В. Супрун\*

## МІТОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ РОНКОЛЕЙКІНУ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПОСТГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ У ЩУРІВ

КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 4», Дніпропетровськ, Україна,  
\* Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Н. А. Бут, Э. В. Супрун\*

### МИТОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У КРЫС

КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4», Днепропетровск, Украина,  
\* Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

На модели экспериментального фотоиндуцированного тромбоза сосудов головного мозга у крыс изучена митопротекторная активность Ронколейкина (0,01 мг/кг) в сравнении с Тиотриазолином (50 мг/кг). На фоне применения Ронколейкина отмечена достоверная стабилизация функциональной активности митохондрий (по блокированию открытия митохондриальных пор) и состояния тиол-дисульфидной системы — нормализация активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, повышение уровней восстановленных форм глутатиона и тиолов на фоне снижения их окисленных форм. По митопротекторной активности на модели фокального инсульта Ронколейкин сопоставим с Тиотриазолином, а по ряду показателей — превосходит его.

**Ключевые слова:** IL-2, Ронколейкин, митохондриальная пора, тиол-дисульфидная система, экспериментальная церебральная ишемия.

UDC 615.21:616:831-005.4

N. O. But, E. V. Suprun\*

### MITOPROTECTIVE EFFECT OF RONKOLEUKIN IN CORRECTION OF EXPERIMENTAL POST-HYPOXIC STATES IN RATS

Municipal establishment "Dnepropetrovsk Municipal Hospital N 4", Dnepropetrovsk, Ukraine,  
\* The National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Last decade a stable increase in morbidity is registered, pathogenesis of diseases involves basic or associated factor — afterhypoxic chain of pathophysiological changes in the tissue. In ischemia/hypoxia "cytokine cascade" is formed, in which ratio of cytokines, first of all interleukins, determines severity of afterhypoxic complication.

**Purpose of this study was** determination of recombinant IL-2 (Ronkoleukin) influence on dynamics of afterhypoxic changes in tissues of rats' brain with experimental focal stroke, mainly functional activity of mitochondria and thiol-disulfide system.

**Materials and methods.** Mitoprotective activity of Ronkoleukin (0.01 mg/kg) comparing to Tiotriazoline (50 mg/kg) was studied on the model of experimental photo-induced thrombosis of brain in rats. In homogenate of brain in rats with experimental focal stroke in early and distant afterischemic periods after initiation with cyclosporine-A by spectrophotometry there was determined opening of mitochondrial pore and activity of thiol-disulfide system (levels of reduced forms of glutathions and thiols, activity of glutathionperoxidase and glutathionreductase).

**Results and discussion.** On the model of focal stroke in rats afterischemic damage to brain tissue led to formation of dysfunction of mitochondria (by level of mitochondrial pore opening) and thiol-disulfide system — increase of level of glutathions and thiols on the background of reduction of their oxidized forms and activity of glutathionperoxidase and glutathionreductase.

On Ronkoleukin administration background it was noted significant stabilization of mitochondria functional activity (by blocking mitochondrial pore opening) and state of thiol-disulfide system — normalization of activity of glutathionperoxidase and glutathionreductase, increase of levels of reduced forms of glutathions and thiols on the background of reduction of their oxidized forms. According to mitochondrial activity on the model of focal stroke, Ronkoleukin can be compared to Tiotriazoline and by some indices even better.

**Conclusions.** Ronkoleukin has a mitoprotective effect in afterischemic damages that can be used as perspective therapy in complex therapy in treatment of afterischemic stroke and for effective protection of brain tissue.

**Key words:** IL-2, Ronkoleukin, mitochondrial pore, thiol-disulfide system, experimental cerebral ischemia.



## Вступ

Протягом останніх десятиріч спеціалісти більшості економічно розвинених країн реєструють постійне зростання розповсюженості різних захворювань, при яких основою або супровідним фактором патогенезу є постгіпоксичний ланцюг патофізіологічних змін тканини [7; 9; 20; 21].

Гіпоксія виникає як в умовах дефіциту кисню в навколишньому середовищі, так і внаслідок різних патологічних станів, пов'язаних із порушенням дихальної, серцево-судинної систем або транспортної функції крові. При цьому доставка кисню до тканин знижується до рівня, що є недостатнім для підтримання метаболізму, структури та функції клітин [11]. Градуальні коливання напруження кисню в середовищі призводять до змін функціонально-метаболічного стану клітин, які характеризуються дестабілізацією системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи, формуванням мітохондріальної дисфункції, енергетичного дефіциту та розвитком біоенергетичної (тканинної) гіпоксії [7]. Це зумовлює необхідність пошуку засобів захисту організму від гіпоксії за допомогою антигіпоксантів, які можна застосовувати в патогенетичній терапії при загальній або локальній ішемії та гіпоксії [13; 14].

В осередку ішемії/гіпоксії активуються клітини ендотелію, лейкоцити, макрофаги, які продукують цитокини [4]. Формується «цитокіновий каскад», при якому, залежно від терміну початку гіпоксії або реоксигенації, змінюється співвідношення цитокинів, у першу чергу інтерлейкінів (IL), що визначає ступінь вираженості запальної реакції, проліферацію та апоптоз клітин, умови для негайної або відтермінованої загибелі клітин навколо зони первинної ішемії/гіпоксії та обсяг постгіпоксичних ускладнень [3]. «Цитокінова мережа»

розглядається як саморегульовальна система, у функціонуванні якої беруть участь цитокини, антагоністи їх рецепторів, розчинні рецептори цитокинів, антитіла до цитокинів, інгібіторні білки та ін. [12]. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді та особливості розвитку патофізіологічних змін при ішемії/гіпоксії залежать від переважної активації субпопуляцій Т-лімфоцитів і синтезу ними цитокинів різних типів [5], тому важливою перспективною ланкою ефективного захисту тканини мозку в комплексній терапії постішемічних станів є застосування нових цитокинових препаратів інтерлейкінового ряду [17; 19].

Першим у зоні ішемії продукується IL-1, який також характеризується властивістю стимулювати синтез факторів росту — IL-2 та IL-4 [15]. IL-2 є важливим учасником формування швидкої імунної відповіді організму (індукує проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-лімфоцити) та бере участь в організації «цитокінової мережі» — стимулює синтез і секрецію інших цитокинів (IL-4, IL-6), гамма-інтерферону, колонієстимулювальних факторів і FNO $\alpha$ . У клінічній практиці IL-2 (Ронколейкін) застосовують для корекції вторинного імунного дефіциту при лікуванні сепсису різної етіології, тяжких гнійно-запальних захворювань та онкологічних процесів.

Ступінь патофізіологічних постгіпоксичних змін певною мірою залежить від формування «цитокінового каскаду», тому **метою** цієї роботи було вивчення впливу рекомбінантного IL-2 (Ронколейкіну) на динаміку постгіпоксичних змін у тканинах головного мозку щурів із експериментальним фокальним інсультом, а саме: функціональну активність мітохондрій і тіол-дисульфідної системи. Препаратом порівняння обрано Тіотріазолін — відомий цитопротектор метаболіт-

ної дії, який широко застосовується при лікуванні різних захворювань у кардіології, неврології та клініці внутрішніх хвороб.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180–200 г, доставлених із розплідника ІФТ АМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при природній зміні дня і ночі. Усі процедури й оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання лабораторних тварин у біомедичних дослідженнях». Клінічну картину фокального інсульту (ФІ) відтворювали на моделі двостороннього фотоіндукованого тромбозу судин, при якому утворюється постійний за обсягом та локалізацією осередок ішемії. Методика ґрунтується на принципі фотохімічної стимуляції утворення тромбів у судинах мозку при взаємодії світлового променя з флуоресцентним барвником, попередньо введеним у кровоносне русло [18].

Тварини були розподілені на 4 групи по 10 щурів. Перша група — умовно оперовані тварини (УО), друга — тварини з ФІ (контрольна патологія — група К), третя — тварини з патологією, яким вводили Ронколейкін (група Р) дозою 0,01 мг/кг внутрішньом'язово відразу після моделювання ФІ та надалі — 1 раз на добу протягом 18 днів. Препарат порівняння Тіотріазолін вводили тваринам четвертої групи у тому ж режимі терапевтичною дозою 50 мг/кг. Після закінчення гострого періоду ішемії (4 дні) та фази відновлення (18 днів) тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації. Мозок швидко витягували, відокремлювали скроневі частки, які гомогенізували в рідкому азоті.

Для вивчення функціонального стану мітохондрій у гомо-



генаті мозку після ініціації циклоспорином-А визначали відкриття мітохондріальної пори (МП) спектрофотометрично [1]. Для вивчення активності тіол-дисульфідної системи визначали рівні відновлених та окиснених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГПР) та глутатіонредуктази (ГР) у гомогенаті головного мозку щурів із фокальною ішемією в ранньому та віддаленому постішемичних періодах. Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою [8]. Концентрацію глутатіону, окисненого та відновленого, визначали флюорометричним методом у реакції з о-фталевим ангідридом [6]. Активність ферментів тіол-дисульфідної системи — ГПР і ГР — визначали спектрофотометрично [2]. Отримані дані були проаналізовані варіаційно-статистичним методом із використанням критерію t-Стюдента. Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більш ніж 95 % ( $p < 0,05$ ), які позначали як  $p^{УО}$  (щодо групи умовно оперованих тварин),  $p^K$  (щодо контрольної групи),  $p^T$  (щодо групи Тіотріазоліну) або  $p^P$  (щодо групи Ронколейкіну).

### Результати дослідження та їх обговорення

У нашому експерименті в контрольній групі (рис. 1) зафіксовано значні негативні зміни функціонального стану мітохондріальної мембрани та порушення  $Ca^{2+}$ -гомеостазу — на 4-ту добу спостереження відкриття МП на фоні циклоспорино А було заблоковано на 48 % щодо групи УО ( $p^{УО} < 0,001$ ), у подальшому на 18-ту добу цей показник був нижчий за контрольні на 51 % ( $p^{УО} < 0,001$ ).

Відомо, що мембранний потенціал у мембрані проявляється як електричне поле високої напруги (~105 В/см), яке впливає на макромолекули

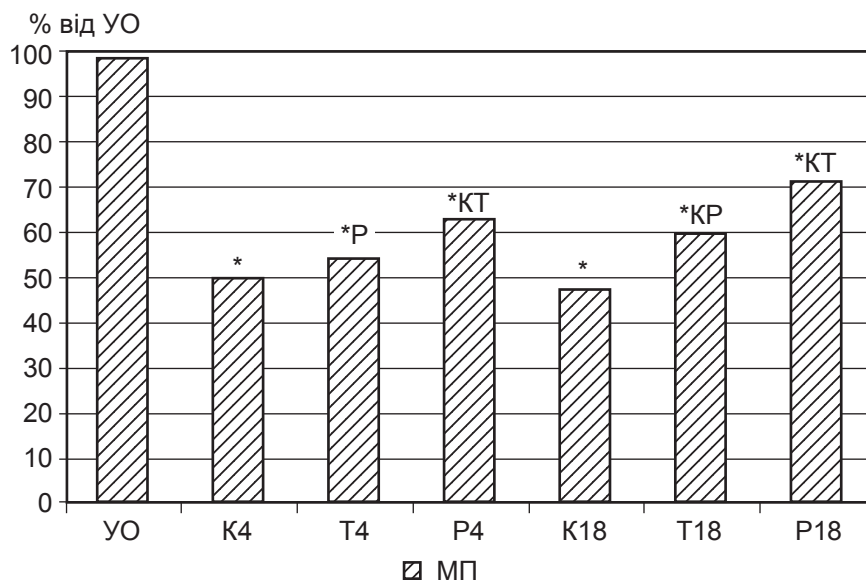


Рис. 1. Показник відкриття мітохондріальної пори у мозку щурів із фотоіндукованим тромбозом (4-та і 18-та доба). На рис. 1–4: УО — група умовно оперованих тварин; К 4 і К 18 — контрольна група на 4-ту і 18-ту добу досліді; Т 4 і Т 18 — група Тіотріазоліну на 4-ту і 18-ту добу досліді; Р 4 і Р 18 — група Ронколейкіну на 4-ту і 18-ту добу досліді. Статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ): \* — щодо хібнооперованих тварин; К — щодо тварин контрольної групи; Т — щодо тварин групи Тіотріазоліну; Р — щодо тварин групи Ронколейкіну

мембрани і надає їх заряджені групам певну просторову орієнтацію. Особливо важливим є те, що дане електричне поле забезпечує закритий стан так званих активаційних воріт натрієвих каналів і відкритий стан їх інактиваційних воріт. Цим забезпечується стан спокою мембрани клітини та готовності до змін. Навіть відносно невелике зниження мембранного потенціалу (часткова деполаризація) відкриває активаційні ворота цих каналів і виводить клітину зі стану спокою.

При ішемичному ураженні тканини мозку внаслідок дефіциту кисню трансмембранний градієнт  $H^+$ -іонів змінюється, що призводить до зниження мембранного потенціалу. Виникає деполаризація та дестабілізація внутрішньої мембрани мітохондрій, формується так звана неселективна РТ пора (permeability transition pore — РТП) [10; 11]. До складу РТ пори входять білки внутрішньої мембрани, наприклад АНТ, і білки зовнішньої мембрани — залежний від напруги аніонний канал (VDAC), який працює в

місцях контактів зовнішньої та внутрішньої мембран, утворюючи канал, через який можуть проходити молекули розміром 1,5 кД. Відкриття такого каналу у внутрішній мембрані приводить до встановлення рівноваги іонів у матриксі та міжмембранному просторі мітохондрій, розповсюджує градієнт  $H^+$  по внутрішній мембрані та розриває респіраторний ланцюг. Відкриття РТ пори також приводить до об'ємної дисрегуляції мітохондрій через гіперосмоляльність матриксу, що спричинює збільшення його об'єму, розриви зовнішньої мембрани та зростаючу дестабілізацію мітохондрій і клітин мозку в цілому [16].

В експерименті Ронколейкін, введений щурам із фокальною ішемією, виявив значну мітопротекторну активність. Функціональна активність мітохондрій головного мозку тварин була стабілізована вже у гострому періоді після фокального ушкодження тканини мозку — показник відкриття МП збільшився на 26 % щодо контрольної групи ( $p^K < 0,001$ ) і



на 16 % перевищив показники групи Тіотріазоліну ( $p^T < 0,05$ ). У віддаленому періоді після ФІ внаслідок корекції мітохондріальної активності під дією Ронколейкіну показник відкриття МП на 43 % перевищував рівень контрольної групи ( $p^K < 0,001$ ) і на 18 % — показники групи Тіотріазоліну ( $p^T < 0,05$ ).

Аналіз функціональної активності мітохондрій у головному мозку експериментальних тварин у стані постішемичного ушкодження свідчить, що в групі із застосуванням Ронколейкіну стабільність МП ефективно відновлюється і динамічно зростає з максимальним проявом у відновлювальному періоді. Відновлюється також фізіологічний іонний баланс, зникають прояви деполаризації, що запобігає дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій, формуванню неспецифічного каналу — РТ пори, розривам зовнішньої мембрани та мітоптозу.

Відкриття пор відбувається внаслідок окиснення або нітрозильовання тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), тому особливу увагу ми звернули на стан тіол-дисульфідної системи. Більшість тіолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) і пов'язані з ними ферментні системи прямо й опосередковано беруть участь у функціонуванні різних ланок захисту клітин. Внутрішньоклітинний пул глутатіону включає відновлену (GSH) та окиснену (GSSG) форми, змішані дисульфіди та тіоефіри. Глутатіонпероксидаза (GSH), глутатіонтрансфераза, ГР та NADPH утворюють глутатіонову антипероксидну систему, яка ефективно захищає клітини головного мозку при розвитку оксидативного стресу.

В експерименті ми визначили рівні відновлених та окиснених тіолів і глутатіону, активність ГПР і ГР у гомогенаті го-

ловного мозку щурів із фокальною ішемією в ранньому та віддаленому постішемичних періодах. У контрольних тварин при фотоіндукованому тромбозі в ранньому постішемичному періоді зафіксовано зниження щодо контрольних показників рівня відновлених ( $p^{YO} < 0,05$ ) і підвищення на 23 % рівнів окиснених форм глутатіону ( $p^{YO} < 0,01$ ), що підтверджує формування порушення внутрішньоклітинного пулу глутатіону (рис. 2). У подальшому цей дисбаланс посилюється, на 18-ту добу показники зниження відновлених і підвищення окиснених форм глутатіону сягнули 34–38 % ( $p^{YO} < 0,01$ ). Аналогічні зміни зареєстровані в сумарному

пулі тіолів (рис. 3) — у гомогенаті головного мозку на 4-ту добу реєструвалося зниження щодо контрольних показників на 32 % рівнів відновлених тіолів і підвищення на 28 % — окиснених тіолів ( $p^K < 0,001$ ).

Глутатіонпероксидаза є одним із важливих компонентів антипероксидної ферментної системи клітин, ефективно її відновлює, запобігає нагромадженню гідропероксидів, розвитку неферментних реакцій і нагромадженню вторинних метаболітів. У гомогенаті мозку контрольних тварин розвиток ФІ супроводжувався стабільним зниженням активності ГПР (рис. 4) на 18–21 % ( $p^{YO} < 0,01$ ) протягом усього терміну дослідження.

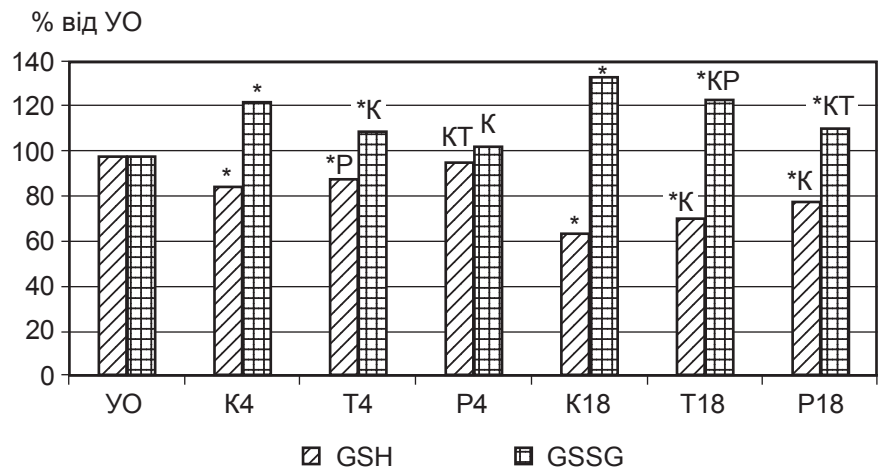


Рис. 2. Вміст відновлених та окиснених форм глутатіону в гомогенаті мозку щурів із фотоіндукованим тромбозом (4-та і 18-та доба)

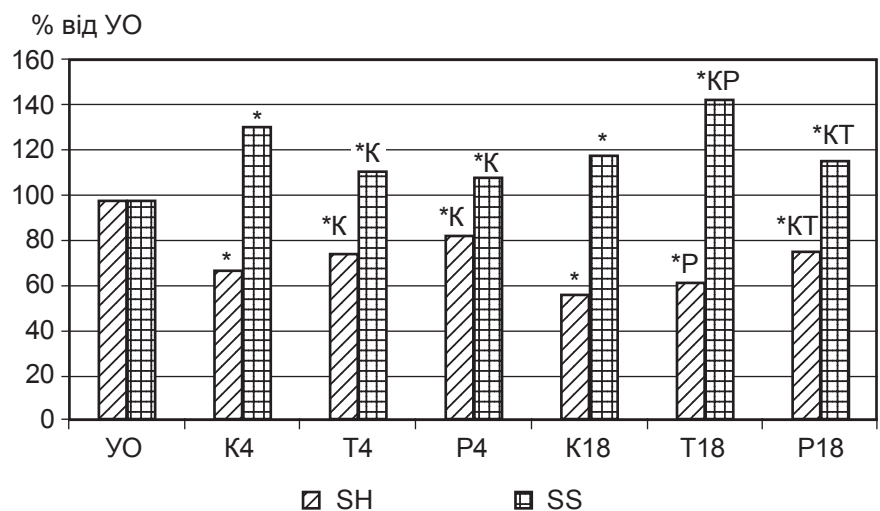


Рис. 3. Вміст відновлених (SH) та окиснених (SS) тіолів у гомогенаті мозку щурів із фотоіндукованим тромбозом (4-та і 18-та доба)



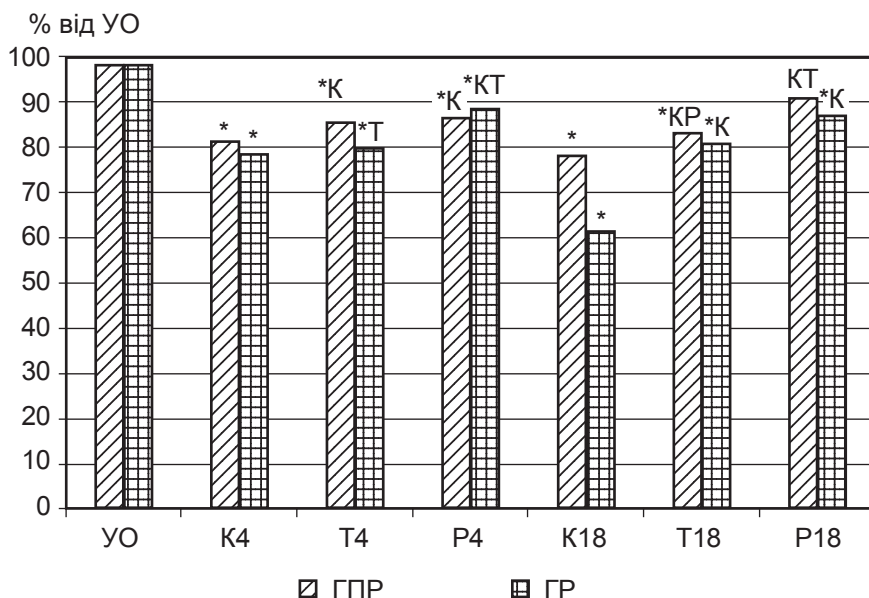


Рис. 4. Вміст глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в гомогенаті мозку щурів із фотоіндукованим тромбозом (4-та і 18-та доба)

Подібні зміни зареєстровано щодо активності ГР, яка разом з ГПП має найбільше значення для підтримання в організмі певного рівня активного глутатіону шляхом відновлення його дисульфідної форми. У гомогенаті тканини мозку щурів контрольної групи розвиток фокальної ішемії супроводжувався зниженням активності ГР (див. рис. 4) у гострому періоді на 21 % ( $p^{YO} < 0,05$ ) із подальшим прогресуванням — до 36 % на 18-ту добу експерименту ( $p^{YO} < 0,01$ ).

Таким чином, при ішемічному ураженні тканини мозку зміцнення тіол-дисульфідної системи відбувається внаслідок зниження її відновлених інтермедіатів на фоні зростання окиснених форм і значного падіння рівня відновленого глутатіону. Ці патобіохімічні зміни призводять до суттєвих функціональних порушень у нейрональних клітинах, які є необоротними [11]. Окиснення тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білків внутрішньої мембрани мітохондрій сприяє відкриттю гігантської РТ пори мітохондрій і дестабілізації її ферментних систем, що призводить до розвитку стійкої мітохондріальної дисфункції і, як наслідок, до загибелі — міто-

птозу. В умовах порушення генерації енергії в клітині, викликаного дисфункцією мітохондрій, втрата НАД і АТФ призводить до загибелі клітин внаслідок некрозу або апоптозу [10; 16].

Ронколейкін, введений тваринам із фотоіндукованим тромбозом, інгібує утворення окиснених форм глутатіону протягом усього терміну дослідження на 18–17 % ( $p^K < 0,05$ ). Рівень відновлених форм глутатіону на 18-ту добу після ФІ відновлюється практично до рівня групи УО ( $p^K < 0,01$ ), що перевищує ефект Тіотріазоліну ( $p^T < 0,05$ ). Також під дією Ронколейкіну підвищується концентрація відновлених тіолів на фоні зниження їх окиснених форм ( $p^K < 0,01$ ), відновлюється стан ферментів тіол-дисульфідної системи — підвищується активність глутатіонпероксидази практично до рівня групи УО в гострому періоді після ФІ ( $p^K < 0,01$ ) та активність ГР на 32 % щодо контрольних тварин у віддаленому постішемічному періоді ( $p^K < 0,01$ ).

### Висновки

Результати проведеного дослідження підтверджують, що на моделі фокального інсуль-

ту у щурів постішемічне ушкодження тканини мозку супроводжувалося формуванням дисфункції мітохондріальних пор) і тіол-дисульфідної системи — підвищення вмісту окиснених форм тіолів, глутатіону на фоні зниження рівнів їх відновлених форм та активності глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази.

Застосування Ронколейкіну дозою 0,01 мг/кг вірогідно стабілізує функціональну активність мітохондрій головного мозку щурів із фокальним інсультом, що підтверджується блокуванням відкриття мітохондріальних пор (на фоні ініціації їх циклоспорином). На моделі фокального інсульту у щурів мітопротекторна дія Ронколейкіну була подібна до дії Тіотріазоліну, з максимальним проявом активності на 18-ту добу дослідження.

Ронколейкін дозою 0,01 мг/кг нормалізує стан ферментів тіол-дисульфідної системи (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази), що приводить до нормалізації рівнів відновлених форм глутатіону та тіолів на фоні зниження їх окиснених форм у клітинах головного мозку щурів із експериментальним фотоіндукованим тромбозом. Активність Ронколейкіну щодо стабілізації тіол-дисульфідної системи більш виражена у відновлювальному періоді після ішемії, подібна до дії Тіотріазоліну та перевищує її.

Отже, Ронколейкін проявляє значний мітопротективний ефект при постгіпоксичних ушкодженнях, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у комплексній терапії постішемічних станів, зокрема для ефективного захисту тканини мозку.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аكوпова Л. В. Снижение чувствительности митохондрий к  $Ca^{2+}$ -зависимому открытию поры в условиях длительной инкубации / Л. В. Аكوпова, В. Ф. Сагач // Украинский биохимический журнал. — 2004. — Т. 76, № 35. — С. 61–65.



2. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. — М. : Наука, 1969. — 739 с.
3. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мегрешвили, Р. Р. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.
4. Жданов Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 27–30.
5. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев — СПб. : Фолиант, 2008. — 552 с.
6. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко, В. В. Шпрах [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1 (39). — С. 63–65.
7. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манушина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 27–33.
8. Прохорова М. И. Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. — 368 с.
9. Путилина М. В. Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 28–39.
10. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник [и др.] — Донецк : Изд. дом «Заславский», 2009. — 261 с.
11. Фактор транскрипции HIF-1 $\alpha$ , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишкина [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 17–25.
12. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.
13. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 20–22.
14. Bacigaluppi M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D. M. Hermann // Scientific World J. — 2008. — Vol. 13 (8). — P. 698–712.
15. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. — 1998. — Vol. 135. — P. 181–186.
16. Dhar-Mascareno M. Hypoxia — reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Caceramo // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — Vol. 38, N 10. — P. 1548–1554.
17. Dietrich W. D. Cerebral endothelial microvilli: Formation following global cerebral ischemia / W. D. Dietrich, R. Busto, M. D. Ginsburg // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 1984. — Vol. 43. — P. 72–83.
18. Donnan G. A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture / G. A. Donnan // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 242–251.
19. Green A. R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly / A. R. Green // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153 (Suppl. 1). — P. 325–338.
20. Olesen J. Consensus document on European brain research / J. Olesen, M. G. Baker, T. Freund [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2006. — Vol. 77. — P. 1–49.
21. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 25–146.
7. Manukhina E.B., Dauni H.F., Mallet R.T. et al. Protective and damaging effects of periodic hypoxia: role of azote oxide. *Bullein RAMS* 2007; 2: 27-33.
8. Prokhorova M.I. Modern methods in biochemistry (carbohydrative and energatic metabolism). L., Press LGU, 1986. 368 p.
9. Putilina M.V. Combined neuroprotective therapy of acute disorder of brain circulation. *Consilium Medicum* 2009; 11, 2: 28-39.
10. Belenichev I.F., Cherniy I.F., Kolesnik J.M. et al. Rational neuroprotection. Donetsk, Izd. Dom Zaslavski, 2009. 261 p.
11. Sazonova T.G., Zukova A.G., Anchishkina N.A. [and others] Factor of transcription HIF-1 $\alpha$ , proteins of immdiate response and resistance of membrane structure in dynamics after acute hypoxia. *Bullein RAMS* 2007; 2: 17-25.
12. Simbirtsev A.S. Cytokines: Classification and biological functions. *Cytokines and inflammation* 2004; 3, 2: 16-22.
13. Skvortsova V. I. Mechanisms of damaging action of cerebral ischemia and new therapeutic strategy. *Stroke* 2003; 9: 20-22.
14. Bacigaluppi M., Hermann D.M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. *Scientific World J.* 2008; 13 (8): 698-712.
15. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 181-186.
16. Dhar-Mascareno M., Caceramo J.M. Hypoxia — reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38, 10: 1548-1554.
17. Dietrich W.D., Busto R., Ginsburg M.D. Cerebral endothelial microvilli: Formation following global cerebral ischemia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1984; 43: 72-83.
18. Donnan G.A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke* 2008; 39: 242-251.
19. Green A.R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153 (Suppl. 1): 325-38.
20. Olesen J., Baker M.G., Freund T. [et al.] Consensus document on European brain research. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2006; 77: 1-49.
21. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25-146.

#### REFERENCES

Надійшла 4.09.2012



М. Я. Головенко<sup>1</sup>, І. Ю. Борисюк<sup>1</sup>, О. В. Карпова<sup>1</sup>, А. П. Ворожбит<sup>2</sup>

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АЛКОДЕЗУ В ПРОФІЛАКТИЦІ ЕТАНОЛІНДУКОВАНОГО ЗНИЖЕННЯ ЗДАТНОСТІ БІЛИХ ЩУРІВ ДО НАВЧАННЯ

<sup>1</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна

УДК 612.81:615.099.08

### Н. Я. Головенко<sup>1</sup>, И. Ю. Борисюк<sup>1</sup>, О. В. Карпова<sup>1</sup>, А. П. Ворожбит<sup>2</sup> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛКОДЕЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЭТАНОЛИНДУЦИРОВАННОГО СНИЖЕНИЯ ОБУЧАЕМОСТИ БЕЛЫХ КРЫС

<sup>1</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

Сегодня ведется интенсивный поиск эффективных лекарственных средств для профилактики когнитивного дефицита, вызванного острой алкогольной интоксикацией. Целью настоящей работы является изучение профилактической эффективности алкодеза в отношении этанол-индуцированного снижения обучения экспериментальных животных.

Для моделирования тяжелой степени нейротоксического действия этанола крысам-самцам внутрижелудочно вводили раствор этанола (6 г/кг) за 1 ч до обучения, животным второй группы за 1 ч до введения этанола вводили метадоксин (интраперитонеально в дозе 200 мг/кг). Для исследования консолидации энграмм памяти животным первой группы вводили этанол непосредственно после обучения, животным второй подопытной группы вводили метадоксин за 1 ч до обучения и сразу после обучения вводили этанол.

Обучение животных и консолидация следов памяти оценивались по методике УРПИ в двухкамерном аппарате производства Ugo Basile с автоматической регистрацией времени пребывания в светлых и темных отсеках прибора.

В нормальных условиях показатель обучения в контрольной группе достаточно велик. При острой интоксикации этанолом наблюдается нарушение безусловной рефлекторной деятельности и обучения животных. Латентный период перехода в темный отсек у животных, отравленных этанолом, увеличивается в два раза. Алкодез предупреждает негативное воздействие этанола на обучение животных.

Алкодез проявляет некоторое активирующее действие, что проявляется в повышении двигательной активности животных и увеличении их вертикальных стоек. Однако активация, вызванная этим соединением, не нарушает формирования условного рефлекса, наоборот, она облегчает животным формирование активной реакции на условный стимул.

Этанол не влияет на консолидацию следов памяти у белых крыс, в связи с этим невозможно определить фармакологическое действие алкодеза на консолидацию энграмм памяти у этих животных.

Таким образом, алкодез может регулировать процессы памяти не только в норме, но и выступать в роли корректора в случае обратного функционального нарушения стрессовым фактором.

**Ключевые слова:** метадоксин, этанол, обучаемость, профилактическое влияние.

UDC 612.81:615.099.08

### М. Ya. Golovenko<sup>1</sup>, I. Yu. Borysyuk<sup>1</sup>, O. V. Karpova<sup>1</sup>, A. P. Vorozhbyt<sup>2</sup> AN EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE PREVENTIVE EFFECT OF ALCODEZ ON ETHANOL-INDUCED IMPAIRMENT OF LEARNING IN WHITE RATS

<sup>1</sup> A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> SI "Institute of Pharmacology and Toxicology, NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

An intensive search for effective drugs for the prevention of cognitive deficit caused by acute alcohol intoxication is carried out today. The aim of this work is to study the preventive effectiveness of alcodez on ethanole-induced reduction of training in experimental animals.

To model the severe neurotoxicity of ethanol, animals were injected intraperitoneally ethanol solution (6 g/kg). To study the effect of the compound to training, the first group of animals was injected ethanol 1 hr before training, the second group of animals was injected metadoxin (intraperitoneally at a dose of 200 mg/kg) 1 hr before ethanol administration. To study the consolidation of memory engrams the first group animals were administered ethanol immediately after the training, the second experimental group of animals were injected metadoxin 1 hr before training and ethanol was administered after training.

Animal education and consolidation of memory traces were evaluated by the URPI method in a double-chamber unit of Ugo Basile production with automatic recording of time spent in the light and dark compartments of the appliance.



Under normal conditions the rate of learning in the control group is good enough. With acute ethanol intoxication it was observed violation of unconditional reflex activity and training animals. The latent period of transition into the dark compartment in animals poisoned with ethanol doubles. Alkodez prevents negative effects of ethanol on animals training.

Alkodez shows some activating effect, which manifests itself in increase the physical activity of animals and increase their vertical supports. However, activation caused by this compound does not affect the formation of a conditioned reflex, on the contrary, it facilitates the formation of an active animal response to the conditioned stimulus.

Ethanol has no effect on the consolidation of memory traces in white rats. In this regard, it is impossible to determine the pharmacological effect of alkodez to consolidate memory engrams in rats poisoned with ethanol.

Thus, alkodez can regulate not only the normal processes of memory, but also act as a corrector in the case of reverse functional impairment with a stress factor.

**Key words:** metadoxine, ethanol, training, preventive effect.

Алкодез (метадоксин) є сіллю піридоксину і піроглутамінової кислоти, що беруть участь в енергетичному метаболізмі та у підтримці гомеостазу головного мозку, тобто їх дія зумовлена відповідною синергією. Відомо [1], що метадоксин впливає на процеси пам'яті та здатність до навчання.

Піридоксин (одна з трьох форм вітаміну В6) відіграє важливу роль у центральній нервовій системі як кофактор декарбоксилаз, що беруть участь у біосинтезі деяких нейромедіаторів (катехоламінів), які впливають на такі складні види мозкової діяльності, як засвоєння та відтворення отриманої інформації, емоційну стійкість, швидкість мислення [2]. Так, у дослідженнях [3] показано виникнення серйозного когнітивного дефіциту у тварин з дефіцитом вітаміну В6.

Піроглутамінова кислота (РСА) збільшує вивільнення ацетилхоліну і ГАМК у лобно-тім'яній частині кори головного мозку, гальмує вивільнення дофаміну та синхронізує електрокортикограму у морських свинок [4], а також покращує здатність до навчання щурів [5]. У клінічних дослідженнях виявлено, що РСА є ефективною сполукою щодо гальмування алкогольіндукованих порушень пам'яті [6] та у пацієнтів із мультиінфарктною деменцією. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ефективності РСА було показано [7] покращання також вербальної функції пам'яті у пацієнтів, що мають вікові проблеми пам'яті.

Дозозалежний вплив етанолу на центральну нервову систему, який призводить до зниження когнітивних функцій, є добре вивченим. Для етилового спирту в нервовій тканині тварин і людини відсутні специфічні рецептори, що забезпечують відповідну дію. Він взаємодіє з багатьма компонентами клітин мозку (через позатавтрушньоклітинні рецептори, вторинні посередники рецепторів, ферментні системи), змінюючи роботу медіаторних систем, які беруть участь у регуляції пізнавальних процесів. Так, у роботах [8] встановлено, що прийом алкоголю викликає посилення вивільнення та руйнування норадреналіну, дофаміну. ГАМК-ергічна нейромедіаторна система залежно від стану ЦНС відповідає на введення алкоголю як зниженням, так і підвищенням вмісту ГАМК. Холінергічна нейротрансмітерна система відповідає на алкоголь переважно зниженням синтезу ацетилхоліну, який відіграє найважливішу роль у мнемонічних процесах.

Нині триває інтенсивний пошук ефективних лікарських засобів для профілактики когнітивного дефіциту, викликаного гострою алкогольною інтоксикацією.

**Мета** нашого дослідження — вивчення профілактичної ефективності алкодезу щодо етаноліндукованого зниження здатності до навчання експериментальних тварин.

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

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 180–240 г.

Догляд за тваринами й експериментальні дослідження проводилися згідно з вимогами нормативних документів [9; 10].

На початку досліду визначили, що летальна доза ( $LD_{95}$ ) 40 % розчину етанолу для щурів становить 12 г/кг. Для моделювання тяжкого ступеня нейротоксичної дії етанолу тваринам дослідних груп вводили розчин етанолу внутрішньошлунково через зонд дозою 6 г/кг. Метадоксин вводили інтраперитонеально дозою 200 мг/кг тваринам однієї з дослідних груп. Доза препарату була розрахована виходячи з того, що для людини застосовують у середньому дозу 1500 мг на добу. Відповідно  $1500 \text{ мг} / 75 \text{ кг} = 20 \text{ мг/кг}$  (10-видовий коефіцієнт для гризунів), що становить 200 мг/кг.

Для дослідження впливу метадоксину на здатність до навчання тваринам однієї з дослідних груп вводили етанол за 1 год до навчання, тваринам другої дослідної групи за 1 год до введення етанолу — метадоксин.

Для дослідження консолідації енграм пам'яті тваринам однієї дослідної групи вводили етанол безпосередньо після навчання, тваринам другої дослідної групи вводили метадоксин за 1 год до навчання та відразу після навчання — етанол.

Здатність до навчання тварин і консолідація слідів пам'яті оцінювали за методикою УРПУ в двокамерному апараті виробництва Ugo Bazine з автоматичною реєстрацією часу перебування інтактних і дослідних тварин у світлих і темних



Таблиця 1

**Вплив метадоксину (200 мг/кг) на здатність до навчання у білих щурів, отруєних етанолом (6 г/кг)**

Умови досліджу	n	ЛП до навчання, с	ЛП після навчання, с	% навчених тварин
Контроль	10	4,9±1,2	10,2±16,8	90
Етанол, 6 г/кг	9	10,2±1,9	39,3±8,7	44
Алкодез (200 мг/кг) + етанол (6 г/кг)	8	3,7±0,4*	92,8±0*	87*

Примітка. \* — різниця вірогідна порівняно з дослідною групою (етанол).

відсіках приладу [11]. Для оцінки консолідації пам'яті тестування УРПУ здійснювалося через 24 год після навчання тварин.

Розрахунки оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel. Отримані результати піддавали статистичному аналізу з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірність результатів розраховували при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

У нормальних умовах, за відсутності будь-яких несприятливих впливів, показник навчання у контрольній групі досить високий. У даному разі це пов'язано з тим, що практично всі тварини добре навчаються. Однак у тесті УРПУ позитивна дія ноотропного агента краще проявляється не в нормальних умовах, а при слабкому режимі підкріплення або на фоні амнезії різного генезу [12; 13]. При цьому позитивний ефект ноотропів найбільше проявляється на початкових фазах вироблення умовного рефлексу — стадії нагромадження нової інформації [14].

Так, проведені досліді показали, що при гострій інтоксикації етанолом спостерігається порушення безумовної рефлексорної діяльності та навчання тварин (табл. 1). Латентний період (ЛП) переходу у темний відсік до навчання у тварин, отруєних етанолом, збільшується вдвічі ( $p < 0,05$ ). Кількість тварин, які виконували УРПУ при інтоксикації етанолом, зни-

жується вдвічі ( $p < 0,05$ ). При введенні алкодезу (200 мг/кг) за 1 год до отруєння етанолом (6 г/кг) були отримані результати, які свідчать, що сполука запобігає негативному впливу етанолу на процес навчання тварин. При цьому здатність до навчання щурів дослідної групи, з попереднім введенням алкодезу, досягала рівня даного показника в інтактній групі тварин (рис. 1).

Можна припустити, що одним із факторів, який зумовлює позитивний вплив алкодезу на початкові етапи вироблення умовного рефлексу, є його активуюча дія. Про наявність у цієї речовини деякої активуючої дії свідчить незначне підвищення рухової активності тварин порівняно з контролем. Крім того, у цих тварин спостерігалось більше вертикальних стійок, що може розглядатися як корелят більшої дослідницької активності. Однак активація, спричинена цією сполукою, не порушує формування умовного рефлексу, а, навпаки, полегшує тваринам формування активної реакції на умовний стимул. Підтвердження цьому — більш швид-

% навчених тварин

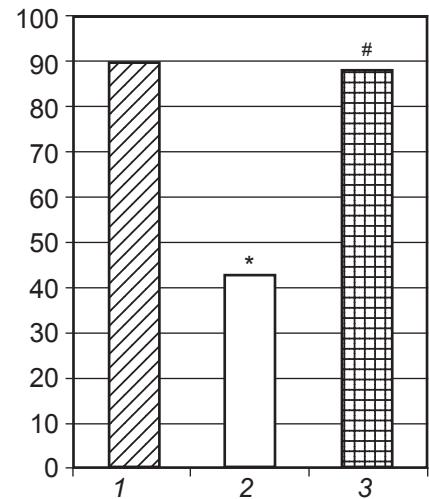


Рис. 1. Вплив метадоксину (200 мг/кг) на здатність до навчання у білих щурів, отруєних етанолом (6 г/кг): 1 — контроль; 2 — етанол (6 г/кг); 3 — метадоксин (200 мг/кг) + етанол (6 г/кг); \* — достовірна різниця щодо контролю; # — достовірна різниця порівняно з дослідною групою (етанол)

ке зменшення у дослідних групах кількості випадків відсутності переходів в іншу половину камери на звук і струм.

Згідно з отриманими результатами, етанол дозою 6 г/кг не впливає на консолідацію слідів пам'яті у білих щурів (табл. 2). У зв'язку з цим неможливо визначити фармакологічний вплив алкодезу на консолідацію енграм пам'яті у щурів, отруєних етанолом. Показники консолідації пам'яті в контрольній і дослідних групах були приблизно однаковими.

Отже, показано, що алкодез (200 мг/кг), введений за 1 год до введення етанолу (6 г/кг), запобігає порушенням безумовної рефлексорної діяльності

Таблиця 2

**Вплив метадоксину на консолідацію енграм пам'яті у білих щурів, отруєних етанолом, n=10**

Умови досліджу	Через 24 год після навчання	
	Латентний період, с	% навчених тварин
Контроль	169,7±12,6	90
Етанол, 6 г/кг	146,0±9,3	80
Алкодез (200 мг/кг) + етанол (6 г/кг)	162,4±7,5	90



та здатності до навчання тварин внаслідок тяжкого ступеня нейротоксичної дії етанолу.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження продемонстрували, що алкодез може регулювати процеси пам'яті не тільки в нормі, але й коригувати у разі оборотного функціонального порушення їх стресовим чинником.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence / I. Guerrini, C. Gentili, G. Nelli, M. Guazzelli // Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy. – 2006. – Vol. 1, N 35. – P. 1–5.

2. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice / F. Fornai, M. Grazia Alessandri, U. Bonuccelli [et al.] // J Pharm Pharmacol. – 1993. – Vol. 45. – P. 476–478.

3. Wei I. L. Vitamin B6 deficiency decreases the glucose utilization in cognitive brain structures of rats / I. L. Wei, Y. H. Huang, G. S. Wang // J. Nutr. Biochem. – 1999. – Vol. 10. – P. 525–531.

4. Pyroglutamic acid administration modifies the electrocorticogram and increases the release of acetylcholine and GABA from the guinea-pig cerebral cortex / T. Antonelli, V. Carla, L. Lambertini [et al.] // Pharmacol Res Commun. – 1984. – Vol. 16. – P. 189–197.

5. Effects of pyroglutamic acid on learning and memory processes in rats / F. Drago, G. Continella, C. Valerio [et al.] // Acta Ther. – 1987. – Vol. 13. – P. 587–593.

6. Sulla Reversibilita Dei Disordini Cognitivi Negli Alcolisti Cronici In Fase Di Dissauefazione / E. Sinforiani, M. Trucco, A. Cavallini [et al.] // Minerva Psichiatrica. – 1985. – Vol. 26. – P. 339–342.

7. Pyroglutamic acid improves the age associated memory impairment / S. Grioli, C. Lomeo, M. Quattropani [et al.] // Clin. Pharmacol. – 1990. – Vol. 4. – P. 169–173.

8. Анохина И. П. Роль нарушений функций катехоламиновой системы мозга в патогенезе хронического алкоголизма / И. П. Анохина, Б. М. Коган // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1975. – Т. 75. – С. 1874–1883.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, М. А. Сайфетдінова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. А. В. Стефанова. – К. : Видав. дім «Авіценна», 2002. – 527 с.

11. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 385 с.

12. Завалишин И. А. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1996. – № 2. – С. 111–114.

13. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе / М. М. Козловская, И. И. Козловский, Е. А. Вальдман, С. Б. Середенин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 6. – С. 751–761.

14. Беленичев И. Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. Р. Стец // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 26. – С. 34–41.

#### REFERENCES

1. Guerrini I., Gentili C., Nelli G., Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2006; 1, 35: 1-5.

2. Fornai F., Grazia Alessandri M., Bonuccelli U., Scalori V., Corsini G.U. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45: 476-478.

3. Wei I.L., Huang Y.H., Wang G.S. Vitamin B6 deficiency decreases the glucose utilization in cognitive brain structures of rats. *J. Nutr. Biochem.* 1999; 10: 525-531.

4. Antonelli T., Carla V., Lambertini L., Moroni F., Bianchi C. Pyroglutamic acid administration modifies the electrocorticogram and increases the release of acetylcholine and GABA from the guinea-pig cerebral cortex. *Pharmacol Res Commun.* 1984; 16: 189-197.

5. Drago F., Continella G., Valerio C., D'Agata V., Astuto C., Spadaro F., Scapagnini U. Effects of pyroglutamic acid on learning and memory processes in rats. *Acta Ther.* 1987; 13: 587-593.

6. Sinforiani E., Trucco M., Cavallini A., Gualtieri S., Verri A.P., Spignoli G. Sulla reversibilita dei disordini cognitivi negli alcolisti cronici in fase di dissauefazione. *Minerva Psichiatrica* 1985; 26: 339-42.

7. Grioli S., Lomeo C., Quattropani M., Spignoli G., Villardita C. Pyroglutamic acid improves the age associated memory impairment. *Clin. Pharmacol.* 1990; 4: 169-173.

8. Anokhina I.P., Kogan B.M. The role of disorders of the brain catecholamine system in the pathogenesis of chronic alcoholism. *J. nevropatologii i psyhiatrii* 1975; 75: 1874-1883.

9. Cozhemyakin Yu.M., Chromov O.S., Filonenko M.A., Sayfetdinova M.A. Scientific and practical advice on the maintenance of laboratory animals. Kyiv, Avicena, 2002: 156.

10. Preclinical studies of drugs. Guidelines. Ed. A.V. Stefanov. Kyiv, Avicena, 2002: 527.

11. Buresh Ya., Bureshova O., Hyston D.P. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Moscow, Vysshaya shcola, 1991: 385.

12. Zavalishin I.A., Zakharova M.N. Oxidative stress — a common mechanism of injury in diseases of the central nervous system. *J. nevrologii i psyhiatrii im. S.S. Korsakova* 1996; 2: 111-114.

13. Kozlovskaya M.M., Kozlovskiy I.I., Valdman E.A., Seredenin S.B. Sеланк and short peptides taftsina family in the regulation of adaptive behavior under stress. *Ros. Fisiol. J. im. I.M. Sechenova* 2002; 88, 6: 751-761.

14. Belenichev I.F., Mazur I.A., Stec V.R. Nootropic therapy: past, present, future. *Novosti mediciny i farmacii* 2004; 26: 34-41.

Надійшла 12.10.2012



О. В. Оришака, І. Л. Вовчук, С. А. Петров

## ВИДІЛЕННЯ ЧАСТКОВО ОЧИЩЕНОЇ ТІАМІНПІРОФОСФОКІНАЗИ З НЕМАЛІГНІЗОВАНОЇ ТА ПУХЛИННОЇ ТКАНИНИ МІОМЕТРІЯ

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

УДК 577.152.344:577.15.072

О. В. Оришака, И. Л. Вовчук, С. А. Петров

### ВЫДЕЛЕНИЕ ЧАСТИЧНО ОЧИЩЕННОЙ ТИАМИНПИРОФОСФОКИНАЗЫ ИЗ НЕМАЛИГНИЗИРОВАННОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ МИОМЕТРИЯ

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

Цель работы состояла в препаративном выделении и частичной очистке Т-киназы для дальнейшего изучения ее свойств. Фракционное осаждение проводили сульфатом аммония, определение тиамин в диализатах — методом Г. Д. Елисейевой.

При 60 % насыщении белкового раствора сульфатом аммония доброкачественной и 40 % насыщении белкового раствора сульфатом аммония злокачественной опухоли миометрия зарегистрировано уменьшение количества фракций фермента Т-киназы до одной по сравнению с немалигнизированной тканью.

Установлено, что метод поэтапного фракционирования способствует иммобилизации Т-киназы, которая приводит к конформационным изменениям, повышающим активность и стабильность фермента. Процесс малигнизации миометрия приводит к уменьшению количества фракций фермента.

**Ключевые слова:** тиаминпирофосфокиназа, опухолевая ткань, миометрий.

UDC 577.152.344:577.15.072

O. V. Orishaka, I. L. Vovchuk, S. A. Petrov

### EXTRACTION OF PARTLY PURIFIED THIAMINE PYROPHOSPHOKINASE FROM NON-MALIGNANT AND TUMOR TISSUE OF MYOMETRIUM

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

T-kinase was extracted from the tissues of brain and liver, from plants and bacteria. In literature there are only few works where T-kinase purification to homogenous state from yeasts, higher plants and rats liver is described. Determination of T-kinase activity in organism tissues at different pathological states is insufficiently presented in literature and there are only several works on study of the enzyme activity in the liver of animals with tumors.

The aim of the study was to elaborate a technique of preparative extraction and partial purification of T-kinase for subsequent study of its properties.

Gradual fractional sedimentation was carried out by ammonium sulfate when saturating protein solution up to 20, 40, 60 and 80%. Each fraction was dialyzed in analogous conditions. Determination of free and total thiamine in dialyzates was carried out using tiochrome method by G. D. Yeliseyeva.

At analysis of myometrium tissue with tumor there was shown loss of T-kinase activity in the process of dialysis and step-by-step fractionation: protein solutions after dialysis, saturated by ammonium sulfate (at the concentrations 20% and 80%) did not possess enzymatic activity. At 40% saturation by ammonium sulfate of protein solution of myometrium tissue with benign neoplasm and at 60% saturation by ammonium sulfate of protein solution of myometrium tissue with malignancy one fraction of T-kinase appeared.

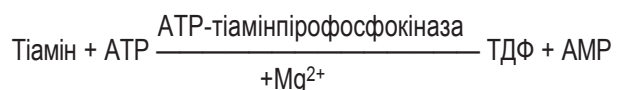
#### Conclusions:

1. The method of step-by-step fractionation facilitates T-kinase immobilization that results in conformational changes which enhance activity and stability of the enzyme.

2. Malignization process leads to narrowing of multiple spectrum of the enzyme fractions: from three fractions in non-malignant tissue to one in myometrium tissue with benign neoplasm and with malignancy.

**Key words:** thiamine pyrophosphokinase, tumor tissue, myometrium.

Процеси синтезу тіаміндифосфату (ТДФ) не відрізняються в клітинах тварин, рослин і мікроорганізмів, проте в останніх можливе існування деяких додаткових шляхів. АТФ-тіамінпирофосфокиназа (КФ 2.7.6.2) здійснює перенесення пірофосфатної групи з молекули АТФ до молекули тіаміну за участі іонів магнію, рН-оптимум його активності 6–8,4:



Тіамінпирофосфокиназа (у подальшому — Т-кіназа) виділена з тканин мозку [1; 2] та печінки тварин [3], рослин [4] і бактерій [5]. У літературі є лише декілька робіт з очищення Т-кінази до гомогенного стану: із пивних





дріжджів [5], вищих рослин [4], печінки щурів [3]. Визначення активності Т-кінази у тканинах організму за різних патологічних станів представлено в літературі недостатньо [6], а за ракової патології трапляються лише поодинокі роботи з вивчення активності ферменту, наприклад, у печінці тварин-пухлинноносіїв [7; 8].

На підставі викладеного стає очевидною необхідність дослідження функціонування ферменту при онкогенезі, який бере участь в утворенні біологічно активного коферменту. Вивчення механізмів регуляції активності цього ферменту на молекулярному та тканинному рівнях, порівняльні дослідження біохімічних властивостей Т-кінази немалігнізованої та пухлинної тканини можливі тільки в разі отримання їх в очищеному стані.

З огляду на те, що в сучасній літературі нами не було знайдено інформації щодо виділення та очищення препаратів Т-кінази з тканин немалігнізованого та пухлинного міометрія, **метою** роботи стало препаративне виділення та часткове очищення Т-кінази для подальшого вивчення її властивостей.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили з 5 зразками немалігнізованої тканини, а також зразками новоутворень міометрія: з 5 зразками доброякісних пухлин (вузлова фібролейоміома матки), з 5 зразками злоякісних пухлин (помірно-диференційована лейоміосаркома матки), вилучених операційним шляхом у жінок, які не отримували доопераційного медикаментозного лікування. Патоморфологічні діагнози були верифіковані за міжнародною класифікацією ВООЗ: визначали морфологічний стан пухлинної тканини і ступінь диференціювання клітин злоякісного новоутворення [9]. Матеріал для дослідження був наданий Одеським обласним онкодиспансером.

Усі зразки міометрія гомогенізували в шести об'ємах 0,25 М розчину сахарози в умовах, які запобігають руйнуванню субклітинних фракцій. Гомогенат центрифугували протягом 90 хв при 20 000 g (+ 4 °С). Осад ресуспендували у половинному об'ємі 0,25 М розчину сахарози, гомогенізували в аналогічних умовах, а супернатанти об'єднували. Білковий екстракт доводили 0,5 М трис-НСІ буфером до рН 7,7 і діалізували проти 40 об'ємів дистильованої води при + 4 °С протягом 12 год. Поступове фракційне осадження проводили сульфатом амонію, насичуючи білковий розчин до 20, 40, 60 та 80 %. Кожну фракцію діалізували в аналогічних умовах.

Визначення вільного та загального тіаміну у діалізатах проводили тіохромним методом Г. Д. Єлісеєвої [10], який ґрунтується на визначенні

продукту реакції окиснення тіаміну у лужному середовищі — тіохрому під дією червоної кров'яної солі, екстракції останнього в органічний розчинник і вимірюванні інтенсивності флуоресценції. В інкубаційну суміш вносили такі компоненти: 0,3 мкмоль тіамінброміду; 12 мкмоль АТФ; 40 мкмоль MgSO<sub>4</sub>; 50 мкмоль ацетатного буфера рН 5,5; 0,2 мл білкового розчину з відповідних діалізатів. Об'єм проби доводили до 1 мл та інкубували при 37 °С протягом 60 хв. За контроль слугували аналогічні проби з денатурованим білком. Питому активність Т-кінази виражали у наномолях тіаміну на міліграм білка за 1 хв. Вміст білка визначали за методом Lowry [11]. Статистичну достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Стьюдента [12].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Експериментально було встановлено, що діаліз — найбільш розповсюджений метод очищення білкових розчинів від низькомолекулярних сполук — не приводив до збільшення відносної та питомої активності ферменту. На цьому етапі відбувалася втрата білка в 2,1 разу порівняно з вихідним розчином. Це свідчить про те, що вихідний гомогенат містив багато низькомолекулярних сполук, які були вилучені в процесі діалізу. При подальшому поступовому осадженні білків сульфатом амонію була встановлена наявність не менше 3 фракцій із Т-кіназою активністю, які осаджувалися за різних ступенів насичення сульфатом амонію (табл. 1).

При 20 % насиченні сульфатом амонію осаджувалося 11,7 % загального білка, збільшувалася відносна активність ферменту в 57,0 разів, питома активність і коефіцієнт очищення збільшувалися в 1028,3 разу, а процент виходу на цьому етапі становив 1,6 % порівняно з вихідним розчином.

Отримані результати свідчать про втрату під час фракціонування речовин, які пригнічують ферментативну активність, серед яких можуть бути ендogenousні інгібітори Т-кінази.

Порівняно з 20 % насиченням сульфатом амонію, фракція з 40 % насиченням сульфатом амонію характеризувалася збільшенням вмісту білка у 3,7 разу, майже незмінною відносною активністю і зростанням питомої активності ферменту в 2,2 разу та коефіцієнта очищення — у 2,4 разу. Процент виходу ферменту при 20 та 40 % насиченні сульфатом амонію практично не відрізнявся.

Порівняння показників фракції 40 % насичення сульфатом амонію та вихідного розчину білка показало, що відносна активність ферменту зросла у 51,0 раз, питома активність і коефіцієнт очищення збільшилися в 244,0 рази,



**Фракціонування сульфатом амонію  
тіамінпірофосфокінази немалігнізованого міометрія, M±m n=5**

Етап виділення	Об'єм фракції (V), мл	Вміст білка, мг/мл	Відносна активність (ВА), нмоль тіаміну/г тканини за 1 хв	Питома активність, нмоль тіаміну/мг білка за 1 хв	Загальна активність, V · ВА	Коефіцієнт очищення	Вихід, %
Вихідний розчин білка	35,50±3,20	645±54	15,8±1,7	24,5±3,2	560±54	1	100
Розчин білка після діалізу	50,00±4,19	309±31	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00
20 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10,00±0,93	36±4	903,3±89,3	25090,6±251,3	9033±891	1024,08	1,6
40 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	11,50±0,92	134±12	801,9±84,2	5984,3±598,1	9221,9±934,0	244,3	6,7
60 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15,00±1,61	220±32	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00
80 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	36,00±3,38	4,0±3,4	709,7±68,6	177425,0±16222,4	25549,2±2555,0	6637,8	0,7

загальна активність також зросла у 16,5 рази, а процент виходу становив 6,7 %.

Подальше насичення білкового розчину сульфатом амонію до 60 % призводило до втрати активності Т-кінази, незважаючи на великий вміст білка, — 220 мг/мл. Щодо розподілу білка за фракціями, то його частка після 20 % насичення сульфатом амонію становила 11,7 %, після 40 % — 43,4 %, а при 60 % — 71,2 %. При 80 % насиченні сульфатом амонію зареєстровано найменший вміст білка, частка якого становила лише 1,3 %.

За 80 % насичення сульфатом амонію відносна активність ферменту практично не змінювалась, а питома активність і коефіцієнт очищення зросли у 2,8 разу порівняно з фракцією 40 % насичення сульфатом амонію. Порівнюючи 80 % насичення сульфатом амонію з вихідним білковим розчином, спостерігали зростання відносної та загальної активності у 45 разів, питомої активності та коефіцієнта очищення у 6637,7 разу, а процент виходу ферменту становив 0,7 %.

Аналіз розподілу за фракціями загальної активності ферменту показав, що 20,6 % її припадає на фракцію 20 % насичення сульфатом амонію, 21,1 % — на фракцію 40 % насичення сульфатом амонію та 58,3 % — на фракцію 80 % насичення сульфатом амонію.

Отже, діаліз і фракціонування сульфатом амонію призводять до розподілу білка і, власне, ферменту, залежно від його гідрофобності або гідрофільності. У тканині немалігнізованого міометрія було виявлено 3 фракції Т-кінази: гідрофобна, помірно гідрофобна та гідрофільна.

Діаліз білкового розчину доброякісної пухлини міометрія призводив до втрати активності досліджуваного ферменту, ймовірно, завдяки

інактивації ферменту під час діалізу (табл. 2). Втрата білка, порівняно з вихідним білковим розчином, становила 52 %. Подальше насичення білкового розчину сульфатом амонію до 20 % і 40 % насичення не приводило до появи активності ферменту. На цьому етапі білок за фракціями розподілявся таким чином: на 20 % насичення сульфатом амонію припадає 43,73 % білка, на 40 % — 11 % білка порівняно з білковим розчином після діалізу.

Подальше насичення сульфатом амонію до 60 % сприяло прояву активності ферменту: зростанню відносної активності у 15,2 разу, питомої активності та коефіцієнта очищення — у 41,6 разу, загальної активності — в 5,95 разу, процент виходу ферменту становив 14,3 % порівняно з розчином білка до діалізу.

Подальше насичення білкового розчину сульфатом амонію до 80 % призводило до втрати активності ферменту при найменшому (0,041 %) вмісті білка.

Таким чином, у процесі діалізу та поетапного фракціонування доброякісної пухлини спостерігали втрату активності Т-кінази: розчини білка після діалізу, за 20, 40 та 80 % насичення сульфатом амонію не проявляли ферментативної активності порівняно з білковим розчином до діалізу. Фракція 60 % насичення білкового розчину сульфатом амонію характеризувалася однією гідрофільною фракцією ферменту Т-кінази, імовірно, у процесі малігнізації відбуваються зміни електростатичних властивостей, внаслідок чого зменшується кількість фракцій ферменту з доброякісної пухлини.

Діаліз білкового розчину зі злоякісної пухлини міометрія призводив до втрати активності досліджуваного ферменту: у вихідному білковому розчині вона становила 11,2 нмоль тіамі-



**Фракціонування сульфатом амонію  
тіамінпірофосфокінази доброякісної пухлини міометрія,  $M \pm m$ ,  $n=5$**

Етап виділення	Об'єм фракції (V), мл	Вміст білка, мг/мл	Відносна активність (ВА), нмоль тіаміну/г тканини за 1 хв	Питома активність, нмоль тіаміну/мг білка за 1 хв	Загальна активність, V · ВА	Коефіцієнт очищення	Вихід, %
Вихідний розчин білка	32,00±3,20	930±94	25,8±3,0	27,8±2,1	825,6±82,0	1	100
Розчин білка після діалізу	47,00±4,59	485±51	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00
20 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	9,00±0,92	36,3±3,5	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00
40 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10,50±0,98	194±21	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00
60 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	12,50±1,21	340±33	393,3±41,0	1156,8±114,0	14459,6±1443,0	41,6	14,3
80 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	63,50±6,38	0,20±0,03	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00

ну/г тканини за 1 хв, а після діалізу відбувалася інактивація ферменту (табл. 3). На цьому етапі втрата білка порівняно з вихідним білковим розчином сягнула 52 %. Подальше насичення білкового розчину сульфатом амонію до 20 % не спричинило прояву активності ферменту. На цьому етапі білок за фракціями розподілявся таким чином: на фракцію 20 % насичення сульфатом амонію припадає 9,8 % білка, на фракцію 40 % насичення сульфатом амонію — 52,5 %, на фракцію 60 % насичення сульфатом амонію — 64,9 %, а фракція 80 % насичення сульфатом амонію характеризувалася найменшим вмістом білка, частка якого становила лише 1,13 % порівняно з білковим розчином після діалізу.

Отже, фракціонування сульфатом амонію при 60 % насиченні сприяло проявам активності ферменту: зростанню відносної активності у 19,2 разу, питомої активності та коефіцієнта очищення — у 70,4 разу, загальної активності — у 3,7 разу, а процент виходу ферменту становив 7,6 %, порівняно з розчином білка до діалізу.

Подальше насичення білкового розчину сульфатом амонію до 80 % призводило до втрати активності ферменту. Частка білка за 80 % насичення сульфатом амонію становила лише 1,1 %.

Таким чином, у процесі діалізу та поетапного фракціонування тканини міометрія зі злоякісним новоутворенням характеризувалися втратою активності ферменту: розчини білка після діалізу, при 20, 60 та 80 % насиченні сульфа-

Таблиця 3

**Фракціонування сульфатом амонію  
тіамінпірофосфокінази злоякісної пухлини міометрія,  $M \pm m$ ,  $n=5$**

Етап виділення	Об'єм фракції (V), мл	Вміст білка, мг/мл	Відносна активність (ВА), нмоль тіаміну/г тканини за 1 хв	Питома активність, нмоль тіаміну/мг білка за 1 хв	Загальна активність, V · ВА	Коефіцієнт очищення	Вихід, %
Вихідний розчин білка	39,00±3,20	686±64	11,2±1,3	16,4±1,8	639,6±62,0	1	100
Розчин білка після діалізу	59,00±4,19	354,0±35,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10,00±0,97	35,0±3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	11,00±1,02	186,0±18,9	214,9±24,0	1156,7±114,0	2363,7±237,0	70,6	7,6
60 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	13,50±1,41	230±21	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
80 % насичення (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	58,00±5,38	4,0±0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0



том амонію не мали ферментативної активності. За 40 % насичення білкового розчину сульфатом амонію встановлена одна гідрофобна фракція ферменту Т-кінази — імовірно, у процесі малігнізації відбуваються зміни електростатичних властивостей, внаслідок чого зменшується кількість фракцій ферменту зі злоякісної пухлини.

Дані літератури свідчать про те, що Т-кіназа як індивідуальний білок може бути отримана з білкового розчину печінки щурів за 60 % насичення його сульфатом амонію [2]. Однак нами встановлено, що поетапне фракціонування призводить до більш чіткого розділення та сприяє отриманню високоочищених індивідуальних форм Т-кінази з високою питомою активністю ферменту.

З наведеного видно, що метод поетапного фракціонування сприяє іммобілізації Т-кінази, що призводить до конформаційних змін, які підвищують активність і стабільність ферменту, що було показано іншими дослідниками для інших ферментів [13; 14].

### Висновки

1. Метод поетапного фракціонування сприяє іммобілізації Т-кінази, яка призводить до конформаційних змін, що підвищують активність і стабільність ферменту.

2. Процес малігнізації міометрія призводить до зменшення кількості фракцій ферменту: з трьох фракцій — у немалігнізованій тканині до однієї фракції — у доброякісному та злоякісному новоутвореннях міометрія.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Взаємодія тямінкінази мозку щурів із тяміном та його похідними* / С. Ю. Пилипчук, Ю. М. Пархоменко, З. С. Протасова [та ін.] // Український біохімічний журнал. — 2001. — Т. 73, № 2. — С. 51–56.
2. *Протасова З. С. Взаємодія тяміна с синапсомозга крив / З. С. Протасова, Ю. М. Пархоменко, Г. В. Донченко* // Український біохімічний журнал. — 1999. — Т. 71, № 4. — С. 50–57.
3. *Deus B. Subcellular distribution of thiamine pyrophosphokinase activity in rat liver and erythrocytes* / B. Deus, N. Blum // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1970. — Vol. 219, N 2. — P. 489–492.
4. *Singleton C. K. Molecular mechanisms of thiamine utilization* / C. K. Singleton, P. R. Martin // *Curr. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 1, N 2. — P. 197–207.
5. *Voskoboev A. I. Isolation and basic properties of thiamine pyrophosphokinase from brewing yeast* / A. I. Voskoboev, I. P. Chernikevich, Y. M. Ostrovsky // *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* — 1975. — Vol. 11, N 2. — P. 230–236.
6. *Staneva-Dobrovski L. Thiamine pyrophosphatase cytochemistry in rat endometrium during the oestrous cycle* / L. Staneva-Dobrovski // *Histochemistry.* — 1994. — Vol. 102, N 2. — P. 129–144.
7. *Kiessling K. H. Thiamine diphosphate in growing tissues. I. Thiamine diphosphate in normal and malignant tissues* / K. H. Kiessling // *Exp. Cell. Res.* — 1961. — N 2. — P. 311–319.

8. *Требухина Р. В. Особенности метаболизма тяміна в организме при росте злокачественных опухолей* : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра биол. наук / Р. В. Требухина. — Минск, 1984. — 32 с.

9. *Всемирная организация здравоохранения* // Материалы ежегодных отчетов. — СПб., 1981. — 286 с.

10. *Елисеєва Г. Д. Флуориметрическое определение тяміна, кокарбоксілазы и рибофлавіна в биологических объектах* / Г. Д. Елисеєва // *Витамины.* — 1953. — Т. 1. — С. 38–57.

11. *Protein measurement with the Folin phenol reagent* / O. H. Lowry, N. J. Rosenbrough, F. Z. Farr, L. J. Randal // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265–275.

12. *Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика* / П. Ф. Рокицкий. — Минск : Высш. школа, 1967. — 326 с.

13. *Шварцман А. Л. О структуре и функциях гексокиназы в раковых клетках человека* : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. Л. Шварцман. — Л., 1975. — 28 с.

14. *Тривен М. Иммуобилизованные ферменты* / М. Тривен. — М. : Мир, 1983. — 213 с.

### REFERENCES

1. *Pilipchuk S.Yu., Parkhomenko Yu.M., Protasova Z.S. et al. Interaction of thiamine kinase of brain in rats with thiamine and its derivatives.* *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2001; 73, 2: 51-56.
2. *Protasova Z.S., Parkhomenko Yu.M., Donchenko G.V. Interaction of thiamine of brain in rats with synaptosomes.* *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 1999; 71, 4: 50-57.
3. *Deus B., Blum N. Subcellular distribution of thiamine pyrophosphokinase activity in rat liver and erythrocytes.* *Biochem. Biophys. Acta.* 1970; 219, 2: 489-492.
4. *Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization.* *Curr. Mol. Med.* 2001; 1, 2: 197-207.
5. *Voskoboev A.I., Chernikevich I.P., Ostrovsky Y.M. Isolation and basic properties of thiamine pyrophosphokinase from brewing yeast.* *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 1975; 11, 2: 230-236.
6. *Staneva-Dobrovski L. Thiamine pyrophosphatase cytochemistry in rat endometrium during the oestrous cycle.* *Histochemistry* 1994; 102, 2: 129-144.
7. *Kiessling K.H. Thiamine diphosphate in growing tissues. I. Thiamine diphosphate in normal and malignant tissues.* *Exp. Cell. Res.* 1961; 2: 311-319.
8. *Trebukhina R.V. Peculiarities of thiamine metabolism with growth of malignant tumors.* *Avtoref. dis. ... d. biol. nauk.* Minsk, 1984: 32.
9. *Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. Materialy ezhegodnykh otchetov.* Sankt-Peterburg, 1981: 286.
10. *Yeliseyeva G.D. Fluorimetric determination of thiamine, cocarboxilase i riboflavin in biological objects.* *Vitamiны* 1953; 1: 38-57.
11. *Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr F.Z., Randal L.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent.* *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
12. *Rokitskiy P.F. Biologic statistics.* Minsk, Vyssh. shkola, 1967: 326.
13. *Shvartsman A.L. About structure and functions of hexokinase.* — *Avtoref. ... diss. kand. biol. nauk.* Leningrad, 1975: 28.
14. *Triven M. Immobilized enzymes.* M., Mir, 1983: 213.

Надійшла 4.07.2012



В. М. Запорожан, Г. С. Маринюк, М. Ю. Новіков

## КАРЦИНОМА ГЕРЕНА НА ФОНІ ГІПО- Й ГІПЕРТИРЕОЇДНОГО СТАНУ У ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського»,  
Сімферополь, Україна

УДК 618.145-006.66:616.441-008.6

В. Н. Запорожан, А. С. Маринюк, Н. Ю. Новиков

### КАРЦИНОМА ГЕРЕНА НА ФОНЕ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОИДНОГО СОСТОЯНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,*

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»,  
Симферополь, Украина*

Целью данного исследования была оценка влияния гипо- и гипертиреоидного состояния на течение опухолевого процесса в условиях эксперимента (на примере опухоли Герена). Показано, что при гипертиреоидном состоянии торможение роста опухоли составляет 26 % от контрольных значений, а при гипотиреозе — 12 %. Макроскопические изменения в опухолевой ткани сопровождаются смещением ядерно-цитоплазматического соотношения, уменьшением частоты атипичных митозов при гипертиреозе и увеличением этого показателя при гипотиреозе. Обсуждается роль тиреоидного статуса в определении динамики опухолевого роста.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, карцинома Герена, гипертиреоз, гипотиреоз.

UDC 618.145-006.66:616.441-008.6

V. M. Zaporozhan, G. S. Marynyuk, M. Yu. Novikov

### GUÉRIN'S CARCINOMA AT THE BACKGROUND OF HYPO- AND HYPERTHYREOID STATES IN THE LABORATORY RATS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

*S. I. Georgievskiy Crimean State Medical University, Simferopol, Ukraine*

The actuality of the problem is associated with the fact that cancer of endometrium is connected with pathology of the thyroid gland and it takes the fourth place among oncological tumors of women (after breast cancer, cancer of the lungs and large intestine). This type of cancer is 20% of all tumors of women's genitals. The aim of investigation was to assess the influence of hypo- and hyperthyroid state on the tumor process under experimental conditions (at the example of Guérin's carcinoma).

The experiment was performed on female Wistar rats weighing 160–180 g, which were divided into three groups: control group, animals with simulated hyperthyroid state and animals with simulated hypothyroid state. In 7 days after inoculation of tumor suspension we measured the orthogonal dimensions of the tumor, calculated its volume, and after removal of animals from the experiment performed microscopic examination of the samples of tumor and uterine body.

There was demonstrated that inhibition of Guérin's carcinoma growth is 26% of control values for hyperthyroid state and 12% — for hypothyroid state. Induced experimental hyper- and hypothyroid states contribute to progression of Guérin's carcinoma, which was followed with decreased nuclear-cytoplasmatic ratio and increased frequency of atypical mitosis. There is discussed the role of thyroid state in the determination of the dynamics of tumors growth.

**Key words:** endometrial cancer, Guérin's carcinoma, hyperthyroidism, hypothyroidism.

#### Вступ

У структурі захворюваності жіночого населення в Україні рак тіла матки (РТМ) посідає четверте місце [1]. Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на вивчення етіології та патогенезу РТМ у більшості країн світу, кількість хворих на рак даної локалізації продовжує неухильно зроста-

ти. Основною причиною виникнення гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) та пухлин у гормонозалежних тканинах є порушення утворення естрогенів і прогестерону [2] і, як наслідок — їх кількісного рівня.

Важливу роль у підвищенні концентрації естрогену та генезі ГПЕ відіграють нейрогуморальні розлади та порушення обміну речовин, що виникають

у результаті супровідних екстрагенітальних порушень. Щитоподібна залоза (ЩЗ), яка є однією з найважливіших ланок ендокринної системи, спричиняє істотний вплив на репродуктивну функцію [3].

За даними деяких авторів, тиреоїдні гормони діють на метаболізм, зростання, розвиток і диференціювання клітин у нормі та при пухлинному рос-



ті [4]. Відомо, що дисфункція ЩЗ впливає на ріст пухлин різного генезу як провокуючий фактор унаслідок функціональних порушень у гіпофізарно-оваріальній системі [5].

Гіпотиреоз, як і тиреотоксикоз, є найчастішою причиною ановуляції та дисфункціональних маткових кровотеч. При вивченні функції ЩЗ у хворих із ГПЕ виявлена наявність гіпергормонального профілю у 30,4 %, гіпогормонального — у 42,1 % [6]. Результати досліджень секреції гонадотропних гормонів при гіпертиреозі та гіпотиреозі суперечливі.

**Метою** даного дослідження була оцінка впливу гіпо- та гіпертиреоїдних станів на перебіг пухлинного процесу в умовах експерименту (на прикладі пухлини Герена).

#### Матеріали та методи дослідження

Як експериментальну модель раку ендометрія ми використовували карциному Герена — класичну модель низькодиференційної, неметастазуючої, солідної аденокарциноми тіла матки щурів, яка здатна у короткі терміни інтенсивно прогресувати і призводити до значної смертності експериментальних тварин.

Дослідження проводилося згідно з Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 27, ст. 230, від 2006 р.) із змінами, внесеними згідно з Законом № 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, № 9, ст. 76, а також загальними етичними принципами експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001, Київ) та «Етичним кодексом вченого України» (Національна академія наук України, 2009).

Експеримент виконували на щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 160–180 г. Тварини були розподілені на три групи. Перша група (n=15) — контрольна. До другої групи належали щури-самці (n=15), яким

моделювали гіпертиреоїдний стан, додаючи до питної води L-тироксин (виробництво фірми БерлінХемі, Німеччина) дозою 50 мкг на 100 г маси тіла протягом 14 днів. Третій групі щурів-самців (n=15) моделювали гіпотиреоїдний стан, додаючи до питної води мерказоліл (виробництво ООО «Фармацевтична компанія “Здоров’я”», Україна) дозою 5 мкг на 100 г маси тіла протягом 14 днів.

Для формування моделі карциноми Герена тваринам (n=45) підшкірно у ділянку стегна вводили 1,0 мл 20 % суспензії пухлинних клітин, отриманої з 10-добової пухлини. Первинний матеріал для перевивання пухлини був одержаний у ДУ «Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького». Спостереження за тваринами виконували протягом 21 доби, після чого щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Для наркозу використовували діетиловий ефір.

Дослідження росту карциноми Герена починали на 8-му добу після перевивання. Після інюкуляції пухлини (з 8-го по 21-й день) щодня вимірювали розмір пухлини для оцінки динаміки збільшення об’єму *in vivo*. Заміряли ортогональні розміри пухлини штангенциркулем. Об’єм (см<sup>3</sup>) пухлини розраховували за формулою

$$V = A \cdot B^2 / 2,$$

де А — найбільший діаметр пухлини; В — найменший діаметр пухлини [7].

У ході спостережень контролювалася смертність в експериментальних групах.

Коефіцієнт гальмування росту пухлини (ГРП) розраховували за формулою

$$\text{ГРП} = (V_k - V_0) / V_k \cdot 100,$$

де  $V_k$  — об’єм пухлини у групі контролю;  $V_0$  — об’єм пухлини у дослідних групах.

Наприкінці експерименту брали зразки пухлинної тканини за допомогою ножиць. Після відповідної проводки препарати заключали у парафінові блоки, забарвлювали гематоксиліном й еозином та аналізували за допомогою оптичного мікроскопа Olympus CX41, фотокамери Olympus C5050Z і програмного обладнання Olympus DP-Soft 3.1.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

#### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні динаміки росту пухлини за умов експериментального гіпертиреозу та гіпотиреозу встановлено, що у тварин II та III дослідних груп темпи приросту пухлини відрізнялися від контрольних значень (табл. 1).

Загалом, для щурів II дослідної групи був характерний швидкий ріст пухлини геометричних розмірів на початковій стадії експерименту з подальшим регресом наприкінці дослідження. Натомість у щурів III дослідної групи збільшення об’єму пухлини було повільним і регресу розмірів утворення не спостерігалося.

У зв’язку з цим значний інтерес викликають результати гістологічного дослідження мікропрепаратів тканин, одержаних у щурів різних експериментальних серій, наприкінці

Таблиця 1

#### Ріст пухлини у тварин із різним тиреоїдним станом

Групи	ГРП, %	Об’єм пухлини, см <sup>3</sup>
I (контроль)	—	3,87±0,50*
II (гіпертиреоз)	26	2,84±0,30*
III (гіпотиреоз)	12	3,42±0,50*

Примітка. \* — відмінності з контролем є достовірними (p<0,05).



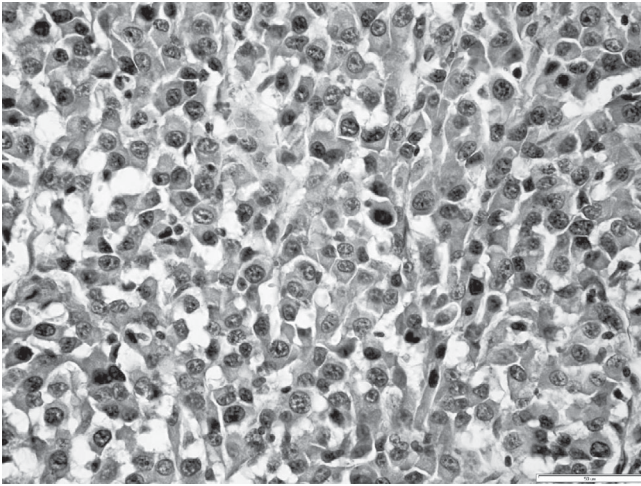


Рис. 1. Пухлина (II група). Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$

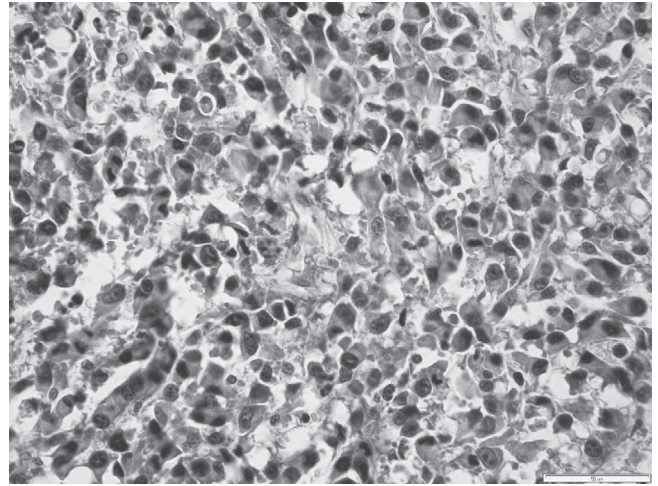


Рис. 2. Пухлина (III група). Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$

досліді. У II групі пухлина мала медулярну будову з вираженим проміжним набряком. Відзначалися виражений клітинний поліморфізм і атипізм, у препаратах спостерігалася велика кількість гіперхромних клітин. Середня кількість атипичних мітозів на 1000 клітин дорівнювала  $14,7 \pm 1,8$ . Співвідношення площі ядра і площі цитоплазми пухлинних клітин становило приблизно 1 : 2,5. Цитоплазма пухлинних клітин була однорідною, різко еозинотичною або світлою за рахунок формування великих вакуоль і гідратації. Ядра клітин поліморфні, часто гіперхромні. Більшість ядер світлі, з вузьким периферичним обідком хроматину та добре помітними ядерцями низької оптичної щільності. Форма ядер вельми різноманітна, і за цією ознакою розходжень з контрольною групою не встановлено. Хроматин конденсований нерівномірно по всій площі, а на периферії ядра часто розташовувалося 3, 4 або більше добре помітних ядерця (рис. 1).

При подальшому аналізі виявлялися зони некрозу у вигляді безструктурних ділянок на гістологічному зрізі. Серед некротичного детриту спостерігалися дрібнодисперсний хроматин, зруйновані клітини, кров. Судини в пухлині розташовані нерівномірно, середня

відстань між найближчими судинами у зрізах становила  $(160,3 \pm 78,2)$  мкм. Площа судин займала 1,5 % площі зрізу.

Натомість у тварин із моделюваним гіпотиреоїдним станом відзначалися явища вираженої клітинної атипії (рис. 2), при цьому середня кількість атипичних мітозів на 1000 клітин дорівнювала  $23,60 \pm 3,53$ .

Цитоплазма пухлинних клітин однорідна, еозинотична. Траплялися клітини з великими вакуолями, що займали практично всю площу цитоплазми. Виявлялося чимало гіперхромних ядер, що значно розрізнялися за формою, розмірами та кількістю хроматину. Траплялися світлі, з вузьким тонким хроматиновим обідком та інтенсивно забарвлені ядра. Форма ядер, як і в інших групах, украй різноманітна. Часто

у не дуже забарвлених ядрах хроматин формував 2–3 або 4 добре помітних ядерця. Зони некрозу виявлялися у вигляді безструктурного детриту. Судини в пухлині розташовані на різній дистанції одна від одної, середня відстань між найближчими судинами у зрізах становила  $(163,8 \pm 59,3)$  мкм. Площа судин займала 1,2 % площі зрізу (табл. 2).

### Висновки

1. Найбільша активність пухлинного росту спостерігалася в III групі тварин, що одержували мерказоліл.

2. При моделюванні гіпертиреозу кількість клітин, що перебувають у стадії атипичного мітотичного поділу, зменшується до  $14,7 \pm 1,8$ , а при моделюванні гіпотиреозу зростає до  $23,60 \pm 3,53$ .

Таблиця 2

### Характеристики пухлинного росту в експериментальних групах

Показник	Групи		
	I	II	III
Кількість атипичних мітозів на 1000 клітин	$19,30 \pm 1,16^*$	$14,7 \pm 1,8^*$	$23,60 \pm 3,53^*$
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	1 : 3,5*	1 : 2,5*	1 : 2,5*
Відносна площа судин у зрізі, %	2	1,5	1,2
Дистанція між судинами, мкм	$241,4 \pm 65,6^*$	$160,3 \pm 78,2^*$	$163,8 \pm 59,3^*$

Примітка. \* — відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).



3. Індуковані експериментальні гіпер- і гіпотиреоз сприяють прогресії пухлини Герена, що проявляється зміщенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення та зменшенням відносної площі судин і дистанції між ними у тканині пухлини.

4. Гіпертиреоїдний і, більшою мірою, гіпотиреоїдний стан є прогностично несприятливими факторами для перебігу пухлинних процесів в ендометрії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2008–2009: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – 2010. – № 11. – С. 54.

2. Новые подходы к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия / Н. Ю. Мелехова, А. Н. Иванян, З. В. Калоева, И. И. Буцык // Материалы 9-го Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 463–464.

3. Stavreus A. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility / A. Stavreus // Front. En-

docrinology (Lausanne). – 2012. – Vol. 3. – P. 50.

4. Chiamolera M. I. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism / M. I. Chiamolera, F. E. Wondisford // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 3. – P. 1091–1096.

5. Паньків В. І. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины // В. И. Паньків, Е. О. Литвак // Здоровье Украины. – 2011. – Т. 7, № 47. – С. 626–635.

6. Нефф Е. И. Оптимизация методов лечения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с экстрагенитальной патологией / Е. И. Нефф, Т. А. Обоскалова, Е. Ю. Глухов // Материалы 9-го Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 476–477.

7. Carlsson G. Estimation of liver tumor volume using different formulas — an experimental study in rats / G. Carlsson, B. Gullberg, L. Hafstrom // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1983. – Vol. 10, N 5. – P. 20–23.

#### REFERENCES

1. Cancer in Ukraine, 2008–2009: morbidity, mortality, and indicators of cancer service. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine* 2010; 11: 54.

2. Melekhova, N.U., Ivanyan, A.N., Kaloeva, Z.V., Butsyk, I.I. New Ap-

proaches to management women suffering from hyperplasia of endometrium, *Materialy 9 Rossiyskogo nauchnogo foruma "Mat i ditya"* (Proceedings of the ninth Russian Scientific Forum "Mother and child"), M., 2007: 463-464.

3. Stavreus, A. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. *Front. Endocrinology (Lausanne)* 2012; 3: 50.

4. Chiamolera, M.I. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009; 150(3): 1091-1096.

5. Pankiv, V.I., Litvak, Ye.O. Diseases of the thyroid gland and reproductive function of a woman. *Health of Ukraine* 2011; 7(47): 626-635.

6. Neff, Ye.I., Oboskalova, T.A., Glukhov, Ye. Yu. Optimizing of the methods of the treatment of endometrial hyperplastic processes in patients with extragenital pathology, *Materialy 9 Rossiyskogo nauchnogo foruma "Math i ditya"* (Proceedings of the ninth Russian Scientific Forum "Mother and child"), M., 2007: 476-477.

7. Carlsson G., Gullberg B., Hafstrom L. Estimation of liver tumor volume using different formulas — an experimental study in rats. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 1983; 10(5): 20-23.

Надійшла 10.09.2012

УДК 615.2/3:577.115:[591.143+591.175]:591.139

О. О. Тимофійчук

## МОДУЛЯЦІЯ МЕЛІПРАМІНОМ ВМІСТУ ГЛІЦЕРОФОСФОЛІПІДІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ СТАРИХ ЩУРІВ

НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,  
Харків, Україна

УДК 615.2/3:577.115:[591.143+591.175]:591.139

О. А. Тимофійчук

### МОДУЛЯЦИЯ МЕЛИПРАМИНОМ СОДЕРЖАНИЯ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ СТАРЫХ КРЫС

НИИ биологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина,  
Харьков, Украина

Изучены возрастные особенности содержания глицерофосфолипидов в сыворотке крови, диафрагме, икроножной и камбаловидной мышцах 3- и 24-месячных крыс, а также влияние трициклического антидепрессанта мелипрамина на уровень глицерофосфолипидов в указанных типах тканей старых крыс. Установлено, что мелипрамин при продолжительном внутримышечном введении оказывает модулирующий эффект на сниженное в старости содержание глицерофосфолипидов в скелетной мускулатуре и сыворотке крови крыс 24-месячного возраста.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, мелипрамин, скелетная мускулатура, сыворотка крови, старение.





## PHOSPHOLIPID CONTENT MODULATION BY MELIPRAMIN IN SERUM AND SKELETAL MUSCLES OF OLD RATS

*Research Institute of Biology of the V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

Phospholipids (PL) are important structural components of the cell membranes and also major precursors of bioactive metabolites, which take part in phosphatidylinositol-3-kinase signal pathway. Human and animal aging is associated with alterations of PL turnover, that causes the development of insulin resistance and diabetes mellitus type 2. Since tricyclic antidepressants are able to modulate PL metabolism, therefore the purpose of this study was research influence of melipramin on age-associated PL content differences in skeletal muscle and serum of rats. This study was carried out on male Wistar rats (3- and 24-month old rats. Old experimental rats were treated with melipramin (intramuscularly, 10 mg/kg, 14 days), control rats — 0.9% NaCl. Lipids were extracted by Bligh and Dyer method, PL were fractionated by one-dimensional rising thin layer chromatography. The quantitative content of PL was measured by March and Weinstein method, of protein — by Lowry method. It has been shown that PL content was significantly reduced in skeletal muscle and serum with aging. This problem was caused by PL biosynthesis decrease and enhancement of its degradation. However the melipramin has reversed age-associated PL content differences (in old animals), which is likely due to inhibition of lysosomal phospholipases activity and transport by melipramin. Thereby, melipramin is an effective modulator of PL content in different morphofunctional tissue types of old animals.

**Key words:** phospholipid, melipramin, skeletal muscle, serum, aging.

### Вступ

Гліцерофосфоліпіди (ГФЛ) виконують важливу структурну функцію та відіграють роль попередників важливих ліпідних месенджерів. Проте численні дослідження показали, що в процесі старіння у скелетних м'язах (СМ) зменшується швидкість ацильного обміну, змінюється жирокислотний склад ФЛ і порушується їх біосинтез [1]. Вважають, що вказані зміни можуть знижувати плинність ліпідного бішару та зумовлювати, внаслідок порушення зв'язування інсуліну з мембранними рецепторами, розвиток інсулінорезистентності (ІР) та цукрового діабету 2 типу [2]. Останнє визначає актуальність пошуку шляхів корекції асоційованих із віком порушень обміну та вмісту ГФЛ у СМ.

Результати численних досліджень на культурі клітин НерG2 указують на здатність катіонних амфіфільних лікарських препаратів, що є трициклічними антидепресантами (десипрамін, амітриптилін та ін.), істотно посилювати синтез ГФЛ і пригнічувати їх катаболізм [3; 4]. Проте механізми реалізації біологічних ефектів антидепресантів здебільшого невідомі, а їхній вплив на обмін і вміст ГФЛ у СМ на пізній стадії постнатального онтогенезу не досліджено.

Отже, зважаючи на важливу роль порушень метаболізму ГФЛ у патогенезі захворювань, асоційованих із віком, а також на недостатнє вивчення вмісту даних ліпідів у СМ старих тварин при дії трициклічних антидепресантів, **метою** даної роботи стало вивчення вікових особливостей вмісту загальних ГФЛ, фосфатидилхоліну (ФХ) і фосфатидилетаноламіну (ФЕА) у СМ і сироватці крові 3- і 24-місячних тварин, а також впливу трициклічного антидепресанта меліпраміну на вміст даних ГФЛ у СМ і сироватці крові старих щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Нами були використані інтактні щури-самці лінії Wistar (розплідник НДІ біології ХНУ імені В. Н. Каразіна) віком 3 і 24 міс., що утримувалися в стандартних умовах віварію. Дослідна група старих щурів отримувала внутрішньом'язову ін'єкцію меліпраміну (EGIS, Угорщина; 10 мг/кг маси тварини, 14 діб), контрольна група — ін'єкцію 0,9 % розчину NaCl. Тварин наркотизували діетилловим ефіром. Після декапітації щурів кров збирали для отримання сироватки; із черевної порожнини видаляли діафрагму, а із задніх кінцівок — камбалоподібний та литковий м'язи.

Тканини заморожували у рідкому азоті та гомогенізували. Ліпіди з гомогенатів СМ екстрагували згідно з методом [5]. Фракціонування ліпідів проводили за методом висхідної хроматографії у тонкому шарі силікагелю у системі розчинників. Плями ліпідів проявляли у парах йоду й ідентифікували, порівнюючи зі стандартами. Кількісне визначення вмісту ліпідів у пробах проводили за методом [6], вміст білка — за методом [7]. Для порівняння отриманих даних використовували одно- та двофакторний дисперсійний аналіз і t-критерій Стьюдента. Різницю між групами вважали статистично значущою при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Даний експеримент продемонстрував, що на стадії пізнього постнатального онтогенезу вміст ГФЛ значно нижчий у сироватці крові та в різних типах СМ порівняно з молодими тваринами. Зміни вмісту загальних ГФЛ в усіх досліджених типах тканин старих щурів відбуваються з однаковою інтенсивністю (зниження в 1,5 рази) порівняно з молодими тваринами (табл. 1).

Проте найбільш суттєве зниження базального рівня ФХ (рис. 1, а) було зафіксовано тільки у камбалоподіб-



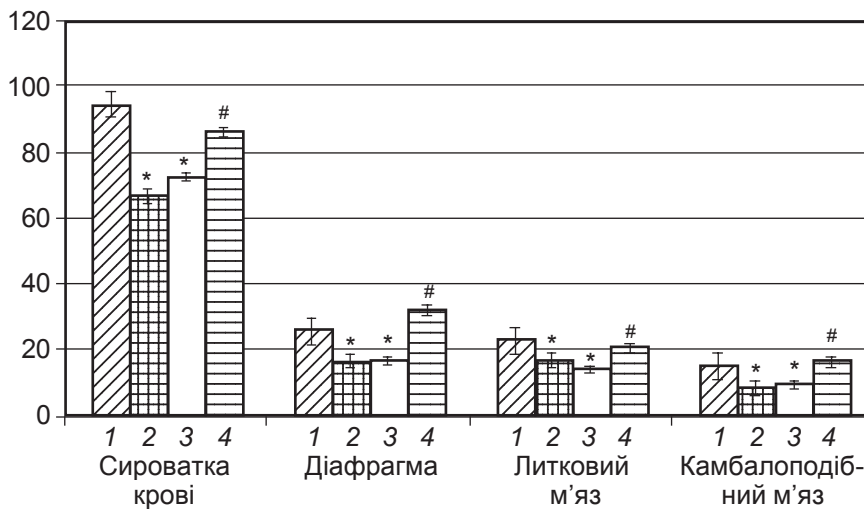
Таблиця 1

**Вікові відмінності вмісту загальних гліцерофосфоліпідів у тканинах щурів та їх корекція меліпраміном, нмоль/мг білка,  $M \pm m$ ,  $n=6$**

Тип тканини	Інтактні щури		24-місячні щури	
	3-місячні	24-місячні	Контрольна група	Дослідна група
Сироватка	159,68±4,89	96,94±2,95*	112,95±4,05*	142,46±8,32#
Діафрагма	47,73±1,97	29,28±1,15*	35,07±1,00*	52,31±2,06#
Литковий м'яз	44,52±1,43	27,24±1,03*	25,98±1,54*	39,37±0,89#
Камбалоподібний м'яз	28,46±1,12	18,66±0,52*	17,93±0,74*	29,89±0,68#

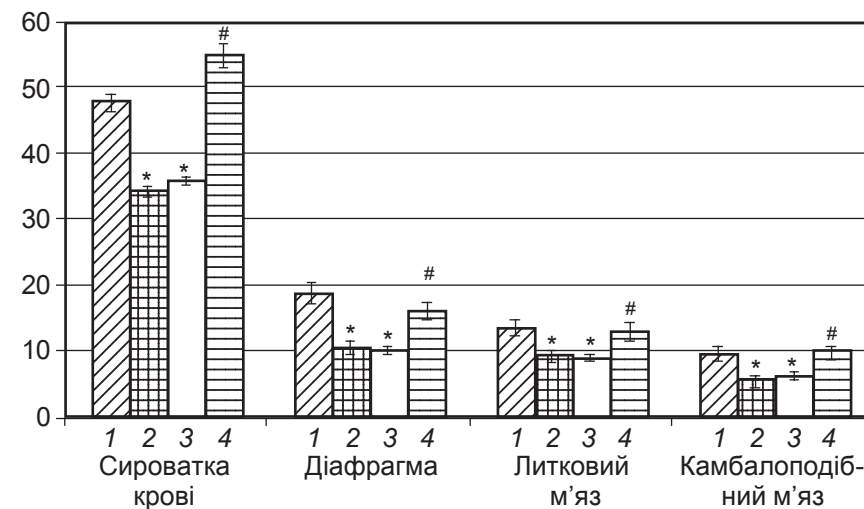
Примітка. \* — порівняно з 3-місячними щурами ( $p < 0,05$ ), # — порівняно зі щурами контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

нмоль/мг білка



а

нмоль/мг білка



б

Рис. 1. Вікові відмінності вмісту гліцерофосфоліпідів у тканинах щурів та їх корекція меліпраміном: а — ФХ; б — ФЕА; 1 — 3-місячні інтактні щури; 2 — 24-місячні інтактні щури; 3 — 24-місячні щури контрольної групи; 4 — 24-місячні щури дослідної групи; \* — вірогідно порівняно з 3-місячними щурами, # — вірогідно порівняно з щурами контрольної групи ( $p < 0,05$ )

ному м'язі, тимчасом як маса ФЕА (рис. 1, б) найінтенсивніше (на 45 %) знижується і в камбалоподібному м'язі, і в діафрагмі старих тварин порівняно зі щурами 3-місячного віку.

Виявлене вікове зниження вмісту ГФЛ може бути результатом: інтенсифікації процесів їх перекисного окиснення [8]; інгібування фосфоліпази А2 (каталізує гідроліз ГФЛ) церамідом, який нагромаджується у тканинах під час старіння; порушення біосинтезу ГФЛ, внаслідок інгібування церамідом цитидиндифосфат-холінових (ЦДФ) шляхів [2].

Оскільки ГФЛ — це субстрати фосфоліпази D — одного з ключових ферментів фосфатидилінозитол-3-кіназного (ФІЗК) сигнального шляху, який є основним у реалізації біологічних ефектів інсуліну, можна припустити, що асоційоване з віком зниження маси ГФЛ здатне зумовити розвиток таких патологічних станів, як ІР і цукровий діабет 2 типу [2].

З огляду на це ми спробували відкорегувати вікові зміни вмісту даних ліпідів у різних типах тканин за допомогою трициклічного антидепресанта — меліпраміну. Виявлено, що введення меліпраміну тваринам на пізній стадії постнатального онтогенезу дозволяє модулювати вміст ГФЛ у різних морфофункціональних типах тканин, повертаючи їх до рівня молодих щурів. Найбільш виражений ефект даного препарату спостерігали у камбалоподібному м'язі, де вміст загальних ГФЛ (див. табл. 1) збільшився на 66,7 % порівняно з контрольною групою. Рівень ФХ (див. рис. 1, а) збільшується у старих щурів у діафрагмі та камбалоподібному м'язі на 90,4 і 72,3 % відповідно; а найінтенсивніше нагромадження маси ФЕА (див. рис. 1, б) було зафіксовано також у діафрагмі та литковому м'язі (на 63,8 %) тварин дослідної групи порівняно з контролем.

Існує кілька думок щодо можливих причин акумуляції ГФЛ у клітинах тварин: 1) трициклічні антидепресанти, зв'язуючись із гідрофобним і гідрофільним компонентами ГФЛ, утворюють стійкі до дії лізосомальних фосфоліпаз комплекси; 2) трициклічні антидепресанти спричиняють інгібування активності лізосомальних фосфоліпаз та їх транспорт [3; 4; 9]; 3) оскільки дослідження на фібробластах і гепатоцитах [10] показали, що меліпрамін пригнічує активність кислих сфінгомеліназ (кСФМаз), сповільнює нагромадження кераміду (не виключено, що меліпрамін здатен інгібувати кСФМазу і в клітинах СМ), то можна припустити, що зниження маси кераміду зумовлює інгібування фосфоліпази А2 й активацію ЦДФ-холінових шляхів, внаслідок чого знижується інтенсивність катаболізму ГФЛ [2].

Таким чином, у даній роботі встановлено, що меліпрамін при тривалому внутрішньом'язовому введенні сприяє корекції зниженого у старості вмісту ГФЛ, зокрема ФХ і ФЕА, у сироватці крові та в різних типах СМ 24-місячних тварин. Можна припустити, що вікові зміни вмісту ГФЛ є оборотними. Найінтенсивніше зниження маси загальних ГФЛ відмічено в камбалоподібному м'язі, що свідчить про тканинспецифічну дію препарату. Отримані результати також свідчать про нівелювання вікової різниці маси ГФЛ за допомогою трициклічного антидепресанта і вказують на те, що меліпрамін — ефективний модулятор обміну ГФЛ у різних типах тканин старих щурів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Mitochondrial phospholipids of rat skeletal muscle are less polyunsaturated than whole tissue phospholipids: implications for protection against oxidative stress* / S. Tsalouhidou, C. Argyrou, G. Theofilidis [et al.] // *Journal of Animal Science*. – 2006. – N 84. – P. 2818–2825.
2. *Corcoran M. P.* Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance:

effect of dietary fatty acids and exercise / M. P. Corcoran, S. Lamon-Fava, R. A. Fielding // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – N 85. – P. 662–677.

3. *Sawada H.* A toxicogenomic approach to drug-induced phospholipidosis: analysis of its induction mechanism and establishment of a novel in vitro screening system / H. Sawada, K. Takami, S. Asahi // *Toxicological Sciences*. – 2005. – N 83. – P. 282–292.

4. *Reasor M. J.* Drug-induced phospholipidosis: are there functional consequences? / Mark J. Reasor, Sam Kacew // *Experimental Biology and Medicine*. – 2001. – N 226. – P. 825–830.

5. *Bligh E. G.* A rapid method of total lipid extraction and purification / E. G. Bligh, W. J. Dyer // *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. – 1959. – Vol. 37, N 8. – P. 911–917.

6. *March J. B.* Simple charring method for determination of lipids / J. B. March, D. B. Weinstein // *The Journal of Lipid Research*. – 1966. – Vol. 7, N 4. – P. 574–580.

7. *Protein measurement with the Folin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1951. – N 193. – P. 365–375.

8. *Barbieri E.* Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling / E. Barbieri, P. Sestili // *Journal of Signal Transduction*. – 2012. – N 2012. – 17 p.

9. *Predicting the mechanism of phospholipidosis* / R. Lowe, H. Y. Mussa, F. Nigsch [et al.] // *Journal of Cheminformatics*. – 2012. – N 4. – 2 p.

10. *Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model* / J. Kornhuber, Ph. Tripal, M. Reichel [et al.] // *Journal of Medical Chemistry*. – 2008. – N 51. – P. 219–237.

#### REFERENCES

1. *Tsalouhidou S., Argyrou C., Theofilidis G., Karaoglanidis D., Orfanidou E., Nikolaidis M.G., Petridou A., Mougios V.* Mitochondrial phospholipids of rat skeletal muscle are less polyunsaturated than whole tissue phospholipids: implications for protection against oxidative stress. *J Anim Sci* 2006; 84: 2818–2825.
2. *Corcoran M.P., Lamon-Fava S., Fielding R.A.* Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 662–77.
3. *Sawada H., Takami K., Asahi S.* A toxicogenomic approach to drug-in-

duced phospholipidosis: analysis of its induction mechanism and establishment of a novel in vitro screening system. *Toxicol Sci* 2005; 83: 282–292.

4. *Reasor M.J., Kacew S.* Drug-induced phospholipidosis: are there functional consequences? *Exp Biol Med* 2001; 226: 825–830.

5. *Bligh E.G., Dyer W.J.* A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 1959; 37(8): 911–917.

6. *March J.B., Weinstein D.B.* Simple charring method for determination of lipids. *J Lipid Res* 1966; 7(4): 574–580.

7. *Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 365–375.

8. *Barbieri E., Sestili P.* Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. *J Signal Transduct* 2012; 2012: 17.

9. *Lowe R., Mussa H.Y., Nigsch F., Glen R.C., Mitchell J.B.* Predicting the mechanism of phospholipidosis. *J Cheminform* 2012; 4: 2.

10. *Kornhuber J., Tripal Ph., Reichel M., Terfloth L., Bleich St., Wiltfang J., Gulbins E.* Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. *J Med Chem* 2008; 51: 219–237.

Надійшла 11.07.2012



Л. М. Хромагіна

# ВПЛИВ ЧОРНИЦІ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.731.-07.53.008+612.045.11

Л. Н. Хромагина

## ВЛИЯНИЕ ЧЕРНИКИ НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

В работе представлены результаты изучения влияния ягод черники на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом 1-го типа. В проведенных исследованиях было выявлено значительное увеличение в слизистой оболочке тонкой кишки содержания малонового диальдегида и снижение активности каталазы и, особенно, антиоксидантно-прооксидантного индекса. Анализ проведенных исследований показал, что при сахарном диабете нарушается состояние антиоксидантно-прооксидантной системы слизистой оболочки тонкой кишки, которое восстанавливается с помощью биологически активных веществ ягод черники.

**Ключевые слова:** диабет, тонкая кишка, прооксидантно-антиоксидантная система, ягоды черники.

UDC 616.731.-07.53.008+612.045.11

L. M. Khromagina

## THE INFLUENCE OF BILBERRY ON THE STATE OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT SYSTEM OF MUCOUS MEMBRANE OF SMALL INTESTINE OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

SE "The Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

The free-radical processes of peroxidation are known to activate in organism of the patient suffering from diabetes mellitus.

The aim of the investigation was to study the state of prooxidant-antioxidant system of small intestine under the condition of type I diabetes and the influence of bioactive substances of bilberry paste on these systems.

Alloxan diabetes in rats was restored with alloxan (100 mg/kg single intra-abdominal taking). Prooxidant system was estimated according to the level of malonic dialdehyde (MDA), antioxidant one — to catalase activity on the 7th and 14th day of experiment. The balance of antioxidant-prooxidant systems was evaluated by API index (ratio of catalase/MDA).

The investigations have shown the considerable growth of the contents of MDA and reduction of catalase activity, and especially, the index of API in mucous membrane of small intestine. The introduction of bilberry paste (4 or 8 g/kg) with food reduces considerably the contents of MDA and normalizes API index (at bilberry dose 8 g/kg)

It was determined that at diabetes mellitus the balance of antioxidant-prooxidant system of mucous membrane of small intestine is disturbed, and it is restored with bioactive substances of bilberry.

**Key words:** diabetes, small intestine, prooxidant and antioxidant system, bilberry.

Антиоксидантно-прооксидантна система організму представлена сукупністю факторів, які генерують активні форми кисню (АФО) [1; 2], і факторів, що гальмують їх утворення або ж сприяють їх знешкодженню [3; 4]. У хворих на цукровий діабет спостерігаються серйозні порушення цієї системи [5–7], що може бути однією з причин розвитку ускладнень, особливо судинних [8]. У роботах Ю. В. Цісельського [9; 10]

показано, що за умов експериментального діабету, а також у клініці хворих на цукровий діабет спостерігаються симптоми порушень, які свідчать про активацію процесів пероксидації.

**Мета** дослідження — вивчити стан антиоксидантно-прооксидантної системи у слизовій оболонці тонкої кишки щурів за умов експериментального діабету та вплив на нього ягід чорниці.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах було використано 49 білих щурів-самців лінії Вістар (середня маса  $(260 \pm 10)$  г), яких було поділено на 7 однакових груп: 1-ша — норма (інтактні); 2-га — алоксановий діабет (7 діб); 3-тя — алоксановий діабет (7 діб + паста чорниці, 1 г на щура); 4-та — алоксановий діабет (7 діб + паста чорниці, 2 г на



**Вплив пасти чорниці на вміст малонового діальдегіду та активність каталази у слизовій оболонці тонкої кишки щурів із алоксановим діабетом, n=7**

Група	МДА, ммоль/кг	Каталаза, мкат/кг
Інтактні щури	5,68±0,10	3,43±0,08
Діабет, 7 діб	7,25±0,07 p<0,001	2,78±0,09 p<0,001
Діабет + 7 діб + паста чорниці, 1 г	6,26±0,08 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,91±0,08 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
Діабет + 7 діб + паста чорниці, 2 г	5,39±0,07 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	2,99±0,09 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
Діабет, 14 діб	8,93±0,09 p<0,001	2,68±0,06 p<0,001
Діабет + 14 діб + паста чорниці, 1 г	6,12±0,08 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	2,93±0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
Діабет + 14 діб + паста чорниці, 2 г	4,21±0,09 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,97±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

*Примітка.* p — показник вірогідності відмінностей щодо 1-ї групи; p<sub>1</sub> — показник вірогідності відмінностей щодо 2-ї та 5-ї груп.

щура); 5-та — алоксановий діабет (14 діб); 6-та — алоксановий діабет (14 діб + паста чорниці, 1 г на щура) і 7-ма — алоксановий діабет (14 діб + паста чорниці, 2 г).

Алоксановий діабет відтворювали одноразовим введенням розчину алоксану дозою 100 мг/кг внутрішньочеревно. Використовували пасту з ягід чорниці виробництва НПП «Інститут Текмаш» (Херсон), яку змішували з борошном і давали як корм щурам дозами 1 або 2 г (4 або 8 г/кг) щодня, починаючи з першого дня дослідження.

Після евтаназії тварин під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) виділяли тонку кишку, промивали її від хімусу холодним 0,9 % розчином NaCl, після чого зішкрібали слизову оболонку. Гомогенат слизової оболонки тонкої кишки готували з розрахунку 50 мг тканини на 1 мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5 і для дослідження використовували надосадову рідину після центрифугування в рефрижераторній центрифугі при 2500 об/хв протягом 15 хв при температурі +4 °С. Визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [11] й активність каталази [12]. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [13].

### Результати дослідження та їх обговорення

Вміст МДА служить показником прооксидантних систем, оскільки він є кінцевим продуктом перекисного окиснення ненасичених жирних кислот. Каталаза — один із ферментів антиоксидантного захисту. Баланс цих двох систем є надзвичайно важливим для фізіологічного стану організму та його окремих органів і тканин, тому для оцінки балансу антиоксидантної та прооксидантної систем ми використовували індекс АПІ.

У табл. 1 подані результати визначення вмісту МДА й

активності каталази у слизовій оболонці тонкої кишки щурів із алоксановим діабетом. Вони показують, що у щурів з діабетом достовірно збільшується вміст МДА (через 7 діб на 28 %, через 14 — на 57 %), що свідчить про активізацію прооксидантних процесів. Навпаки, активність каталази суттєво знижується вже на 7-му добу діабету (на 26 %) і залишається майже на цьому рівні й через 14 діб.

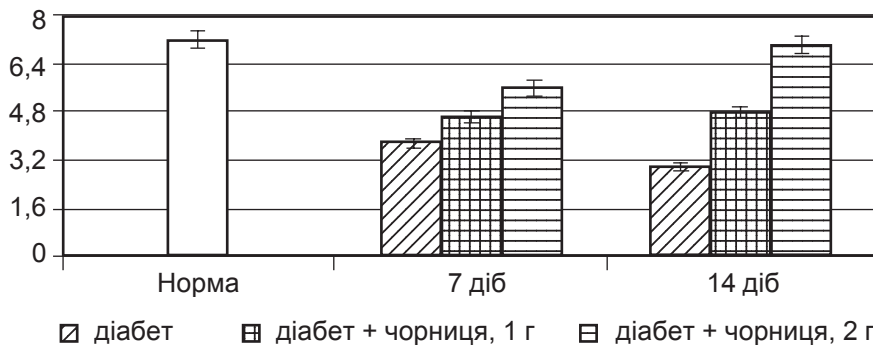
Вживання пасти чорниці достовірно знижує вміст МДА на

7-му добу практично до норми (при дозі 2 г), а на 14-ту добу діабету навіть нижче норми (при дозі 2 г на 35 %).

На відміну від МДА, активність каталази в слизовій оболонці тонкої кишки щурів із діабетом практично не реагує на вживання пасти чорниці, за винятком дози 2 г, яка на 14-й день діабету достовірно підвищує активність каталази, проте залишається нижче норми на 15 %.

Результати розрахунку АПІ показані на рис. 1, на якому

АПІ, од.



*Рис. 1.* Вплив пасти чорниці на антиоксидантно-прооксидантний індекс у слизовій оболонці тонкої кишки щурів із алоксановим діабетом



видно, що при діабеті значно порушується баланс антиоксидантних і прооксидантних систем слизової оболонки тонкої кишки з перевагою останніх. Вживання пасти чорниці суттєво підвищує АПІ вже на 7-му добу (при дозі 2 г), а на 14-ту добу практично повертає цей індекс до норми (при дозі 2 г).

## Висновки

1. При алоксановому діабеті у щурів у слизовій оболонці тонкої кишки порушується баланс антиоксидантних і прооксидантних систем внаслідок зниження активності антиоксидантів і збільшення рівня прооксидантних факторів.

2. Паста чорниці нормалізує баланс антиоксидантних і прооксидантних систем, головним чином, завдяки зниженню рівня останніх.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131–150.

2. Марков Х. М. Оксидантний стресс и дисфункция эндотелия / Х. М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 4. – С. 5–9.

3. *Mecanismes physiologiques de la defense antioxydante* / J. Pincemail, K. Bonjegur, K. Cayeux, J. O. Defraigne // *Nutr. clin. et metab.* – 2002. – Vol. 16, N 4. – С. 233–239.

4. Сазонтова Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

5. Приступюк О. М. Оксидантний стрес за наявності цукрового діабету / О. М. Приступюк // Український медичний часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 23–25.

6. *Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample* / V. Menon, M. Ram, J. Dorn [et al.] // *Diabet. Med.* – 2004. – Vol. 21, N 12. – P. 1346–1352.

7. Красова Н. С. Вільні радикали як регулятор нормальних процесів та

патогенетичний компонент цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) / Н. С. Красова // Проблеми експериментальної патології. – 2008. – № 2. – С. 92–103.

8. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета и применение витаминов и микроэлементов для их лечения и профилактики / М. И. Балаболкин // *Новости науки и техники* : реф. сборник. Серия Медицина. – Вып. 12. Эндокринология. – 2006. – № 6. – С. 1–7.

9. Цисельский Ю. В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий: обзор литературы / Ю. В. Цисельский // *Эндокринология*. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 92–104.

10. Цисельский Ю. В. Дисбиотичні аспекти патогенезу, профілактики і лікування діабетичної ангіопатії : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.03.04. / Ю. В. Цисельський. – Одеса, 2011. – 30 с.

11. *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.

12. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабораторная диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

13. *Биохимические* маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / сост. : А. П. Левицкий, О. В. Деньга [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

## REFERENCES

1. Goncharuk E.G., Korshun M.M. Free-radical oxidation as the universal nonspecific mechanism of damaging influence of harmful factors of environment. *Zhurnal AMN Ukraini* 2004; 10, 1: 131-150.

2. Markov Kh.M. Oxidant stress and dysfunction of endothelium. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2005; 4: 5-9.

3. Pincemail J., Bonjegur K., Cayeux K., Defraigne J.O. Mecanismes physiologiques de la defense antioxydante. *Nutr. clin. et metab.* 2002; 16, 4: 233-239.

4. Sazontova T.G. The importance of the balance of prooxidants and antioxidants, which are the equal participants of metabolism. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2007; 3: 2-18.

5. Pristupjuk O.M. Oxidant stress at diabetes mellitus. *Ukrains'kyi medichniy chasopys* 2002; 3 (29): 23-25.

6. Menon V., Ram M., Dorn J. et al. Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample. *Diabet. Med.* 2004; 21, 12: 1346-1352.

7. Krasova N.S. Free radicals as the regulator of normal processes and pathogenic component of diabetes mellitus of the II type (Literary review). *Problemy eksperimental'noi patologii* 2008; 2: 92-103.

8. Balabolkin M.I. The role of oxidizing stress in pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus and the use of vitamins and microelements for their treatment and prophylaxis Ref. *sbornik «Novosti nauki i tehniki» - Seriya «Meditsina»*. Vyp. 12. *Endokrinologiya* 2006; 6: 1-7.

9. Tsel's's'kyi Ju.V. The main aspects of pathophysiology of diabetic retinopathy and its aftereffects (Literary review). *Endokrinologiya* 2005; 10, 2: 92-104.

10. Tsel's's'kyi Ju.V. Disbiotic aspects of pathogenesis, prophylaxis and treatment of diabetic angiopathy. Avtoref. dis. ... d-r. med. nauk: spec. Odessa, 2011: 30.

11. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. The method of determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. *Sovremennye metody v biohimii*. Moscow, Medicina, 1977: 66-68.

12. Girin S.V. The modification of the method of the catalase activity determination in biological substrates. *Laboratornaya diagnostika* 1999; 4: 45-46.

13. Levitskiy A.P., Den'ga O.V. et al. The biochemical markers of the inflammation of oral tissues. Methodical recommendations. Odessa, 2010: 16.

Надійшла 19.06.2012





УДК 618.3-06:616-002-022.7:616.71-007.234

О. О. Зелінський, Г. С. Манасова

## ОКРЕМІ ПИТАННЯ СТАНУ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ З ОСТЕОПЕНІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ІНФІКУВАННІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:616-002-022.7:616.71-007.234

А. А. Зелинский, Г. С. Манасова

### ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОСТОЯНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе представлены результаты исследования в динамике отдельных показателей клеточного иммунитета и уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у беременных с остеопеническим синдромом (ОПС) и верифицированным перинатальным инфицированием (ВПИ).

Группу I-A составили 192 беременных с ОПС и ВПИ; I-B — 43 женщины с ВПИ без ОПС; группу II — 128 здоровых беременных. Структурное состояние костной ткани определялось методом УЗ-денситометрии, уровень ФНО- $\alpha$  — методом иммуноферментного анализа.

С увеличением срока беременности плотность костной ткани уменьшалась во всех группах, при ВПИ показатели денситометрии были достоверно ниже.

У беременных с ОПС выявлена относительная нейтрофилия с увеличением процента «юных» форм, лимфопения, моноцитоз, что может свидетельствовать об угнетении специфического звена иммунитета. При ОПС на фоне инфицирования активность ФНО- $\alpha$  превышала его активность у здоровых беременных.

Вероятно, персистирующая инфекция и дисфункция в работе иммунной системы беременных являются предикторами уменьшения плотности костной ткани.

**Ключевые слова:** беременность, костная ткань, фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

UDC 618.3-06:616-002-022.7:616.71-007.234

O. O. Zelinsky, G. S. Manasova

### SOME QUESTIONS OF THE IMMUNOLOGIC STATUS CONDITION IN PREGNANT WOMEN WITH OSTEOPENIC SYNDROME AT PERINATAL INFECTIONS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The known role in changes of the immune system at pregnancy belongs to T- and B-lymphocytes, macrophages, granulocytes and the highly active cytokines — TNF- $\alpha$ . At the inflammatory processes cytokines also make a certain impact on the osteoporosis development.

**Objective** of research was studying the condition of cellular immunity (lymphocytes, system of neutrophils, monocytes) and TNF- $\alpha$  levels in pregnant women with the osteopenic syndrome at the verified perinatal infection in dynamics.

**Methods.** Group I-A included 192 pregnant women with osteopenic syndrome and perinatal infections; the group of comparison (I-B) included 43 pregnant women with infection without osteopenic syndrome, the control group (II) — 128 healthy pregnant women. Examination was carried out in II, III trimesters of pregnancy and in the postnatal period. The structural condition of bone tissue by ultrasound osteodensitometric method was defined. Except for an expanded general blood sample, TNF- $\alpha$  concentration was determined by the chemiluminescence immunoassay method.

**Results.** In process of gestation the density of bones tissue in pregnant women gradually decreases; at perinatal infection all osteodensitometric indicators were authentically lower. In pregnant women with osteopenic syndrome it is revealed relative neutrophilia, with an increase of per cent of “young” forms, lymphopenia, monocytosis, that can testify to oppression of the specific link of immune system.

Activity of TNF- $\alpha$  at the osteopenic syndrome on the infections background significantly exceeds its activity at healthy pregnant women ( $10.3 \pm 0.2$ ) vs ( $5.4 \pm 0.2$ ) pg/ml in II trimester, ( $13.0 \pm 0.2$ ) vs ( $6.9 \pm 0.2$ ) pg/ml in III trimester,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Possibly, the persisting infection, dysfunction in work of the immune system are the precondition to the bone's mineral density reduction.

**Key words:** pregnancy, bone tissue, TNF- $\alpha$ .



## Вступ

При фізіологічному перебігу вагітності існує відома імунологічна толерантність материнського організму до антигенів плода батьківського генезу, що зумовлена імуносупресивною дією деяких гормонів (хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену та ін.) і специфічних білків плаценти ( $\alpha$ -фетопротеїну, трофобластичного  $\beta$ -1 глікопротеїду та ін.) [1].

Відома роль у пригніченні імунних реакцій у плаценті належить також Т- і В-лімфоцитам, макрофагам, гранулоцитам і деяким іншим клітинним елементам, які знаходяться у тканинах плаценти [2; 3].

Крім того, у плаценті виробляються кілька високоактивних імунних цитокінів: фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), трансформуючий фактор росту, інтерлейкіни, які характеризуються вазо- та міотропною активністю, збільшують скоротливу здатність матки [4–6].

Сьогодні ФНП- $\alpha$  розглядається як ключовий регулятор запального й імунологічного процесів, що стимулює адгезію нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів до клітин ендотелію і таким чином бере участь у патологічних механізмах системних захворювань, у тому числі кісткової тканини. Даний цитокін є одним із паракринних регуляторів ремоделювання кісткової тканини у результаті регуляції функціональної активності остеокластів [7; 8].

Наявність осередків гострої та хронічної інфекції при перинатальному інфікуванні сприяє пригніченню клітинної та дисфункції гуморальних ланок імунітету. Пригнічення імунної системи може проявлятися загальною лімфопенією, змінами лейкоцитарної формули, дисімунноглобулінемією (зниженням вмісту IgG, підвищенням рівня IgM і IgA) [9; 10].

**Метою** дослідження стало вивчення в динаміці стану клі-

тинного імунітету (лімфоцитів, системи нейтрофілів, моноцитів) і рівня цитокіну (ФНП- $\alpha$ ) у вагітних з остеопенічним синдромом при верифікованому перинатальному інфікуванні.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 3 групи вагітних: групу I-A утворили 192 вагітних із остеопенічним синдромом на фоні верифікованого перинатального інфікування; I-Б — 43 жінки з інфікуванням без остеопенії та групу II — 128 здорових вагітних. Середній зріст вагітних жінок із перинатальним інфікуванням (груп I-A та I-Б) становив  $(161,0 \pm 1,3)$  см, середня маса  $(67,3 \pm 1,1)$  кг, у II групі середній зріст дорівнював  $(160,0 \pm 1,4)$  см, середня маса —  $(71,2 \pm 1,3)$  кг.

За характером анамнестичних даних, соматичних проблем, паритету пологів, вікового складу й антропометричних даних обстежені жінки не мали суттєвих відмінностей.

Усі вагітні пройшли повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до регламентуючих наказів МОЗ України.

Методом ультразвукової денситометрії п'яткової кістки визначали структурний стан кісткової тканини за допомогою апарата Sonost-2006 (Південна Корея) на основі вимірювання індексу щільності кістки (ІЩК) і відхилень від пікової (Т-критерій) і вікової (Z-критерій) кісткової маси.

Вміст у крові ФНП- $\alpha$  визначали методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора "IMMULITE-1000", який в автоматичному режимі виконував усі етапи аналізу з високою точністю та чутливістю. Значення ФНП- $\alpha$  (пг/мл) розраховували за запропонованими таблицями.

## Результати обстеження та їх обговорення

За результатами обстеження вагітних жінок були визначені

такі причини TORCH-інфікування.

У кожній четвертій (24,26 %) вагітній в основній групі виявлені антицитомегаловірусні IgG у високих титрах, IgM — у 4,03 %; низькоавідні антитіла визначались у 33,33% жінок із IgG. Діагноз також підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і цитологічним дослідженням (специфічні гігантські клітини з внутрішньоядерним включенням).

Носіями герпесвірусної інфекції (IgG) були 24,25 % жінок, у третини із них (29,82 %) антитіла мали високе споріднення до антигену; IgM виявлені у 7,54 % пацієнток.

У 40 % вагітних у крові визначалися антитоксоплазмові IgG, у 1,7 % — IgM; низькоавідні антитіла (<30 %) — у 36,17 % пацієнток з IgG. Крім імуноферментного аналізу, діагноз токсоплазмозу також верифікований методом ПЛР.

Хламідійна інфекція виявлена у третини вагітних із перинатальним інфікуванням плацентарного комплексу (ПІПК) і становила 28,51 %; IgM зафіксовано у 5,97 %, IgA — у 6,41 %. При бактеріологічному дослідженні діагноз хламідіозу підтверджений у 52,23 % жінок із підвищеним вмістом IgG.

Частота колонізації піхви *Staphylococcus aureus* становила 16,17 %, *Streptococcus Haemolyticus* виділений у 15,31 %. ВІЛ-інфікування спостерігалось у 0,85 %, носіями HbSAg були 1,7 %, HCV — 1,27 % вагітних. Носіями уреоплазм виявилися 17,87 %, а мікоплазм — 4,25 % жінок. Кандидомікоз піхви діагностовано у 24,68 % вагітних; практично з такою ж частотою діагностувався гарднерельоз — у 21,27 %.

Відмічалася висока частота мікст-інфікування: найчастіше поєднувалися CMV- і HSV-інфекції, токсо- та цитомегаловірус, уреоплазмоз і мікоплазмоз та ін.

За даними ультразвукової денситометрії отримана така





характеристика структурного стану кісткової тканини (табл. 1).

Відхилення від пікової кісткової маси (Т-критерій  $-(1,45 \pm 0,03)$  і  $-(1,86 \pm 0,03)$  SD) і вікової кісткової маси (Z-критерій  $-(1,31 \pm 0,04)$  і  $-(1,98 \pm 0,04)$  SD) у групі I-A відповідно у другому і третьому триместрах при інфікуванні свідчить про остеопенію вже з другого триместру ( $P_{I-A-II}$ ,  $P_{I-A-I-B}$ ,  $P_{I-B-II} < 0,01$ ). У групах I-B і II у другому триместрі Т-критерій становив  $-(0,84 \pm 0,05)$  і  $-(0,66 \pm 0,02)$  SD, у третьому  $-(1,53 \pm 0,04)$  і  $-(1,04 \pm 0,02)$  SD; Z-критерій  $-(0,90 \pm 0,04)$  і  $-(0,65 \pm 0,03)$ ;  $-(1,60 \pm 0,07)$  і  $-(1,22 \pm 0,03)$  SD.

Зі збільшенням терміну вагітності показник ІЦК зменшувався в усіх групах. У групі з перинатальним інфікуванням дана динаміка була більш значною, а вихідні дані також нижчими, ніж у здорових вагітних (група I-A: з  $(73,95 \pm 0,65)$  до  $(65,37 \pm 0,63)$  %; група I-B: з  $(80,37 \pm 0,94)$  до  $(71,91 \pm 0,96)$  %; група II: з  $(85,25 \pm 0,59)$  до  $(77,09 \pm 0,61)$  %).

Динаміка показників клітинного імунітету і ФНП- $\alpha$  свідчить про значне напруження імунної системи у вагітних з остеопенічним синдромом і верифікованим перинатальним інфікуванням (табл. 2).

У здорових вагітних (група II) концентрація ФНП- $\alpha$  у другому триместрі становила  $(5,4 \pm 0,2)$  пг/мл, у третьому —  $(6,9 \pm 0,2)$  пг/мл. На 4-й день після пологів концентрація ФНП- $\alpha$  не змінилася —  $(6,9 \pm 0,2)$  пг/мл.

При остеопенії на фоні перинатального інфікування (група I-A) вміст ФНП- $\alpha$  достовірно більш високий ( $p < 0,01$ ):  $(10,3 \pm 0,2)$ ,  $(13,0 \pm 0,2)$  і  $(11,4 \pm 0,2)$  пг/мл відповідно до термінів обстеження. У другому триместрі спостерігається пряма залежність між рівнем лейкоцитів і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,58$ ;  $p < 0,0001$ ); у третьому триместрі відмічається така ж залежність із рівнем лейкоцитів ( $r=0,56$ ;  $p < 0,0001$ ;  $R^2=0,3315$ ;  $F=46,86$

Таблиця 1  
Денситометричні показники в обстежених вагітних

Терміни обстеження, тиж.	Обстежувана група		
	I-A, n=192	I-B, n=43	II, n=128
Т-критерій, -SD			
22–24	1,45±0,03	0,84±0,05	0,66±0,02
37–38	1,86±0,03	1,53±0,04	1,04±0,02
Z-критерій, -SD			
22–24	1,31±0,04	0,90±0,04	0,65±0,03
37–38	1,98±0,04	1,60±0,07	1,22±0,03
Індекс щільності кістки, %			
22–24	73,95±0,65	80,37±0,94	85,25±0,59
37–38	65,37±0,63	71,91±0,96	77,09±0,61

Примітка. Достовірність різниці для показників  $P_{I-A-II}$ ,  $P_{I-A-I-B}$ ,  $P_{I-B-II} < 0,01$ .

Таблиця 2  
Деякі показники імунологічного статусу в обстежуваних вагітних

Показник	Група	24–26 тиж.	37–38 тиж.	4-й день після пологів
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	II, n=128	5,4±0,2	6,9±0,2	6,9±0,2
	I-A, n=192	10,3±0,2*	13,0±0,2**	11,4±0,2**
	I-B, n=43	7,9±0,3**	8,5±0,3**	8,3±0,3**
Лейкоцити, Т/л	II, n=128	5,6±0,1	6,2±0,1	6,4±0,1
	I-A, n=192	7,2±0,1*	8,8±0,1*	8,2±0,1*
	I-B, n=43	6,6±0,2*	7,8±0,2*	6,9±0,2*
Паличкоядерні, %	II, n=128	2,2±0,1	2,3±0,1	3,7±0,1
	I-A, n=192	5,4±0,1*	7,1±0,2*	6,5±0,1*
	I-B, n=43	4,5±0,1*	7,1±0,2*	6,1±0,3*
Сегментоядерні, %	II, n=128	66,7±0,6**	69,3±0,6**	65,1±0,6
	I-A, n=192	70,6±0,4*	72,4±0,4*	70,7±0,4*
	I-B, n=43	70,1±0,8*	72,2±0,8*	72,4±0,7*
Моноцити, %	II, n=128	4,2±0,1**	5,1±0,1**	4,0±0,1
	I-A, n=192	5,5±0,2*	6,4±0,2*	3,9±0,1
	I-B, n=43	4,2±0,2	3,9±0,1*	4,2±0,2
Еозинофіли, %	II, n=128	0,9±0,1**	2,0±0,1**	1,6±0,1*
	I-A, n=192	2,0±0,1*	1,3±0,1*	0,7±0,1*
	I-B, n=43	1,6±0,2*	0,9±0,1*	1,5±0,2
Лімфоцити, %	II, n=128	22,4±0,5**	21,3±0,2**	25,6±0,5**
	I-A, n=192	16,5±0,4**	12,8±0,2**	18,3±0,4**
	I-B, n=43	19,6±0,9**	17,9±0,9*	15,8±0,8**

Примітка. \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ .

при  $p < 0,0001$ ). У післяпологовому періоді зберігаються вказані взаємовідношення: вміст лейкоцитів незначно впливає на рівень ФНП- $\alpha$  ( $R^2=0,270$ ), але залежність пряма ( $r=0,52$ ;  $p < 0,00001$ ;  $F=35,10$ ;  $p < 0,0001$ ).

Виражена активність проти-запального цитокіну у вагітних із перинатальним інфікуван-

ням, імовірно, сприяє резорбції кісткової тканини, що підтверджується зменшенням щільності кісткової тканини у жінок цієї групи.

У групі I-B концентрація ФНП- $\alpha$  сягала  $(7,9 \pm 0,3)$ ,  $(8,5 \pm 0,3)$  і  $(8,3 \pm 0,3)$  пг/мл відповідно ( $p < 0,01$ ) до термінів обстеження.



Загальний вміст лейкоцитів у вагітних з остеопенією становив  $(7,2 \pm 0,1)$ ,  $(8,8 \pm 0,1)$  і  $(8,2 \pm 0,1)$  Т/л відповідно до термінів обстеження у групі I-A і  $(6,6 \pm 0,2)$ ,  $(7,8 \pm 0,2)$  та  $(6,9 \pm 0,2)$  Т/л у групі I-B і на фоні ПІПК перевищував такий показник у здорових жінок —  $(5,6 \pm 0,1)$ ,  $(6,2 \pm 0,1)$  і  $(6,2 \pm 0,1)$  Т/л, хоча не виходив за межі допустимих фізіологічних змін.

Рівень паличкоядерних лейкоцитів («юні» форми нейтрофілів) у нормі становить 1–5 % від загальної кількості нейтрофілів; ці лейкоцити найактивніше відповідають на запалення в організмі. За нашими даними, виявлено значне підвищення їх відносної кількості у вагітних групи I-A —  $(5,4 \pm 0,1)$ ,  $(7,1 \pm 0,2)$ ,  $(6,5 \pm 0,1)$  % і групи I-B —  $(4,5 \pm 0,1)$ ,  $(7,1 \pm 0,2)$  і  $(6,1 \pm 0,3)$  % порівняно з групою контролю —  $(2,2 \pm 0,1)$ ,  $(2,3 \pm 0,1)$  і  $(3,7 \pm 0,1)$  %. У всіх групах відмічалася збільшення їх вмісту у третьому триместрі вагітності порівняно з другим. Такі ж зміни спостерігалися в динаміці кількості сегментоядерних нейтрофілів: у групі I-A —  $(70,6 \pm 0,4)$ ,  $(72,4 \pm 0,4)$  і  $(70,7 \pm 0,4)$  %, I-B —  $(70,1 \pm 0,8)$ ,  $(72,2 \pm 0,8)$ ,  $(72,4 \pm 0,7)$  %, у групі II —  $(66,7 \pm 0,6)$ ,  $(69,3 \pm 0,6)$  і  $(65,1 \pm 0,6)$  % відповідно до термінів обстеження.

Вміст у крові вагітних еозинофільних поліморфноядерних гранулоцитів при остеопенії та інфікуванні у групі I-A —  $(2,0 \pm 0,1)$ ,  $(1,3 \pm 0,1)$  і  $(0,7 \pm 0,1)$  % ( $p \leq 0,01$ ) зменшувався зі збільшенням терміну вагітності, у групі I-B —  $(1,6 \pm 0,2)$ ,  $(0,9 \pm 0,1)$ ,  $(1,5 \pm 0,2)$  % ( $p < 0,01$ ), значно знизився у третьому триместрі та знову підвищився після пологів; хоча вихідні показники у цих групах не мали достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ). У II групі —  $(0,9 \pm 0,1)$ ,  $(2,0 \pm 0,1)$  і  $(1,6 \pm 0,1)$  % — кількість еозинофілів збільшилася у третьому триместрі, після пологів — зменшилася.

Дані зміни, ймовірно, свідчать про компенсаторну акти-

вацію киснезалежних характеристик еозинофілів і стимуляцію тучних клітин при персистуючому запальному процесі.

Кількість моноцитів, найактивніших фагоцитів периферичної крові, при остеопенії та ПІПК у I-A групі становила  $(5,5 \pm 0,2)$ ,  $(6,4 \pm 0,2)$  і  $(3,9 \pm 0,1)$  % і була значно більшою порівняно зі здоровими вагітними у II групі —  $(4,2 \pm 0,1)$ ,  $(5,1 \pm 0,1)$ ,  $(4,0 \pm 0,1)$  %; у групі з ПІПК без остеопенії вона дорівнювала  $(4,2 \pm 0,2)$ ,  $(3,9 \pm 0,1)$  і  $(4,2 \pm 0,2)$  % відповідно до термінів обстеження. Достовірно підвищення функціональної активності моноцитів у вагітних з остеопенією та ПІПК може бути пов'язане з їх активацією в умовах синдрому системної запальної реакції.

Вміст лімфоцитів при ПІПК, особливо у вагітних з остеопенічним синдромом, характеризувався більш низькими показниками — I-A група —  $(16,5 \pm 0,4)$ ,  $(12,8 \pm 0,2)$  і  $(18,3 \pm 0,4)$  %; I-B група —  $(19,6 \pm 0,9)$ ,  $(17,9 \pm 0,9)$  і  $(15,8 \pm 0,8)$  %, у другому і третьому триместрах ( $p < 0,01$ ), після пологів — ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю (II група —  $(22,4 \pm 0,5)$ ,  $(21,3 \pm 0,2)$  і  $(25,6 \pm 0,5)$  %. У міру збільшення терміну вагітності відмічалася однакова тенденція в динаміці рівня лімфоцитів у всіх групах: збільшення їх вмісту у третьому триместрі та незначне збільшення після пологів. Імовірно, отримані дані відображають стан імуносупресії під час вагітності та незначної активації імунітету після пологів.

### Висновки

У вагітних з остеопенічним синдромом відносна лімфопенія найбільш виражена, що корелює з підвищеним вмістом у крові у цих жінок ФНП- $\alpha$  і, вочевидь, відображає активну участь лімфоцитів у патогенезі інфекційно-запального, імунodefіцитного стану у цих жінок.

Зниження клітинної та гуморальної ланок імунітету у вагіт-

них з остеопенічним синдромом при ПІПК, можливо, деякою мірою компенсується підвищенням функціональної активності нейтрофілів.

Відносна нейтрофілія зі збільшенням відсотка «юних» форм, лімфопенія свідчать про пригнічення специфічної ланки імунної системи у вагітних із остеопенічним синдромом на фоні верифікованого перинатального інфікування.

Активация ФНП- $\alpha$  може бути зумовлена відносним збільшенням кількості моноцитів, які завдяки своїм функціональним властивостям є безпосередніми джерелами його синтезу. Очевидно, підвищення синтезу ФНП- $\alpha$  внаслідок персистуючого запального процесу може сприяти процесам демінералізації кісткової тканини у вагітних з перинатальним інфікуванням.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гузов И. И. Иммунология и иммунопатология беременности / И. И. Гузов // Материалы V Российского форума: Мать и дитя. – М., 2003. – С. 230–231.
2. Сельков С. А. Плацентарные макрофаги / С. А. Сельков, О. В. Павлов. – М.: Товарищество научных изданий КМК. – 2007. – 187 с.
3. Шмагель К. В. Иммунитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. – М., 2003. – 226 с.
4. Ермолина Л. Н. Локальный и системный уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и его динамика у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом / Л. Н. Ермолина, Е. В. Просекова, О. М. Родионова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 17–21.
5. Селихова М. С. Послеродовые инфекционные осложнения: прогнозирование, профилактика и лечение: автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук / М. С. Селихова. – Волгоград, 2008. – 49 с.
6. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 3–8.
7. ОстеопроTEGERин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Кочеткова, В. А. Невзорова, Ю. В. Майстров-



ская, Ж. Массард // Терапевтический архив. – 2010. – № 8. – С. 10–14.

8. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза / Л. Ю. Широкова, С. М. Носков, О. М. Паруля [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 16–19.

9. Плацентиты и репродуктивные потери инфекционного генеза / П. И. Ковчур, Е. И. Петрова, Л. Н. Сазонова [и др.] // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М.: МЕДИ Экспо, 2007. – 696 с.

10. Макацария А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: МИА, 2006. – 442 с.

#### REFERENCES

1. Guzov I.I. *Immunobiology and immunopathology of pregnancy*. Moscow, 2003. 230-231.

2. Selkov S.A., Pavlov O.V. Placental macrophages. Association of scientific editions KMK. Moscow, 2007: 187.

3. Shmagel K.V., Chereshev V.A. Immunity of pregnant women. Moscow, 2003: 226.

4. Ermolina L.N., Prosekova E.V., Rodionova O.M. Local and systemic level of the tumor necrosis factor's (TNF- $\alpha$ ) and its dynamics at pregnant women with the relapsing genital herpes. *Tsytokiny i vospalenie* 2006; 5(4): 17-21.

5. Selikhova M.S. Puerperal infectious complications: Forecasting, prophylaxis and treatment. Avtoreferat PhD. Volgograd, 2008: 49.

6. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdanceva G.A., Chereshev V.A. Assessment of the cytokines profile at physiological and pathologically proceeding pregnancy. *Tsytokiny i vospalenie* 2007; 6(1): 3-8.

7. Kochetkova E.A., Nevzorova V.A., Maistrovskaya Y.V., Massard G. Osteoprotegerin and bone's tissue mineral density in the patients with chronic obstructive illness of the lungs. *Terapevticheskiy arhiv* 2010; 8: 10-14.

8. Широкова Л.Ю., Носков С.М., Перуля О.М. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза. *Tsytokiny i vospalenie* 2010; 9 (4): 16-19.

9. Kovchur P.I., Sazonova L.N., Udodova O.N., Ribkina L.A., Koshkina L.V., Petrova E.I. Placentites and reproductive losses of the infectious genesis. *Materials of the IX All-Russia scientific forum «Mother and child»*. Moscow, MediExpo, 2007: 696.

10. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Syndrome of the systemic inflammatory response in obstetrics. Moscow, MIA, 2006: 442.

Надійшла 10.09.2012

УДК [616.322+616.742]-002.153-08:615.33

Ф. Д. Евчев, В. И. Кресюн

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЛА К В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛОТКИ И ШЕИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК [616.322+616.742]-002.153-08:615.33

Ф. Д. Евчев, В. И. Кресюн

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЛА К В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛОТКИ И ШЕИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены результаты исследования эффективности лекарственного препарата «Амоксил К» в лечении гнойно-воспалительных процессов глотки и шеи в условиях хирургического стационара и инфекционных ангин в домашних условиях.

Рациональное применение и подобранная ступенчатость приема Амоксила К показали высокую антибактериальную эффективность, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в гнойной хирургии и при инфекционных ангинах.

**Ключевые слова:** Амоксил К, острая гнойная патология глотки и шеи, антибиотикотерапия.

UDC [616.322+616.742]-002.153-08:615.33

F. D. Yevchev, V. I. Kresyun

### THE EFFICIENCY OF AMOXIL K IN THERAPY OF ACUTE PURULENT PATHOLOGY OF THE LARYNX AND THE NECK

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

As usual Amoxicillin/clavulanate is prescribed for initial therapy of acute inflammatory and complicated purulent-inflammatory diseases of the larynx and the neck.

This medicine became a basic medical remedy in treatment of acute ENT pathology, because it is the most active and efficient in relation to penicillin-resistant pneumococci as it is 4 times more active than Ampicillin.

The aim of investigation is to study the efficacy and safety of Amoxil-K (amoxicillin with clavulanic acid) for step application and for prophylaxis of the acute purulent pathology of larynx and soft tissues of the neck in the outpatient setting and in surgery hospital.

70 patients (32 female and 38 male) at the age from 18 to 50 were investigated. The efficiency of treatment with Amoxil K objectively reflects the analysis of indices dynamics.

So we may resume that the article shows the efficiency of medicinal preparation Amoxil K for treatment of the acute purulent pathology of the larynx and the neck in the surgical hospital and for treatment of the infectious angina in the outpatient setting.

The rational use and chosen step application of Amoxil K revealed its high antibacterial efficiency, which permits to recommend it for wide application in contaminated surgery and infectious angina.

**Key words:** Amoxil K, acute purulent pathology of the larynx and the neck, antibiotic therapy.



## Введение

Острая патология верхних дыхательных путей в структуре лор-заболеваемости занимает ведущее место, так как они первыми подвержены воздействию факторов внешней среды (бактериальному, вирусному и др.).

Так, в частности, острое воспаление лимфоидного глоточного кольца и первичные инфекционные ангины в осенне-зимний период составляют 45–65 % от общего числа обратившихся за медицинской помощью к терапевту. Сегодня проблема рационального лечения (выбора антибиотика) остается актуальной, поскольку частота осложнений инфекционных ангин и стрептококкового фарингита ( $\beta$ -стрептококковой и стафилококковой этиологии) сохраняется на высоком уровне (паратонзиллиты, аденофлегмоны и флегмонозные ларингиты). Эта осложненная патология при неадекватном лечении чревата более серьезными осложнениями — медиастинитом, сепсисом и некрозом тканей. Все это приводит к существенным экономическим потерям вследствие длительной нетрудоспособности.

Известно, что основными возбудителями воспалительных заболеваний глотки являются:  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы A, *Str. Pneumoniae*, *S. Aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, микоплазмы, хламидии, *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.* [1; 3; 5; 7].

Выбор antimicrobного препарата в лечении острых воспалительных и осложненных гнойно-воспалительных заболеваний глотки и органов шеи затруднителен, поскольку в возникновении и развитии заболевания и осложнений участвует, как правило, не один микробный возбудитель, а несколько — микробные ассоциации, что подтверждается

нашими микробиологическими исследованиями [2; 6; 9].

К сожалению, сегодня небоснованное и нерациональное назначение антибиотика встречается в практическом здравоохранении довольно часто. Это приводит, во-первых, к снижению способности лекарственного препарата оказывать antimicrobное действие (растет резистентность), во-вторых, формируются новые механизмы резистентности и, в-третьих, продуцируются более агрессивные типы  $\beta$ -лактамазы [2; 11].

Учитывая, что в большинстве случаев острой патологии лор-органов высевается микробная ассоциация, то для лечения пациентов с этой патологией следует назначать защищенные эмпирические антибиотики, которые бы снимали негативный процесс роста резистентности. Совершенно справедливо, что большинство врачей-оториноларингологов в качестве средств стартовой терапии назначают Амоксициллин/клавуланат, который давно стал базовым средством лечения острой лор-патологии. Это объясняется тем, что из всех доступных «оральных» пенициллинов и цефалоспоринов, включая препараты I–II поколения, амоксициллин наиболее активен и эффективен в отношении пенициллин-резистентных пневмококков, так как в 4 раза превосходит ампициллин [4; 5; 7; 8; 10].

Дополнительными его преимуществами являются значительно меньшая частота нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и удобства приема — возможность проведения ступенчатой терапии, позволяющей назначить введение препарата парентерально с переходом на прием перорально после улучшения состояния больного.

Отличительным свойством считается создание оптимальных эрадикационных концент-

раций в тканях организма, в частности придаточных пазухах носа, ротоглотки, гортани, кожи и мягких тканях шеи, зависящее от режима дозирования.

**Цель** исследования — изучение эффективности и безопасности Амоксила-К (амоксициллина с клавулановой кислотой) в режиме ступенчатой терапии и профилактики острой гнойной патологии глотки и мягких тканей шеи в амбулаторных условиях и условиях хирургического стационара.

## Материалы и методы исследования

В исследование включены 70 пациентов (32 женщины и 38 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет. Больные распределены на две группы в зависимости от локализации гнойно-воспалительного процесса и нозоформы заболевания. Первая группа составила 50 (71 %) больных. Из них 28 (56 %) пациентов с паратонзиллярным абсцессом и 22 (44 %) — с аденофлегмоной. Вторая группа — 20 (28,6 %) пациентов с лакунарной ангиной. Пациенты с паратонзиллярным абсцессом и флегмоной шеи лечились у терапевта поликлиники по поводу инфекционной ангины в течение 3–4 сут., принимали Азитромицин, Ампициллин, Офлоксацин в течение 3–5 дней. Состояние больных ухудшилось, и в разные сроки они были осмотрены оториноларингологом и госпитализированы в лор-отделение 11-й ГКБ (рис. 1, 2). Клинический анализ заболеваемости этих больных и частота осложнений показали прямую зависимость неоправданного выбора антибиотика при их лечении [4; 5].

У 34 (48,6 %) больных общее состояние было отягощено сопутствующей патологией: у 12 (17,1 %) — ишемической болезнью сердца, у 8 (11,4 %) — декомпенсированным тонзиллитом и у 21 (30 %) — пародонтозом.



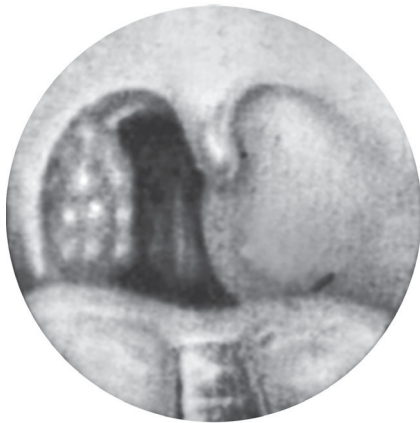


Рис. 1. Паратонзиллярный абсцесс

В связи с гнойным процессом и выраженной интоксикацией больным первой группы в первые часы поступления в стационар проведено экстренное хирургическое вмешательство (вскрытие паратонзиллярного абсцесса и аденофлегмоны) с верификацией возбудителя и чувствительности к антибиотикам. После удаления всех девитализированных тканей, промывания послеоперационных полостей раствором антисептиков, дренирования ран больным назначали антибактериальную и дезинтоксикационную терапию и витаминотерапию. Этой группе больных назначали эмпирически защищенный антибиотик Амоксил К 1,2 г, парентерально (внутривенно) 3 раза в сутки (каждые 8 ч) в течение 5 сут., затем переходили на пер-



Рис. 2. Аденофлегмона шеи (6–8-е сутки)

оральный прием Амоксила К 625 по 1 таблетке 2 раза в сутки (каждые 12 ч) последующие 5 сут. Курс лечения — 10 сут.

Пациенты с лакунарной ангиной отказывались от направления на лечение в инфекционную больницу, поэтому после забора материала на дифтерию лечение проводилось амбулаторно (в домашнем режиме, под наблюдением терапевта). Назначали Амоксил К 625 × 2 раза в сутки перорально, обильное питье, витаминотерапию. Курс лечения — 6 сут.

С целью контроля эффективности проводимого лечения мы провели микробиологическое исследование операционного гнойно-некротического материала в день обращения пациента (операции) и в динамике (1 раз в 3 дня). Исследование включало оценку аэробной микрофлоры с определением чувствительности микрофлоры к широкому кругу антибиотиков. У больных с лакунарной ангиной проводился забор материала на VI и бактериальный посев на микрофлору из зева.

Важную роль отводили исследованию в динамике лейкоцитоза и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Изучали влияние препарата Амоксил К на функцию печени и почек по данным биохимических показателей (общий белок крови, мочевины, общий билирубин, тимоловая проба, ТАСТ, ТАлТ и креатинин).

### Результаты исследования и их обсуждение

Длительность заболевания была различной — от 3 до 7 дней. Рецидивирующий процесс протекал у 8 (11,4 %) больных с декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Проведена оценка общих клинических и местных признаков интоксикации и гнойного воспаления.

Состояние больных обеих групп на момент обращения было крайне тяжелое. Пациен-

ты с гнойно-воспалительным процессом госпитализированы в лор-отделение. Больные с паратонзиллярным абсцессом предъявляли жалобы на сильную боль в глотке, усиливающуюся при глотании и иррадирующую в голову; затрудненное открывание рта (за счет тризма жевательных мышц), обильную саливацию и высокую температуру тела (39,5–39,8 °С). Объективно: рот открывается на 1,5 см, слизистая оболочка паратонзиллярной клетчатки, небной занавески гиперемирована, отечна, небная миндалина выпячена и смещена к средней линии (см. рис. 2).

Больные с аденофлегмоной предъявляли жалобы на выраженную слабость, потливость, высокую лихорадку (до 40 °С), озноб, сильную головную боль, боль в области шеи, усиливающуюся при повороте и наклоне головы, одышку при физической нагрузке. Объективно: резкая болезненность мягких тканей шеи, гиперемия кожи с очагами флюктуации.

Пациенты с лакунарной ангиной предъявляли жалобы на выраженную слабость, головокружение, высокую лихорадку (до 39–40 °С), озноб, отсутствие аппетита и боль в глотке. Объективно: кожные покровы бледные, влажные. Слизистая оболочка небных миндалин гиперемирована, лакуны, небные миндалины покрыты гнойным серо-грязным налетом, легко снимающимся с поверхности миндалин. На шее пальпируются болезненные валики Карицкого.

У 42 (60 %) больных выделена патогенная монокультура. Из них у 20 (47,6 %) пациентов β-гемолитический стрептококк группы А, у 12 (28,6 %) больных — *S. Aureus*, у 10 (23,8 %) — *Str. Pneumoniae*. У 28 (40 %) больных высеяна ассоциация микроорганизмов: *S. Aureus* + *E. coli* у 6 (21,4 %), *Str. Pneumoniae* + *S. Aureus* у 8 (28,7 %), *S. Aureus* + мико-



плазма у 6 (21,4 %), *Neumophilus influenza* + *E. coli* у 4 (14,3 %), β-гемолитический стрептококк группы А + *S. Aureus* у 4 (14,3 %) больных. По данным антибиотикограмм, выделенные микроорганизмы были чувствительны к Амоксилилу К в 92,7 % случаев.

Проведенный анализ результатов применения Амоксила К в терапии гнойной патологии глотки и органов шеи показал его высокую терапевтическую эффективность. Так, у пациентов с гнойным воспалением паратонзиллярной клетчатки через 12 ч температура тела снизилась до 37 °С, общее состояние значительно улучшилось, акт глотания был умеренно болезненным. Через 72 ч больные жалоб не предъявляли, были выписаны из стационара на амбулаторное лечение с переходом на пероральный прием Амоксила К 625 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение двух дней. Курс лечения Амоксилом К составил 5 дней. Объективно отмечались только умеренная инфильтрация и гиперемия паратонзиллярной клетчатки, трудоспособность была восстановлена на 6-е сутки.

У пациентов с аденофлегмоной через 12, 24 и 72 ч температура утром повышалась до 37,9 °С, вечером — до 38,1 °С. В эти сроки больные отмечали улучшение общего состояния, но явления интоксикации сохранялись. На 4-е сутки температура тела снизилась до 37,6 °С и сохранялась в течение последующих 2 сут. Послеоперационная рана очистилась от некротических масс на 5–6-е сутки и на 8-е сутки гранулировалась.

У пациентов с лакунарной ангиной на 2-е сутки приема Амоксила К состояние значительно улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильных цифр и сохранялась в течение последующих 3 сут. В эти сроки небные миндалины очистились от фибри-

нозного налета, но явления интоксикации (слабость и потливость) сохранялись.

Эффективность лечения Амоксилом К объективно отражает динамика лабораторных показателей: содержание лейкоцитов в крови, СОЭ, общего белка и креатинина. Так, лейкоцитоз на момент госпитализации у больных с паратонзиллярным абсцессом и аденофлегмоной составлял 12–14 тыс. г/л, общий белок 65–70 г/л, общий билирубин 13,5 мкмоль/л, тимоловая проба 1,2 ед., ТАсТ 0,39 ммоль/(л·ч), ТАлТ 0,48 ммоль/(л·ч) и креатинин 110 мкмоль/л, т. е. биохимические показатели были в пределах нормы.

Следует отметить, что в динамике содержание лейкоцитов в крови на фоне приема Амоксила К прогрессивно снижалось у больных обеих групп на 4-е и 6-е сутки после операции и на 4-е сутки приема антибиотика — у больных с лакунарной ангиной. Возможно, это связано с его побочным действием на кровь (лейкопения), но при этом состояние больных значительно улучшалось.

У больных с паратонзиллярным абсцессом и флегмоной шеи СОЭ была увеличена на момент поступления, так как шел уже 5–6-й день заболевания.

Скорость оседания эритроцитов на момент обращения у больных с лакунарной ангиной была 8–10 мм/ч, а СОЭ у этих пациентов только на 3-и сутки увеличилась и составила 18–26 мм/ч.

Контрольные показатели функции печени и почек после лечения (тимоловая проба — общий билирубин, ТАсТ, ТАлТ и креатинин) сохранялись в пределах нормы, что подтверждает отсутствие побочных действий Амоксила К на функцию печени и почек.

Таким образом, полученные результаты подтвердили целесообразность примене-

ния Амоксила К у данной категории больных. Все пациенты удовлетворительно перенесли лечение лакунарной ангины и гнойно-воспалительных заболеваний глотки и шеи.

Побочные реакции во время лечения отмечены у 3 больных с лакунарной ангиной, которые проявились на 5-е сутки приема Амоксила К 625 в виде легкой тошноты и диареи.

## Выводы

1. Рационально составленная смесь двух ингредиентов амоксициллина натриевой соли и клавулановой кислоты в антибактериальном препарате Амоксил К оказала у 100 % больных высокий лечебный эффект при острой гнойной патологии ротоглотки и шеи. Побочные реакции отмечено у 3 больных с лакунарной ангиной, что составило 15 %.

2. Амоксил К эффективен и показан в качестве эмпирической и ступенчатой антибиотикотерапии при гнойно-воспалительных заболеваниях лор-органов, что позволяет рекомендовать его для широкого применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая эффективность ципрофлоксацина при лечении хирургических инфекций кожи и мягких тканей / под ред. Л. А. Блатуна, Р. П. Терехова, А. М. Светухина [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2007. – N 9 (7). – С. 4–6.
2. Джонс Р. Н. Может ли быть сохранена антимикробная активность? / Р. Н. Джонс // *Український медичний часопис*. – 1999. – № 2/10. – С. 26–34.
3. Диагностическая ценность микробиоты полости носа и ее роль в лечении риносинуситов / Ф. Д. Евчев, М. Б. Пионтовская, И. Э. Чернышева [и др.] // *ЖВНІГХ*. – 2011. – № 3. – С. 85.
4. Зинченко Д. А. Антибактериальная терапия воспаления в ЛОР-стационаре / Д. А. Зинченко // *Матеріали XI з'їзду оториноларингологів України*. – Судак, 2010. – С. 93–94.
5. *Компендіум-2010* — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.



6. Аковбян В. А. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / В. А. Аковбян, А. С. Анкировская, И. В. Андреева ; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : НИИАХ СГМА, 2007. – 464 с.

7. Цимар А. В. Антибактерійна терапія тонзиллофарингіту / А. В. Цимар, О. М. Остапик // Матеріали XI з'їзду оториноларингологів України. – Судак, 2010. – С. 215–216.

8. Яремчук С. Э. Применение первого отечественного таблетированного цефалоспоринового антибиотика третьего поколения цефиксим-кмп в оториноларингологии / С. Э. Яремчук // ЖВНІГХ. – 2000. – № 2 – С. 35–36.

9. Steele R. W. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children / R. W. Steele, M. P. Thomas, R. E. Bégué // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1–5.

10. Wald E. R. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children / E. R. Wald, D. Nash, J. Eickhoff // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124 (1). – P. 9–15.

11. Williams J. D. Beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone / J. D. Williams // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 24 (3). – P. 494–497.

#### REFERENCES

1. Blatun L.A., Terekhova R.P., Svetukhin A.M., Zviagin A.A. (eds) Clinical efficiency of Ciprofloxacin in treatment of surgical infections of cutis and soft tissues. *Consilium Medicum* 2007; 9 (7): 4-6.

2. Dzhons R. N. Can antimicrobial activity be preserved? *Ukr. med. chasopys* 1999; 2(10): 26-34.

3. Yevchev F.D., Piotkovskaya M.B., Chernysheva I.E. et al. The diagnostic importance of the nasal cavity microbiota and its function in treatment of the rhinosinusitis *ZhVNiGH* 2011; 3: 85.

4. Zinchenko D.A. Antibacterial therapy of the inflammation in the ENT department. *Materialy XI z'izdu otorinolaringologov Ukrainy* 2010, p. 93-94.

5. Kovalenko V.N., Viktorov A.P. *Compendium 2010 — lekarstvennyye preparaty* [Compendium-2010 — pharmaceutical compositions]. Kyiv, MORION, 2010. 2240 p.

6. Abovian V.A., Ankirovskaya A.S., Andreyeva I.V. eds. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. *Practicheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimoterapii* [The practical book for anti-infectious chemotherapy]. Smolensk, NIIAH SGMA, 2007. 464 p.

7. Cimar A.V., Ostapik O.M. Antibacterial therapy of the tonsillopharyngitis. *Materialy XI z'izdu otorinolaringologov Ukrainy* 2010, p. 215-216.

8. Yaremchuk S.E. Application of the first domestic pelleted third-generation antibiotic Cefixime-KMP in the ENT practice. *ZhVNiGH* 2000; 2: 35-36.

9. Steele R.W., Thomas M.P., Bégué R.E. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 1–5

10. Wald E. R., Nash D., Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*, 2009; 124(1): 9-15.

11. Williams J.D. Beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(3): 494-497.

Поступила 17.07.2012

УДК 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

## Л. М. Самохіна, С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ, ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

УДК 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

Л. М. Самохіна, С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, Д. К. Милославский  
АКТИВНОСТЬ ХИМАЗЫ, ТОНИНА И КАЛЬПАИНОВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Виявлено зниження активності кальпаїнів і тоніна на фоні збільшення рівня хімази, причому у хворих без гіперурикемії зміни активності хімази і тоніна мали достовірний характер порівняно з контролем: активність хімази знижувалась, а тоніна — підвищувалась. Указані зміни можуть бути пов'язані з розвитком вазоконстрикції і апоптогенних процесів. Наявність гіперурикемії може обумовлювати порушення синтезу і высвобождения хімази в зв'язі з підвищеною смертю тучних клітин в жировій тканині. При цьому підвищення активності тоніна вказує на можливість його синтезу, що обумовлено збільшенням вмісту ангіотензиногена в адипозній тканині.

**Ключевые слова:** хімаза, тонін, кальпаїни, гіпертонічна хвороба, гіперурикемія.

UDC 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

L. M. Samokhina, S. M. Koval, I. O. Snigurska, D. K. Myloslavskyy  
CHYMASE, TONIN AND CALPAINS ACTIVITIES AT HYPERTENSION WITH HYPERURICEMIA  
SI «L. T. Malaya Institute of Therapy AMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Preadipocytes and differential fat cells have a components for local synthesis of angiotensin II, included chymase, tonin. Violation of secretory function of adipocytes found in chronic hypoxia of fatty tissue and oxidative stress, contributed to the activation of calcium-dependent proteinases — calpains. The changes of calcium concentration directly reflected in the reduction process smooth muscle cells of vascular wall and lead to the hypertension, which at hyperuricemia may contribute to worsening of disease course and development of cardiovascular complications.



**The purpose** is studying of chymase, tonin and calpains activities at essential hypertension taking into account hyperuricemia.

Hyperuricemia was determined by the presence of uric acid, which was assessed by uricase photometric method using a test-systems of «Cormay», Poland. The activities of calpains, chymase, tonin in blood serum were investigated by high-sensitivity enzymatic method.

The varying degrees of decrease of tonin and calpains activities with increased levels of chymase are revealed in patients with and without hyperuricemia. In patients without hyperuricemia the change of the chymase and tonin activities had a valid character in comparison with the control, and the chymase activity was reduced, and tonin activity had the tend to increase.

The increase of chymase activity, reduction of tonin, calpains activities took place due to vasoconstriction and apoptosis. The lower activity of chymase at hyperuricemia may indicate a violation of its synthesis and release, resulting from increased loss of must cells in adipose tissue. The increased tonin activity indicates to possibility of its synthesis, including the development of vasoconstriction and is caused by increasing concentrations of angiotensinogen in adipose tissue.

**Key words:** chymase, tonin, calpains, hypertension, hyperuricemia.

Актуальною проблемою охорони здоров'я залишається розвиток серцево-судинних ускладнень при гіпертонічній хворобі (ГХ) [1]. При цьому судинне ремоделювання розглядають як адаптивну відповідь на підвищений артеріальний тиск (АТ). Одним із важливих факторів, що впливають на артеріальне ремоделювання, є ангіотензин (АІІ) — ключовий ефектор ренін-ангіотензинової системи (РАС). Утворення АІІ у тканинах відбувається за участі протеїназ, серед яких особливу роль відіграють хімаза, тонін. Хімаза утворює АІІ з АІ, а тонін бере участь в утворенні АІІ не тільки з АІ, але й з ангіотензиногену, який, у свою чергу, здатний синтезуватися як печінкою, так і жировою тканиною. При ожирінні, особливо вісцерального типу, рівні ангіотензиногену, АІІ збільшені [2]. Переадипоцити і диференційовані жирові клітини мають повний набір компонентів, необхідний для локального синтезу АІІ, а також рецепторів АІІ 1 типу (АТ1), що забезпечує внутрішньоклітинну передачу сигналів. Висока активність РАС, у свою чергу, призводить до збільшення маси жирової тканини, до того ж тканинний АІІ фактично виконує функцію фактора росту для адипоцитів.

Більшість ефектів АІІ, опосередкованих його взаємодією з АТ1, приводить до миттєвого включення кальцій-залежних реакцій [1]. Зростання рівня кальцію в організмі є сигна-

лом до скорочення гладком'язових клітин судинної стінки і призводить до розвитку гіпертензії [3]. Зміни рівня кальцію в організмі безпосередньо позначаються на активності кальцій-залежних нейтральних цистеїнових протеїназ — кальпаїнів. Пригнічення активності кальпаїнів сприяє зменшенню АІІ-індукованої гіпертрофії лівого шлуночка, ремоделюванню судин, виразності периваскулярного запалення та фіброзу [1]. Активація кальпаїнів відбувається в результаті вільнорадикального окиснення, оксидативного стресу. Збільшений оксидативний стрес проявляють і гіпоксичні адипоцити [4]. Хронічну гіпоксію жирової тканини виявляють при гіпертрофії адипоцитів, і це призводить до дизрегуляції секреції біоактивних молекул — адипоцитокінів.

Наявність ожиріння корелює з концентрацією сечової кислоти (СК) у крові, гіперурикемією (ГУЕ). Біохімічною основою даного взаємозв'язку є синтез пуринового ядра *de novo* з рибозо-5-фосфату, що утворюється в процесі пентозного шляху окиснення глюкози, який активується посиленням синтезу жирних кислот. Порушення обміну пуринів може бути першопричиною підвищення АТ і в рамках метаболічного синдрому зумовлювати більш ранній розвиток серцево-судинних ускладнень [5].

Характер участі і взаємозв'язок змін активності хімази, тоніну та кальпаїнів при ГХ на

фоні ГУЕ досі залишаються нез'ясованим.

**Мета** дослідження — вивчити активність хімази, тоніну та кальпаїнів при ГХ з урахуванням наявності ГУЕ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 24 хворих з ГХ ІІ стадії, 1–2-го ступеня, віком 39–60 років, з ГУЕ (n=12, 6 чоловіків і 6 жінок, середній вік  $(47,2 \pm 3,4)$  року) і без ГУЕ (n=12, 7 чоловіків і 5 жінок віком  $(46,4 \pm 3,1)$  року). Стадію ГХ визначали за рекомендаціями Українського товариства кардіологів (2008). Клінічне дослідження виконане згідно з вимогами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження» (2008). Гіперурикемію визначили за концентрацією СК, яку оцінювали за допомогою уриказного фотометричного методу з використанням наборів «Cormay» (Польща). Діагноз ГУЕ встановлювали при концентрації СК понад 360 мкмоль/л (і для чоловіків, і для жінок) згідно з рекомендаціями Європейської ліги з боротьби із ревматизмом («EULAR evidence based recommendations for gout», 2006).

Контрольна група — 16 здорових осіб, середній вік  $(34,8 \pm 1,9)$  року.

Досліджено активність кальпаїнів, хімази, тоніну в сироватці крові до лікування високочутливим ферментативним





методом [6]. Принцип методу ґрунтується на використанні як субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), попередньо кон'югованого із субстратом білкової природи (фрагмент 5–8 AII для хімази, протамінсульфат — для тоніну, альбумін сироватки бика (БСА) — для кальпаїнів). Активність хімази визначали, попередньо пригнітивши у дослідних зразках трипсиноподібні ферменти, такі як трипсин, сироватковий калікреїн, плазмін, частково тонін (має трипсино- і хімотрипсиноподібну активність), додаванням 1 : 1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мкг/мл, інкубували 5 хв при 37 °С. Перед визначенням тоніну пригнічували активність калікреїн-подібних ферментів додаванням 1 : 1 за об'ємом апротиніну (20 мкг/мл), 5 хв при 37 °С. Активність кальпаїнів визначали як різницю між активністю протеїнази з додаванням СаСl<sub>2</sub> і цистеїну проти етилендіамінтетраацетату (ЕДТА). Контролем слугував буферний розчин, при визначенні кальпаїнів додатково — розчини трипсину. Протеолітичну реакцію проводили при 37 °С 15 хв і після видалення продуктів реакції визначали залишкову активність пероксидази. Активність хімази, тоніну (Е) розраховували у мікромолях субстрату за 1 хв, кальпаїнів — у грамах на літр трипсину з перерахунком на 1 год. В експериментах використовували СІТ виробництва "Reanal" (Угорщина), пероксидазу хрону, фрагмент 5–8 AII, протамінсульфат, апротинін фірми "ICN" (США), трипсин Spofa (Чехія), полістиролові плашки, інші реагенти (Росія), фотометр-аналізатор імуноферментний Humareader, "Human" (Німеччина). Статистичну обробку проводили за методом Ст'юдента — Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

## Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено різний ступінь виразності зниження активності кальпаїнів і тоніну на фоні збільшення рівня хімази в обох групах хворих (табл. 1). Слід зазначити, що у хворих без ГУЕ зміни активності хімази і тоніну мали вірогідний характер порівняно з контролем на відміну від хворих з ГУЕ. При цьому у пацієнтів з ГУЕ відзначена тенденція до зниження активності хімази порівняно з групою хворих без ГУЕ, що може свідчити про вичерпання або порушення можливостей її синтезу і/або вивільнення при більш тяжкому перебігу патологічного процесу. Це може бути зумовлено тим, що ожиріння характеризується підвищеною загибеллю клітин жирової тканини [7]. При цьому відзначають наявність як мертвих адипоцитів, макрофагів, так і тучних клітин, здатних синтезувати і вивільняти хімазу.

Активність тоніну у хворих із ГУЕ має тенденцію до підвищення порівняно з групою без ГУЕ, що вказує на можливість його синтезу, хоча в недостатній мірі для врівноваження з контролем. Можна стверджувати про залучення тоніну в розвиток вазоконстрикції на фоні меншого прояву активності хімази, що може бути зумовлено активацією локальної РАС в адипоцитах. Отримані дані можна пояснити наявністю у

жировій тканині біологічно різноманітних зон. Враховуючи можливості утворення ангіотензиногену в жировій тканині [2], можна припустити, що підвищення активності тоніну у хворих з ГУЕ відбувається в одній із біологічно активних зон і приводить до збільшення утворення AII з ангіотензиногену. При цьому у хворих з ГХ без ГУЕ активність хімази підвищена, а тоніну знижена, що свідчить про можливість активного утворення AII з AI.

Зниження активності кальпаїнів може бути пов'язане з їх участю у розщепленні білків цитоскелета, ядерного матриксу, деяких факторів транскрипції та ін. Кальпаїни беруть участь в активації проапоптозного фактора Вах, подальшого виходу з мітохондрій цитохрому С і активації каспази 3 [8]. Вони також інактивують XIAP (X chromosome linked inhibitor apoptosis), білок сімейства IAP (inhibitor apoptosis protein), які блокують обидва шляхи активації апоптозу (мітохондріальний і Fas-рецептор-опосередкований) завдяки прямому зв'язуванню та пригніченню ініціюючих і ефекторних каспаз. Сприяння активації NF-В може призводити до збільшення експресії ендотеліну-1 у судинах, що, у свою чергу, викликає запальну реакцію внаслідок збільшення окиснювального стресу та стимулювання прозапальних цитокінів [1]. При оксидативному стресі активність кальпаїнів значно

Таблиця 1

### Активність хімази, тоніну і кальпаїнів у сироватці крові при гіпертонічній хворобі з гіперурикемією

Група	Активність кальпаїнів, г/(л·год)	Активність хімази, Е·10 <sup>-3</sup>	Активність тоніну, Е·10 <sup>-3</sup>
Контроль	0,657±0,105 n=10	1,073±0,294 n=16	0,981±0,277 n=15
ГХ без ГУЕ, n=12	0,148±0,018**	2,097±0,429**	0,260±0,130*
ГХ з ГУЕ, n=12	0,154±0,012**	1,885±0,331	0,343±0,114

Примітка. \*, \*\* — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем p<0,05, p<0,001 відповідно.



збільшується і сприяє розвитку АІІ-залежної гіпертрофії лівого шлуночка. Зниження активності кальпаїнів при ГХ, швидше за все, виникає для запобігання наслідкам АІІ-індукованої гіпертензії та відіграє захисну роль; при цьому необхідно зберегти базальну активність кальпаїнів.

Слід зазначити, що кальпаїни також беруть участь у регуляції апоптозу нейтрофілів — цей процес здійснюється через активацію проапоптогенних факторів і деградацію антиапоптогенних білків [9]. При цьому спонтанний апоптоз нейтрофілів пов'язаний з градуальним збільшенням позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ . Низька активність кальпаїнів вказує на зменшення концентрації вільного  $\text{Ca}^{2+}$  і зниження апоптозу нейтрофілів. Останнє, в свою чергу, може сприяти значному зменшенню активності еластази, що вивільняється нейтрофілами при їх руйнуванні, як показано в попередньому дослідженні [10]. Збільшена активність еластази у пацієнтів з ГУЕ узгоджується з наявністю певної активації кальпаїнів і може свідчити про більш інтенсивний перебіг апоптогенних процесів і призводити до підвищеної загибелі клітин.

Для корекції порушень, пов'язаних зі зміною активності зазначених ферментів, слід врахувати можливості інгібіторів утворення АІІ і блокаторів їх рецепторів і звернути увагу на кардіопротекторний ефект вітаміну D (1,25(ОН)<sub>2</sub>-вітамін D або кальцетриол (КТ), або D-гормон), дія якого призводить до підвищення концентрації кальцію в крові. При дефіциті вітаміну D підвищується активність PАС, що спричинює зростання АТ. Завдяки антипроліферативному ефекту вітамін D пригнічує прогресування гіпертрофії міокарда, покращує його скоротливу здатність. Призначення вітаміну D може сприяти нормалізації активності кальпаїнів, що важливо для

підтримки апоптозу як фізіологічного механізму видалення зайвих або функціонально ушкоджених клітин, для тканинного гомеостазу у дорослих організмів.

### Висновки

1. При ГХ ІІ стадії у сироватці крові спостерігається підвищення активності хімази, зниження тоніну, кальпаїнів, що пов'язано з розвитком вазоконстрикції й апоптогенних процесів.

2. У хворих на ГХ з ГУЕ зростання активності хімази менш виражене порівняно з пацієнтами без ГУЕ, що свідчить про порушення можливостей її синтезу та вивільнення і може бути зумовлене підвищеною загибеллю тучних клітин у жировій тканині.

3. Активність тоніну у хворих з ГУЕ має тенденцію до підвищення порівняно з групою без ГУЕ, що вказує на можливість його синтезу і включення у розвиток вазоконстрикції та може бути зумовлене збільшенням вмісту ангіотензиногену в ади-позній тканині.

Перспективним є дослідження можливостей корекції вказаних змін, урахування ступеня виразності порушень обміну пуринів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Targeting the Calpain/Calpastatin System as a New Strategy to Prevent Cardiovascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertension* / E. Letavernier, J. Perez, A. Bellocq [et al.] // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 102. – P. 720.
2. *Асташкин Е. И. Ожирение и артериальная гипертензия* / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // *Проблемы женского здоровья*. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 23–33.
3. *Есаян А. М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни?* / А. М. Есаян // *Нефрология*. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 16–22.
4. *The effect of hypoxia mimetic cobalt chloride on the expression of EC-SOD in 3T3-L1 adipocytes* / T. Kamiya, H. Hara, N. Inagaki, T. Adachi

// *Redox. Rep.* – 2010. – Vol. 15, N 3. – P. 131–137.

5. *Коваль С. Н. Нарушения пуринового обмена и артериальная гипертензия* / С. Н. Коваль, В. В. Божко, О. В. Мысниченко // *Украинский ревматологический журнал*. – 2009. – Т. 38, № 4. – С. 75–80.

6. *Пат. 46357 А Україна, МПК G01N33/48, A61B19/02. Набір для визначення активності кальпаїнів у біологічних рідинах* / Л. М. Самохіна, А. А. Самохін. – № 2001074537 ; заявл. 02.07.01 ; опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5.

7. *Apoptosis, mastocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice* / M. M. Altintas, M. A. Rossetti, B. Nayer [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 198.

8. *Винокуров М. Г. Регуляция апоптоза нейтрофилов при действии липополисахаридов* / М. Г. Винокуров, М. М. Юринская // *Биологические мембраны*. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 18–27.

9. *Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3* / B. J. van Raam, A. Drewniak, V. Groenewold [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, N 5. – P. 2046–2054.

10. *Активность эластаз и эластазоингибиторная активность  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ в сыворотке крови при гипертонической болезни с учетом нарушенной обмена пуринов* / Л. М. Самохіна, С. Н. Коваль, И. А. Снегурская [и др.] // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2011. – Т. 90, вип. 4. – С. 142–144.

### REFERENCES

1. Letavernier Ye., Perez J., Bellocq A., Mesnard L., de Castro Keller A., Haymann J.-P., Baud L. Targeting the Calpain/Calpastatin System as a New Strategy to Prevent Cardiovascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Circulation Research* 2008; 102: 720.
2. Astashkin Ye.I., Glezer M.G. Obesity and hypertension. *Problemy jenskogo zdorovya* 2008; 3(4): 23-33.
3. Esayan A.M. Essential hypertension with nephropathy. Is it relevant today? *Nefrologiya* 2008; 12(2): 16-22.
4. Kamiya T., Hara H., Inagaki N., Adachi T. The effect of hypoxia mimetic cobalt chloride on the expression of



EC-SOD in 3T3-L1 adipocytes. *Redox Rep.* 2010; 15(3): 131-137.

5. Koval S.N., Bojko V.V., Mysnichenko O.V. Disorders of purine metabolism and hypertension. *Ukrainskiy revmatologicheskij jurnal* 2009; 38(4): 75-80.

6. Samokhina L.M., Samokhin A.A. Set to determine the calpains activity in biological fluids *Patent of Ukraine № 46357 A. IPC G01N33/48, A61B19/02. Application number 2001074537. Date of filling: 02.07.2001. Publ.: 15.05.2002. Bul. N 5.*

7. Altintas M.M., Rossetti M.A., Nayer B., Puig A., Zagallo P., Ortega L.M., Johnson K.B., McNamara G., Reiser J., Mendez A.J., Nayer A. Apoptosis, macrocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 198.

8. Vinokurov M.G., Yurinskaya M.M. Regulation of neutrophil apoptosis by the action of lipopolysaccharides. *Biologicheskie membrany* 2010; 27(1): 18-27.

9. Van Raam B.J., Drewniak A., Groenewold V., van den Berg T.K., Kuyjpers T.W. Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3. *Blood* 2008; 112(5): 2046-2054.

10. Samokhina L.M., Koval S.N., Snegurskaya I.A., Miloslavskiy D.K., Mysnichenko O.V. Elastase activity and the elastase inhibitory activity of  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor in blood serum at hypertension in view of purine metabolism. *Visnyk problem biologii ta medycyny* 2011: 90(issue 4): 142-144.

Надійшла 19.06.2012

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 615.242/.33+616. 3-083

В. М. Бобирьов, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островська,  
М. М. Рябушко, Л. А. Муляр**БИОПРЕПАРАТЫ ЯК ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ  
СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ**Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 615.242/.33+616.3-083

В. Н. Бобырев, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островская, Н. Н. Рябушко, Л. А. Муляр  
**БИОПРЕПАРАТЫ КАК СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ***Высшее государственное учебное заведение Украины**«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Рассмотрены вопросы повышения эффективности лечения инфекционно-воспалительных процессов в стоматологической практике с помощью включения в комплексную терапию биопрепаратов. Актуальность данного подхода обусловлена проблемой антибиотикорезистентности микрофлоры и недостатками антибактериальной терапии. Показана физиологическая роль эндогенной микрофлоры, отображен механизм взаимоотношений микрофлоры полости рта в норме и при развитии патологических процессов. Проанализирована роль микробиологических нарушений биоценоза человека в развитии стоматологической инфекционной патологии. Представлены общие принципы лечения дисбактериозов разных степеней тяжести, рассмотрены основные проблемы использования биопрепаратов в стоматологической практике.

**Ключевые слова:** дисбактериоз, биопрепараты, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

UDC 615.242/.33+616.3-083

V. M. Bobiryov, T. A. Petrova, G. Yu. Ostrovska, M. M. Ryabushko, L. A. Mulyar  
**BIOPREPARATIONS AS MEANS OF TREATMENT OF STOMATOLOGICAL PATHOLOGY***Higher Medical Educational Institution of Ukraine**“Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava, Ukraine*

The article is sanctified to the questions of increasing efficiency of infectious-inflammatory processes treatment by means of biotherapeutic preparations in stomatological practice. Actuality of improvement of infectious pathology treatment is conditioned by microflora antibioticoresistance and by other lacks of antibacterial therapy. The physiological role of endogenous microflora is appraised in support and proceeding in the human health. The mechanisms of mutual relations of the oral cavity microflora are represented in the norm and at development of pathological process. The role of microecological violations of the human biocenosis is analysed in development of infectious pathology. The dates about the value of the broken microbiocenosis of the oral cavity as a main factor of development of inflammatory processes were cited. Classification of biotherapeutic preparations (probiotics, prebiotics, sinbiotics) are offered, their physiological effects and the basic requirements are considered to application in stomatological practice. General principles of treatment of dysbacteriosis of different degrees and value in this process of simultaneous system influence on all links of human microbiocenosis are represented. Clinical experience of application of biotherapeutic preparations in stomatological practice is analyzed. The actuality of their using in the complex of curative measures of the infectious-inflammatory diseases (periodontitis, red flat lichen, phlegmon, others) is found out. The basic problems of the using of biopreparations that interfere with effective realization of therapy and principles of their warning are considered.

**Key words:** dysbacteriosis, biopreparations, probiotics, prebiotics, sinbiotics.

Розв'язання проблеми ефективності лікування інфекційно-запальних процесів у стоматологічній практиці сьогодні є надзвичайно актуальним. Антибактеріальна терапія інфекційної патології не задоволь-

няє практикуючого лікаря-стоматолога у зв'язку з розвитком одонтогенної антибіотикорезистентної мікрофлори. Нові покоління антибактеріальних препаратів тільки на деякий час вирішують це питан-

ня, а відтак не є перспективними [8; 24; 25]. Крім того, лікуванню заважають небажані ефекти антибактеріальної терапії — алергія, дисбактеріоз, органотоксичність [17; 20; 29; 37; 39]. Розірвати це «замкну-



те коло» традиційними методами поки що неможливо.

Біопрепарати — це лікарські засоби, що здійснюють антагоністичний вплив на патогенну мікрофлору і не мають побічних ефектів, властивих класичним антибактеріальним препаратам. До них належать біологічні речовини, які використовують у медичній практиці для профілактики, лікування та діагностики інфекційно-запальних процесів. Це, насамперед, вакцини, протективні антигени, ферменти, сироватки, гаммаглобуліни, нативні та знезаражені токсини, продукти життєдіяльності бактерій або суспензії живих й убитих бактерій тощо [2; 3; 30; 32].

У даній оглядовій статті проведено аналіз фармакологічних властивостей біопрепаратів, які застосовують для відновлення та оптимізації фізіологічного мікробіоценозу людини. Ця група препаратів представлена пробіотиками, пребіотиками та синбіотиками, які мають певну перспективу для сучасної стоматологічної практики.

### Склад і фізіологічна роль ендогенної мікрофлори

Однією з ознак здоров'я людини є нормальний склад мікрофлори в її організмі, що включає  $10^{13}$  власних клітин і  $10^{14}$ – $10^{15}$  клітин аутомікрофлори. Цей невидимий додатковий орган, або «мікробна плівка», складається з понад 500 видів мікроорганізмів (представники 17 родин, 45 родів), які живлять, очищають, захищають наш організм та є потужним бар'єром для патогенної мікрофлори. Мікробіоценози слизових оболонок утворюють спільний екстракорпоральний орган, який виконує імунорегуляторну, детоксикуючу, синтетичну, трофічну й інші функції [2; 9; 26].

Найбільша кількість мікробної біомаси сконцентрована в екосистемі товстої кишки (60 %) — найпотужнішого імун-

ного органа людини у зв'язку з його великою площею (400 м<sup>2</sup>) і масою (4–5 кг). У ротоглотці знаходиться 15–16 % мікробної біомаси, на шкірних покривах — 15–20 %, у вагінальному біотопі — 9–10 % [2; 9; 16]. Склад нормальної мікрофлори кишечника досить постійний, тому що базується на динамічній стабільності взаємовідношень із хазяїном, чому сприяють регулярна евакуація вмісту кишечника, оновлення його епітеліального покриву, імунні реакції та ін. Мікрофлора виконує багатогранні функції: регуляції метаболізму і синтезу різних речовин; урівноваження стабільності газового складу кишечника; нормалізації водно-сольового обміну; участі в імуногенних, мутагенних і антимутагенних процесах; детоксикації екзогенних та ендогенних субстратів; зберігання хромосомних і плазмідних генів тощо.

Виділяють такі види мікрофлори: індогенна (головна, резидентна), яка представлена анаеробними бактеріями (біфідобактерії, лактобацили та пропіоновокислі бактерії) — найбільш потужними за кількістю бактеріальними симбіонтами людини (95–99 % усієї мікрофлори); факультативна (додаткова) — складається переважно з факультативно-аеробних бактерій видів *Escherichia coli* та *Streptococcus faecium* (5 %); транзиторна (залишкова, алохтонна), що представлена умовними патогенами родів *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Candida* та ін. Останні є умовними патогенами і за несприятливих умов здатні викликати інфекційні захворювання [2; 16; 26; 36].

### Дисбактеріоз та інфекційна патологія

Зміна рівноваги у складі кишкової мікрофлори впливає на травлення, всмоктування, моторику кишечника, викликає метаболічні й імунологічні по-

рушення, створює умови для розвитку патогенних мікроорганізмів і розвитку патологічних процесів. Зміни мікробного пейзажу товстого кишечника спостерігаються при ураженнях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) інфекційної та неінфекційної природи, вірусних і бактеріальних інфекціях, хронічних запальних і алергічних процесах, променевої хворобі, лейкозі, лікуванні цитостатиками й антибіотиками [4; 12; 17; 21; 29; 33].

Більшість представників ендогенної мікрофлори кишечника здатні залишати місця своєї звичайної дислокації, проникати у стерильні ділянки тіла або у «чужі» мікробіоценози. Умовно-патогенні бактерії, «що виходять з-під контролю», гіперрепродукуються та викликають інфекційний процес [4; 17; 21]. Однак інфекція не завжди є результатом декомпенсованого дисбактеріозу. Формально вона або дестабілізація власної мікрофлори є проявом останнього, а її порушення частіше зараховують до вторинних явищ базисного патологічного процесу.

Дисбактеріоз (дисбіоз) — це бактеріологічне поняття, що характеризується зміною співвідношення представників нормальної мікрофлори, зниженням кількості або зникненням деяких її видів за рахунок збільшення кількості інших і появою мікроорганізмів, які зазвичай не характерні для даної ділянки ШКТ або шкіри. Виділяють 4 ступені дисбіозу: I ступінь — коли спостерігаються малозначні зміни мікрофлори та кишкових функцій; II ступінь характеризується незначним зниженням облигатної мікрофлори та несуттєвими розладами кишечника; III ступінь супроводжується істотним зменшенням кількості біфідобактерій і лактобацил, переважанням гемолітичних форм кишкових паличок і розвитком декомпенсованого дисбіозу з кишковими дисфункціями; IV сту-



пінь проявляється різким зростанням кількості кишкових бактерій, дріжджоподібних грибів із патогенними властивостями, посиленням декомпенсації з боку ШКТ. Відомо, що зміни внутрішньої мікробної екології мають системний характер і виникають одночасно в усіх мікробіоценозах людини. Клінічними проявами хронічних форм дисбактеріозу кишечника є функціональні та хронічні ураження ШКТ, глистно-паразитарна інвазія, ендогенні інфекції (кандидоз, генералізований сепсис та ін.), метаболічні порушення (ожиріння, гіперхолестеринемія, оксалатури, сечо- і жовчнокам'яна хвороби тощо), імунодефіцитні стани, автоімунні й алергічні захворювання, часті простуди [3; 10; 17; 19; 31].

#### **Особливості мікробного біоценозу ротової порожнини та значення його порушень у розвитку запалення**

Мікробний біоценоз порожнини рота перебуває під регуляторним впливом організму і навколишнього середовища, що сприяє формуванню рівноважної динамічної екосистеми. Вміст мікроорганізмів у рідині з ротової порожнини становить від 4 млн до 5 млрд у 1 г матеріалу, а в зубному нальоті — від 10 до 1000 млрд. Мікрофлора порожнини рота сформована понад 300 видами бактерій різного рівня пріоритетності: високого — бактерії, які найчастіше її заселяють (стрептокок зеленячий та негемолітичний, коринебактерії, лактобактерії, бактероїди); середнього — стафілокок епідермальний, нейсерії, ентерококи; низького — стафілокок золотистий, стрептокок гемолітичний, протей, псевдомонади, гриби роду *Candida* [8; 16; 30].

У процесі еволюції між організмом людини та мікрофлорою порожнини рота сформувалися складні та суперечливі взаємовідношення. З одно-

го боку, мікроорганізми є потужними антагоністами патогенів, беруть активну участь у травленні, захисних імунних реакціях, синтезі вітамінів, з другого — продукують кислоти, що руйнують тверді тканини зуба, сприяють нагромадженню у зубній бляшці імуносупресорів, які впливають на тканини ясен [8; 16].

Мікрофлора порожнини рота — це високочутлива індикаторна система, що реагує якісними та кількісними змінами на екзогенні й ендогенні подразники. За певних умов виникають патологічні розлади, що трактуються як дисбактеріоз і супроводжуються зниженням захисних функцій. У етіології та патогенезі запалення порушений мікробний біоценоз є провідним фактором. Залежно від змін, що розвиваються в порожнині рота, виділяють такі види дисбактеріозу: дисбіотичний зсув — переважання одного виду умовно-патогенних мікроорганізмів, збереження нормального видового складу мікрофлори (латентна або компенсована форма); дисбактеріоз I–II ступенів (субкомпенсована форма) — 2–3 патогенних агенти на фоні незначного зниження титру лактобактерій, формування окремих симптомів хвороби; дисбактеріоз III ступеня — розвиток патогенної монокультури при різкому зниженні кількості або повній відсутності фізіологічної мікрофлори, чіткі прояви головних симптомів хвороби; дисбактеріоз IV ступеня — виникнення асоціацій патогенних видів бактерій із дріжджоподібними грибами, клінічна картина хвороби [8; 36].

Сучасні концепції патогенезу інфекційно-запальних захворювань у стоматології базуються на гіпотезі про роль у їхньому розвитку зубного нальоту. Захворювання ясен — це група специфічних інфекцій, яка пов'язана з такими мікроорганізмами: *Treponema denticola*, *Actinobacillus actino-*

*micetmcomitas*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* та ін. У розвитку карієсу найбільше значення мають такі мікроби: стафілококи (*S. mutans*, *S. Sanguis*), актиноміцети (*A. viscosus*). До патології пародонта призводять патогенні й умовно-патогенні штами: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus mutans*, мікроорганізми родів: *Corynebacterium*, *Candida*, *Odontomyces*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Treponema*. У більшості хворих висівають аеробно-анаеробно-грибкові асоціації, у решти — анаеробно-грибкові й аеробно-анаеробні [4; 12; 15; 34].

У ділянці навколоротових тканин при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота знаходять таких збудників, як стрептококи (L-форми), стафілококи, а також умовно-патогенну мікрофлору, яка характерна для здорової людини, але у декілька разів перевищує рівень нормальних показників. Визначальним фактором є також наявність у цих випадках мікробних асоціацій, що приводить до підвищення патогенності. Вивчена важлива роль розладів мікрофлори у хворих на афтозний та ерозивно-виразковий стоматит, червоний плескатий лишай, лейкоплакію та ін. [5; 12; 17; 35; 39].

Для корекції мікробного біоценозу використовують три групи препаратів: пробіотики, пребіотики та синбіотики.

#### **Пробіотики**

Терміном «пробіотики» позначають низку лікарських засобів, що містять живі мікроорганізми (представники нормальної мікрофлори кишечника людини), які, заселяючи травний канал, сприяють нормалізації його фізіологічних і біохімічних функцій, загальному оздоровленню та профілактиці захворювань. Найчастіше до складу пробіотиків входять



## Класифікація препаратів пробіотиків

Група	Оригінальна назва
Монокомпонентні	Біфідумбактерин, пробіфор, лактобактерин, бактиспорин, споробактерин, гастрофарм, бактисубтил, біовестин, ентерол, колібактерин, ентерожерміна
Полікомпонентні	Біфікол, біовестин-лакто, лінекс, лацидофіл, аципол, біфіформ, ацилакт, біоспорин, лактив-ратіофарм, лактовіт-форте, лаціум
На основі нетипових для мікрофлори мікроорганізмів	Бактисубтил, біоспорин, біон 3, ентерол-250, А-бактерин

живі бактерії: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Aerococcus* або апатогенні спороутворювальні мікроорганізми та сахароміцети (табл. 1).

До фізіологічних ефектів пробіотиків належать: захисні — регуляція складу мікрофлори, протимікробна активність, підвищення бар'єрної функції та ін.; трофічні — участь у метаболізмі харчових волокон, синтезі холестерину, вітамінів, біологічно активних речовин; імуномодуючі — стимуляція синтезу імуноглобулінів і продукції цитокінів, зміна співвідношення хелперів і супресорів; профілактика канцерогенезу; зміна алергічної реактивності. Ці препарати характеризуються регуляторними, тригерними властивостями, беруть участь у синтезі коротколанцюгових жирних кислот, бактеріальній ферментації деяких ліків тощо [3; 9; 11; 23; 28].

Основні вимоги до пробіотиків пов'язані з наявністю у препараті достатньої кількості живих і активних бактерій, які характеризуються антагоністичними властивостями щодо хвороботворних мікробів та стійкістю до дії антибіотиків, кислоти і жовчі, безпечністю для здоров'я людини.

За період використання пробіотиків стало очевидним, що спричинити тривалі якісні та кількісні зміни мікрофлори кишечника дорослої імунокомпетентної людини важко. Вони виникають на короткий час, але незабаром первинний стан відновлюється. Легше змінюється склад мікроорганізмів на етапі неонатальної колонізації у дітей, коли він простіший, ніж у дорослих. Недостатня ефективність пробіотиків зумовлена реакціями кислотного, жовчного і ферментативного бар'єрів, конкуренцією за місця адгезії, антагонізмом з боку резидентної та опортуністичної мікрофлори у товстій кишці, а також впливом місцевої імунної системи [3; 9; 29].

Вимогам лікарської безпеки може суперечити антибіотикорезистентність пробіотичного штаму, що зумовлена плазмідними факторами. Пробиотики з такими властивостями можуть застосовуватися одночасно з антибактеріальною терапією для профілактики дисбактеріозу, але у таких випадках існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [8; 13; 33].

Є принципово інший тип антибіотикорезистентності — справжня (природна, або первинна), яка обмежує спектр бактерійної активності певних антибіотиків. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Значній частині дріжджових грибів властива природна поліантибіотикорезистентність за рахунок такої генетичної відмінності. Серед препаратів в Україні зареєстрований «Ентерол-250», який містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*. Сьогодні перевага віддається пробіотичним препаратам, яким характерна природна антибіотикорезистентність [13; 22].

Чимало пробіотиків чутливі до більшості антибіотиків. Так, *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus certus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до антибіотиків, які часто застосовуються, таких як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорици. Це суттєвий недолік

пробиотичних препаратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків.

### Пребіотики

За своїми властивостями пребіотики близькі до пробіотиків, бо сприяють відновленню біологічного середовища кишечника, необхідного для існування нормальної мікрофлори, і пригнічують ріст патогенних бактерій. Препарати не розщеплюються ферментними системами ШКТ, але утилізуються мікрофлорою товстої кишки, що сприяє росту біфідум- і лактобактерій, змінює рН середовища у цьому відділі кишечника (табл. 2) [2; 7; 23; 31].

Пребіотична дія характерна для лактулози, фруктоолігосахаридів рослинного походження, харчових волокон. Останні містяться у кропі, куразі, полуниці, чаї, вівсяному борошні, пшеничних висівках, смаженій каві, чорноплідній горобині, часнику та ін. Харчові волокна сприяють пригніченню росту мікрофлори, яка спричиняє нагромадження токсичних продуктів обміну (аміак, індол тощо), утримують воду, впливають на електролітний склад і моторику ШКТ, масу фекалій, характеризуються адсорбуючою, детоксикаційною, гіпо-



## Класифікація пребіотиків

Група	Оригінальна назва
Немікробного походження	Лактулоза, ксиліт, сорбіт, соєвий олігосахарид, параамінометилбензойна кислота, лізоцим, лецитин, пантотенат кальцію, інулін, харчові волокна, амінокислоти, каротини, мікробні ферменти
Мікробного походження	Хілак-форте

холестеринемічною дією [10; 14]. Рафінація продуктів істотно зменшує частку цих речовин. Доросла людина повинна за добу споживати 20–35 г харчових волокон, тимчасом як європейець у середньому споживає їх близько 13 г на добу [2; 6; 19].

### Синбіотики та генно-інженерні препарати

Синбіотики представлені препаратами комбінованого складу, отриманими шляхом раціонального поєднання пробіотиків і пребіотиків. Результатом їх взаємодії є покращання властивостей препарату щодо нормалізації складу мікрофлори, підвищення її захисних якостей, у тому числі імунітету (табл. 3) [1; 23].

Окремою підгрупою є мультипробіотики, які створюються на основі «живих» мутуалістичних симбіозів фізіологічних сахаролітичних бактерій. Цінність останніх пов'язана з їх високою вітаміносинтезувальною здатністю, що важливо для лікування дисбіозу, який супроводжується гіпо- й авітамінозами. Багатокомпонентні

препарати містять також широкий набір ферментів, важливий для травної функції та обмінних процесів макроорганізму.

До складу яскравого представника мультипробіотиків — «Симбітеру» входять бактерії, резистентні до шлункового соку, травних ферментів, жовчі, тому він має перевагу порівняно з препаратами іншого складу, що потрапляють в організм пероральним шляхом. «Симбітер» характеризується природною антибіотикорезистентністю, яка не передається іншим мікроорганізмам, що є підставою для успішного застосування його одночасно з антибіотикотерапією [21; 33].

Широкий спектр антибактеріальної, протигрибкової, противірусної, імуномодуючої та протипухлинної активності притаманний пробіотику нового покоління «Субаліну», розробленому вітчизняними мікробіологами за допомогою методів генної інженерії. Його основою є один із штамів *Bacillus subtilis*, що містить рекомбінантну плазмиду з геном інтерферону  $\alpha$ -2 людини. Препарат почали успішно застосовувати при

лікуванні гнійних ран, виразкової хвороби шлунка, запальних захворювань у гінекології та ін.

### Загальні принципи лікування кишкового дисбактеріозу

Лікування кишкового дисбактеріозу проводять за загальноприйнятими принципами. Важливо здійснювати одночасний вплив на всі ланки, що відіграють важливу роль у його розвитку: покращання процесів травлення; відновлення мікробіоценозу кишечника; стимуляція реактивності організму.

Для корекції процесів травлення призначають регулятори моторики та всмоктування (лоперамід, есенціале, легалон та ін.), спазмолітики (но-шпа, мебеверин тощо), ферменти (фестал, мезим, креон та ін.).

Селективна деконтамінація патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника проводиться за допомогою кишкових антисептиків, фітопрепаратів, бактеріофагів. Доцільне використання ентеросорбентів (поліфепан, смекта тощо). При III–IV ступенях дисбіозу застосовують антибактеріальні препарати, які пригнічують ріст протей, стафілококів, дріжджоподібних грибів і т. ін. Цим вимогам відповідають: цефотаксим, ципрофлоксацин, ніфуроксазид, фуразолідон, нітроксолін, метронідазол.

Бактерійні біопрепарати призначають без попередньої антибактеріальної терапії або після неї. Добре зарекомендували себе ентерол-250, ентерожерміна, біфікол, біфіформ, лінекс, хілак-форте, лактувіт тощо.

Для підвищення реактивності організму застосовують імунотропні засоби (лікопід, деринат, імунофан, тактивін та ін.). Для загальнозміцнювального лікування використовують антиоксиданти, елеутерокок або настоянку женьшеню, нуклеїнат натрію, спіруліну тощо. Ве-

Таблиця 3

### Класифікація синбіотиків і препаратів на основі рекомбінантних генно-інженерних штамів

Група	Оригінальна назва
Комбінація пробіотиків і пребіотиків	Лабікс, екстралакт, біфілакт-екстра, біфакапс, йогурт, вітафлор, біфідумбактерин форте, біфіліз, аципол, біофлор, пробіфор, бактулін, вітабаланс-3000
Мультипробіотик	Симбітер, алібакт
Препарати на основі рекомбінантних генно-інженерних штамів	Субалін





лике значення має також правильно підібрана дієта [6; 21; 22; 31; 38].

### Особливості застосування біопрепаратів у стоматології

У хірургічній стоматології вдосконалюють місцеве лікування гнійних уражень щелепно-лицевої ділянки. Вивчений досвід локального застосування препарату «Біфідумбактерин форте» у комплексному лікуванні хворих із флегмоною. Відбуваються швидше очищення рани, нормалізація імунологічних, клінічних і лабораторних показників [18; 36].

До комплексу лікувальних заходів періодонтиту й альвеоліту («терапія супроводження») включають біопрепарати для зменшення ймовірності розвитку місцевих і системних ускладнень медикаментозної терапії. Перспективним вважається «Вітафлор» (Росія), відмітною особливістю якого є наявність синбіотичної біокультури *Lactobacillus acidophilus* (штами D). На відміну від моноштамів, ця біокультура характеризується розширеним спектром і високим рівнем антагоністичної активності щодо клінічних ізолятів Gr(-) і Gr(+) бактерій та дріжджових грибів роду *Candida*. Використовують сублінгвальну або рідку форму препарату «Вітафлор». Для лікування альвеоліту сухий ліофілізований порошок препарату вводять в ямку, а для лікування періодонтиту — відповідно у кореневий канал рідку адаптовану форму препарату [8; 23].

У комплексному лікуванні хворих із одонтогенним гайморитом додатково до традиційної терапії проводять промивання пазухи з використанням пробіотика «Лізодент», а перорально призначають пробіотик «Лактовіт-форте». Відмічають позитивний вплив такої терапії на стан мікрофлори. Пробиотики з метою оптимізації лікування використовують практично

в усіх схемах комплексного лікування хірургічної патології (лімфаденіт, фурункул, карбункул, перикоронарит, періостит, остеомиєліт та ін.). Найчастіше призначають пробіотичні препарати «Симбітер», «Біфіформ», «Лінекс», «Біфікол» [8; 18; 36]. Використання пробіотиків запобігає післяопераційним ускладненням при травматичних переломах щелеп, скорочує терміни реабілітації хворих. Пробиотики застосовують також при підготовці до операційних втручань з метою зниження ризику ускладнень.

У терапевтичній стоматології широко використовують біопрепарати при лікуванні захворювань тканин пародонта. Підвищення ефективності лікування пародонтиту спостерігається при використанні у комплексній терапії препаратів «Біфідумбактерин» і «Ацилакт». Найкращий результат спостерігався у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом і хронічним генералізованим пародонтитом легкого ступеня. При виражених деструктивних змінах і глибині пародонтального кармана понад 6 мм поліпшення клінічних показників не відбувається. З метою корекції протиінфекційного імунітету хворим на катаральний гінгівіт рекомендують застосування пробіотиків «Біфідумбактерин», «Лактобактерин» і синбіотиків, зокрема «Бактуліну» та ін. Більш виражена ефективність виявлена у синбіотиків [1; 7; 8].

Позитивного ефекту досягнуто при використанні мультипробиотика «Симбітер® ацидофільний концентрований» у хворих на хронічний генералізований пародонтит I–II ступенів тяжкості. Ефективності застосування мультипробиотика досягають пероральним і місцевим призначенням. У хворих на пародонтит для безпосереднього контакту синбіотичної мікрофлори препарату з пародонтопатогенами «Симбітер» вносять у дентоальвеолярні

капи за допомогою стоматологічного вакуумного формувача «Ultraform» з поліетилену. Пацієнтам усіх груп проводять професійну гігієну порожнини рота, призначають місцеву антибактеріальну терапію препаратом «Метрогіл-дента» і проти запальну терапію препаратом «Фітодент». Обґрунтуванням клінічної ефективності застосування «Симбітеру» слугують мікробіологічні дослідження пародонтального кармана. Порівняння мікробіоценозу пародонтального кармана до і після лікування пробіотиком свідчить про підвищення в останньому випадку ефективності ерадикації патогенної мікрофлори та нормалізації балансу між основними видами облигатної та умовно-патогенної мікрофлори [7; 8].

У комплексному лікуванні хронічного рецидивного кандидозного стоматиту у поєднанні з грибковим ураженням кишечника послідовно використовують препарати «Пімафуцин» і «Біфіформ». У хворих спостерігається позитивний клінічний ефект і відсутність рецидиву захворювання через 10–12 міс. [4; 27; 35].

Підвищення ефективності зареєстроване при включенні пробіотиків у комплексне лікування захворювань слизових оболонок порожнини рота (стоматити різної етіології, червоний плесканий лишай тощо). Препарати «Біфіліз», «Біфіформ», «Хілак-форте» поліпшують результати лікування та збільшують терміни ремісії різних клінічних форм червоного плескатоного лишая [23; 27; 35]. Найбезпечнішим методом лікування дисбіозу є застосування пробіотиків після закінчення курсу антибактеріальної терапії. Препарати «Біфідумбактерин форте», «Біфікол», «Лінекс», «Ацилакт» призначають у загальноприйнятому дозуванні протягом 1–2 міс., згодом використовують «Хілак-форте» протягом 1 міс. [7; 19; 21; 26].



## Проблемні питання використання біопрепаратів у стоматології

Нині практичне використання методу біокорекції у стоматології ускладнюється проблемами, пов'язаними з мікроорганізмами, що входять до складу біопрепарату, та вторинними реакціями з боку організму [8; 13]. Клінічне застосування біопрепаратів виявило у них низку недоліків. Так, пробіотики, висушені методом ліофільного сушіння, містять невелику кількість живих мікроорганізмів, тому для 5–10 % клітин, які вижили, потрібний тривалий період реактивації, що зумовлює зниження їх терапевтичної дії. Моно- або 2–3-компонентні препарати не здатні збалансувати аналогічний природному мікробний пейзаж. Пробиотики на основі спороутворювальних, дріжджоподібних або умовно-патогенних мікроорганізмів становлять небезпеку штучного інфікування для ослаблених хворих. Настороженість викликають препарати, що надійшли від зарубіжних виробників, оскільки мікробний пейзаж африканців, австралійців, канадців і навіть західноєвропейців відрізняється від такого в українців. Чимало пробіотиків несумісні з антибактеріальною терапією, тому виникає питання щодо доцільності їх одночасного застосування.

Проведений аналіз клінічного застосування біопрепаратів в умовах стоматологічної практики свідчить про перспективність і більшу безпечність цього методу лікування. При патологічних процесах терапевтичного та хірургічного профілю висока ефективність виявлена у низки біопрепаратів («Симбітер», «Біфіформ», «Лінекс», «Біфікол», «Вітафлор», «Ентерожерміна», «Ентерол-250» та ін.). Однак сьогодні існує кілька основних проблем застосування методу біокорекції (недостатня активність, небезпе-

ка штучного інфікування, несумісність із антибактеріальними препаратами тощо). Подальша теоретична та клінічна розробка біотерапії сприятиме підвищенню її ефективності у стоматологічній практиці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Авдєєв О. В. Вплив синбіотика і адаптогену на активність фосфатаз у пародонтиті і сироватці крові при експериментальному пародонтиті / О. В. Авдєєв // Вісник стоматології. – 2012. – № 1 (78). – С. 4–7.
2. Бельмер С. В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования / С. В. Бельмер, А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – С. 60–65.
3. Білько І. Характеристика препаратів-пробиотиків, які використовуються для профілактики та терапії порушень кишкового мікробіоценозу і мікроекології жіночих статевих органів / І. Білько // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 8–11.
4. Боровский Е. В. Кандидоз / Е. В. Боровский, Л. М. Лукиных // Терапевтическая стоматология. – 2011. – № 4. – С. 15–18.
5. Вплив сумісного застосування «Лізомукоїду» та «Бактуліну» на біохімічні показники слини хворих на пародонтит / О. І. Журочко, Н. І. Чепурова, О. А. Макаренко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2011. – № 1 (74). – С. 26–29.
6. Голубовская О. А. Применение лактувата в лечении и профилактике острых и хронических болезней / О. А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3–4. – С. 116–120.
7. Грудянов А. И. Применение таблетированных форм пробиотиков Бифидумбактерина и Ацилакта в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 39–43.
8. Грудянов А. И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
9. Дубровская М. И. Пробиотики и формирование микробиоценоза у детей первого года жизни / М. И. Дубровская, Ю. Г. Мухина, О. К. Нетребенко // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 58–60.
10. Дуфалак: классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника / И. Дег-

тярева, С. Скопиченко, И. Скрыпник [и др.] // Ліки України. – 2003. – № 1. – С. 35–39.

11. К вопросу о поликомпонентности пробиотиков / Е. М. Лукьянова, Д. С. Янковский, Ю. Г. Антипки [и др.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 186–194.

12. Ковач І. В. Динаміка показників неспецифічної резистентності і дисбіозу в порожнині рота у дітей з гіоплазією емалі зубів при ендемічному зобі / І. В. Ковач, Л. М. Воляк // Вісник стоматології. – 2011. – № 1 (78). – С. 70–74.

13. Копча В. С. Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти / В. С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 76–80.

14. Коровина Н. А. Лактазная недостаточность у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 57–61.

15. Левицкий А. П. Роль печени в патогенезе и лечении стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, С. О. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2008. – № 5–6. – С. 124.

16. Лобань Г. А. Нормальная микрофлора порожниной рота та її роль / Г. А. Лобань, В. І. Федорченко // Український стоматологічний альманах. – 2003. – № 1. – С. 31–35.

17. Маянский А. Н. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / А. Н. Маянский // Гастроэнтерология. – 2002. – № 2. – С. 28–31.

18. Местное применение зуботиков при комплексном лечении гнойной раны челюстно-лицевой области / Е. И. Дерябин, Т. В. Мацулевич, Ю. В. Козьминых [и др.] // Стоматология. – 2000. – № 6. – С. 31–34.

19. Оценка клинической эффективности препарата хилак-форте в профилактике и лечении дисбактериоза кишечника, вызванного антибиотикотерапией / А. С. Свинцицкий, А. И. Таран, Е. Н. Ревенок [и др.] // Сучасна гастроентерология. – 2001. – № 4. – С. 62–63.

20. Парфенов А. И. Антибиотикоассоциированная диарея / А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, Г. А. Осипов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 5. – С. 92.

21. Парфенов А. И. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению / А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, Г. А. Осипов // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 270–279.

22. Пономарев С. В. Новая тактика в лечении больных с острыми кишечными инфекциями / С. В. Пономарев, Е. Н. Кубенский // Поликлиника. – 2003. – № 3. – С. 33–35.



23. Почтар В. М. Вплив про-, пре- і синбіотиків на стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом / В. М. Почтар // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 2. – С. 8–11.

24. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 381 с.

25. *Проблемные вопросы микробиологии и антибактериальной терапии новорожденных с перинатальной патологией* / Е. Е. Шунько, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент [и др.] // *Здоровье женщины*. – 2004. – № 4 (20). – С. 171–177.

26. Самсыгина Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г. А. Самсыгина // *Лечащий врач*. – 2003. – № 5. – С. 52–57.

27. Ступак Е. П. Коррекция микробиоценоза полости рта у больных сахарным диабетом и кандидозным стоматитом / Е. П. Ступак, Л. Н. Россоханова // *Вісник стоматології*. – 2008. – № 5–6. – С. 28–33.

28. Усенко Д. В. Применение пробиотического продукта в диетотерапии детей с измененной аллергической реактивностью / Д. В. Усенко, А. В. Горелов, С. В. Шабалина // *Лечащий врач*. – 2006. – № 4. – С. 91–92.

29. Усенко Д. В. Пробиотики и пробиотические продукты: возможности и перспективы применения / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // *Вопросы современной педиатрии*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50–54.

30. *Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков* : метод. рекомендации / сост. А. П. Левицкий [и др.]. – К. : МОЗ України, ГФЦ, 2007. – 26 с.

31. *Хилак форте* в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника / Н. М. Грачева, Н. И. Леонтьева, В. Ю. Мартынюк [и др.] // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 20–24.

32. Чекман І. С. Фармакологія : підручник для студентів стоматологічних факультетів / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, Н. О. Горчакова. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 480 с.

33. Чекман І. Запор: причини, сучасні методи лікування / І. Чекман, О. Гуцало // *Ліки України*. – 2003. – № 6. – С. 33–35.

34. Черета В. В. Мікрофлора як фактор виникнення запальних хво-

роб пародонта / В. В. Черета // *Український стоматологічний альманах*. – 2007. – № 1. – С. 77–80.

35. *Эффективность* комбинации препаратов пимафуцин и бифидоформ в комплексном лечении кандидозного стоматита / О. А. Глазунов, В. И. Фесенко, Д. В. Фесенко [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2011. – № 1 (78). – С. 98.

36. Яценко К. О. Оцінка складу мікробів верхньощелепних пазух при комплексному лікуванні хворих на одонтогенний гайморит із застосуванням про- та пребіотиків / К. О. Яценко // *Вісник стоматології*. – 2011. – № 4 (77). – С. 51–54.

37. McFarland L. V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhea and treatment Clostridium difficile disease / L. V. McFarland // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 4. – P. 812–822.

38. Niers L. Влияние селективных штаммов пробиотиков на развитие экземы (исследование PANDA) / L. Niers, R. Martn, G. Rijkers [и др.] // *Здоровье женщины*. – 2009. – № 5 (11). – С. 68–74.

39. Roberts F. A. Beneficial bacteria of the periodontium / F. A. Roberts, R. P. Darvtau // *Periodontology* 2000. – 2002. – Vol. 30. – P. 40–50.

## REFERENCES

1. Avdeev O.V. Influence of sinbiotic and adaptogene on phosphatase activity in periodont and blood serum at experimental paradontitis. *Visnik stomatologiyi* 2012; 1(78): 4-7.

2. Belmer S.V., Malkoch A.V. Intestinal microflora and value of prebiotics for its functioning. *Lechaschyi vrach* 2006; 4: 60-65.

3. Bilko I. Description of preparations-probiotics that are used for a prophylaxis and therapy of violations of intestinal microbiocenosis and microecology of muliebria. *Liki Ukraini* 2002; 4: 8-11.

4. Borovsky E.V., Lukinykh L.M. Candidiasis. *Terapevticheskaya stomatologiya* 2011; 4: 15-18.

5. Zhurochko O.I., Chepurova N.I., Makarenko O.A. et al. Influence of compatible application of "Lizomukoid" and "Baktulin" on the biochemical indexes of saliva in patients with the periodontitis. *Visnik stomatologiyi* 2011; 1(74): P. 26-29.

6. Golubovskaya O.A. Application of laktuvit in treatment and prophylaxis of acute and chronic diseases. *Suchasni infektsii* 2005; 3-4: 116-120.

7. Grudyanov A.I., Dmitrieva N.A., Fomenko E.V. Applications of tablet forms of probiotics Bifidumbacterine and Acilact in complex treatment of in-

flammatory paradontium diseases. *Stomatologiya* 2002; 1: 39-43.

8. Grudyanov A.I., Dmitrieva N.A., Fomenko E.V. Applications of probiotics in complex treatment of inflammatory paradontium diseases. Moscow, LTD. "Medical informative agency", 2006: 112.

9. Dubrovskaya M.I., Muhina Y.G., Netrebenko O.K. Probiotics and formation of microbiocenosis for the children of first-year of life. *Lechaschyi vrach* 2003; 4: 58-60.

10. Degtyarova I., Skopichenco S., Skripnik I. et al. Dufalac: classic application and prospects of its using in treatment of chronic liver and bowels diseases. *Liki Ukraini* 2003; 1: 35-39.

11. Lukyanova E.M., Yankovsky D.S., Antipki Y.G. et al. To the question of probiotics policomponention. *Zdorovye zhenschini* 2005; 3(23): 186-194.

12. Kovach I.V., Volyak L.M. Dynamics of indexes of heterospecific resistance and disbiosis of children's oral cavity with the hypoplasia of teeth enamel at the endemic goitre. *Visnik stomatologiyi* 2011; 1(78): 70-74.

13. Kopcha V.S. Antibioticoresistance of probiotics: reflections and facts. *Infekciyni hвороби* 2009; 1: 76-80.

14. Korovina N.A., Zaharova I.N., Malova N.E. Lactase insufficiency in the childhood. *Voprosi sovremennoy pediatrii* 2002; 1, 4: P. 57-61.

15. Levitsky A.P., Demianenko S.O. The role of liver is in pathogenesis and treatment of stomatological diseases. *Visnik stomatologiyi* 2008; 5-6: 124.

16. Loban G.A., Fedorchenko V.I. Normal microflora of the oral cavity and its role. *Ukrainsky stomatologichniy almanakh* 2003; 1: 31-35.

17. Mayansky A.N. Dysbacteriosis: modern look at the problem. *Gastroenterologiya* 2002; 2: 28-31.

18. Deryabin E.I., Matsulevich T.V., Kozminih Y.V. et al. Local application of eubiotics in complex treatment of maxillifacial area running sore. *Stomatologiya* 2000; 6: 31-34.

19. Svintsitsky A.S., Ram A.I., Revenok E.M. et al. Estimation of clinical efficiency of hilac-forte in a prophylaxis and treatment of the bowels dysbacteriosis caused by antibioticotherapy. *Suchasna gastroenterologiya* 2001; 4: 62-63.

20. Parfionov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Antibiotic associated diarrhea. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2002; 5: 92.

21. Parfionov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Bowels dysbacteriosis: new approach to diagnostics and treatment. *Consilium medicum* 2001; 3, 6: 270-279.



22. Ponomaryov S.V., Kubensky E.N. New tactics in treatment of patients with the acute enteroides. *Poli-clinika* 2003; 3: 33-35.
23. Pochtar V.M. Influence of pro- and sinbiotics on the state of the antioxidant-prooxidant system of mucous membrane of rats oral cavity with experimental stomatitis. *Odeskiy medichniy jurnal* 2012; 2: 8-11.
24. Strachunsky L.S., Belousova Y.B., Kozlova S.N. (eds) Practical guidance on an antiinfectious chemotherapy. Moscow, 2002: 381.
25. Shunko E.E., Yankovsky D.S., Diment G.S. et al. Problem questions of microecology and antibacterial therapy of new-born with perinatal pathology. *Zdorovyie zjenschini* 2004; 4(20): 171-177.
26. Samsigina G.A. Features of becoming of bowels biocenosis and intestinal disbacteriosis. *Lechaschy vrach* 2003; 5: 52-57.
27. Stupak E.P., Rossohanova L.N. Correction of oral cavity microbiocenosis of patients with diabetes mellitus and candidous stomatitis. *Visnik stomatologii* 2008; 5-6: 28-33.
28. Usenko D.V., Gorelov A.V., Shabalina S.V. Application of probiotic product in the children's dietotherapy with changed allergic reactivity. *Lechaschy vrach* 2006; 4: 91-92.
29. Usenko D.V., Gorelov A.V. Probiotics and probiotic foods: possibilities and prospects of its application. *Voprosi sovremennoy pediatrii* 2004; 3, 2: 50-54.
30. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. Enzyme method of determination of oral cavity disbiosis for pro- and prebiotics skimming. Methodical recommendations. Kyiv, Minzdrav Ukraini, GCF, 2007: 26.
31. Grachova N.M., Leontieva N.I., Martinuk V.Y. et al. Hilac forte in complex treatment of patients with acute enteric infections and chronic diseases of gastrointestinal tract with the phenomena of bowels dysbacteriosis. *Consilium medicum* 2004; 6, 2: 20-24.
32. Chekman I.S., Bobiryov V.M., Gorchakova N.O. Pharmacology: textbook for the students of stomatological faculties. Vinnytsa, Nova knyga, 2009. 480 p.
33. Chekman I., Gutsalo O. Constipation: reasons, modern methods of treatment. *Liki Ukraini* 2003; 6: 33-35.
34. Chereda B.B. Microflora as factor of origin of the used for setting fire illnesses of paradont. *Ukrainsky stomatologichniy almanah* 2007; 1: 77-80.
35. Glazunov O.A., Fesenko V.I., Fesenko D.V. et al. Efficiency of combination of preparations of pimafucin and bifiform in complex treatment of candidous stomatitis. *Visnik stomatologii* 2011; 1(78): 98.
36. Yatsenko K.O. Estimation of composition of microbes of maxillary sinus at the complex treatment of patients with odontogenic maxillary sinusitis with application of pre- and probiotics. *Visnik stomatologii* 2011; 4(77): 51-54.
37. McFarland L.V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhea and treatment Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101, 4: 812-822.
38. Niers L., Martn R., Rijkers G. et al. Influence of selective stamms of probiotics on development of eczema (research of PANDA). *Zdorovyie zjenschini* 2009; 5(11): 68-74.
39. Roberts F.A., Darvtau R.P. Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontology* 2000, 2002; 30: 40-50.

Надійшла 13.09.2012

**УДК 616.12-008.331.1-07**

**С. А. Тихонова, В. А. Штанько, О. В. Хижняк, В. Б. Яблонська**

## **ЗНАЧЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 616.12-008.331.1-07**

**С. А. Тихонова, В. А. Штанько, О. В. Хижняк, В. Б. Яблонская  
ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ  
И КОНТРОЛЯ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Рассмотрены механизмы, определяющие формирование variability артериального давления (АД), проведен сравнительный анализ методов её оценки. Показано, что разница систолического АД более чем 15 мм рт. ст. может использоваться как индикатор риска заболевания периферических сосудов и кардиоваскулярной смерти. Величина утреннего повышения АД при его суточном мониторинговании является сильным предиктором инсульта, особенно у леченных пациентов. Приведены данные о корреляции повышенной variability АД с увеличением риска смерти у гипертензивных больных. Показано, что эффективность терапии пациентов с артериальной гипертензией увеличивается, если антигипертензивные препараты и их комбинации снижают variability АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, variability артериального давления, прогноз.

**UDC 616.12-008.331.1-07**

**S. A. Tykhonova, V. A. Shtanko, O. V. Khyzhnyak, V. B. Yablonska  
IMPORTANCE OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY FOR STRATIFICATION AND CONTROL  
OF RISK IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Effective control of blood pressure (BP) remains a key factor in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. It is shown that regardless of a BP measurement method, a mean BP of at least 5–6 measurements is the most informative for the diagnosis of arterial hypertension. The rela-



tionship of high BP variability with the severity of hypertension and the development of target organ damage was indicated. Variability of blood pressure changes on the background of antihypertensive therapy, namely increases while taking short-acting drugs. The article presents systematic reviews and meta-analyzes data concerning the mechanisms of formation, methods of determination and prognostic significance of BP variability.

The aim of the review was to analyze modern concepts of diagnostic and prognostic significance of BP variability in patients with hypertension for selecting the optimal antihypertensive therapy.

Long-term variability of BP is a prognostic significant, it's necessary to take into account when choosing the optimal treatment for patients with hypertension. Such treatment should not only provide control of BP, but also reduce its variability.

It is shown that the difference in systolic blood pressure over 15 mm Hg can be used as an indicator of the risk of peripheral vascular disease and cardiovascular death. The value of the morning blood pressure increase during its daily monitoring is a strong predictor for stroke, especially in treated patients. The data on the correlation of increased blood pressure variability with increased risk of death in hypertensive patients are presented.

It was underlined that treatment efficacy of patients with hypertension should increase if antihypertensive medications and their combinations reduced blood pressure variability.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure variability, prognosis.

## Вступ

Впровадження сучасних діагностичних технологій суттєво розширює можливості отримання об'єктивних даних про розвиток і прогресування артеріальної гіпертензії (АГ).

Останні десятиріччя вивчення АГ ознаменовано переоцінкою основного діагностичного критерію цього захворювання — артеріального тиску (АТ). Але не до кінця вирішене питання, які з методів вимірювання АТ є найінформативнішими щодо ранньої діагностики АГ і визначення її прогнозу. У дослідженні Veterans Affairs study було порівняно три методи вимірювання АТ — офісне (при відвідуванні поліклініки), домашній моніторинг із використанням електронних тонометрів, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) з використанням стандартизованих приладів. Показано, що незалежно від методу середній рівень АТ (мінімум з 5–6 вимірювань) є найінформативнішим для діагнозу АГ [1].

Артеріальний тиск — динамічний і чутливий параметр, який постійно змінюється залежно від потреб організму. Існують дані про більшу, порівняно з офісним вимірюванням, прогностичну значущість середніх рівнів АТ при домашньому моніторингу [2; 3] та при ДМАТ [4].

Весь спектр коливань АТ, тобто його варіабельність (ВАР),

може бути виявлений при повторних офісних вимірюваннях, домашньому та добовому амбулаторному моніторингу [4]. Варіабельність АТ розраховується як стандартне відхилення (SD) від середнього рівня при кількох вимірюваннях. Нормативи ВАР все ще знаходяться у стадії розробки [4].

У формуванні ВАР АТ беруть участь багато систем організму, провідна роль з-поміж яких належить центральним нервовим механізмам — добовій періодичності збудження та гальмування в корі головного мозку та ретикулярній формациї [5].

Системним механізмом формування ВАР АТ є варіабельність загального судинного опору, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень та ін., регіональним — зміни протягом доби потреби у кровопостачанні головного мозку й інших органів [5].

За генетичними даними, детермінанта циркадного ритму та регуляції АТ локалізується в І хромосомі поряд або у складі гена ангіотензиногену [6].

На молекулярному рівні на ВАР АТ впливає циркадна активність баро- та хеморецепторів,  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецепторів [4; 5].

Колівання АТ можуть бути короточасними — до кількох секунд або більш тривалими — від кількох хвилин до кількох годин (добова ВАР), місяців (сезонна) або років. Довготривала ВАР контролюється

центральною нервовою системою. Короточасна ВАР має дві складові: ритмічну (регулярну) [4; 5], яка притаманна параметрам серцево-судинної системи, та нерегулярну — коливання через вплив факторів навколишнього середовища.

При інтерпретації ВАР АТ слід враховувати всі її складові й оцінювати відхилення значень АТ від кривої добового ритму [4].

Є дані про зв'язок підвищеної ВАР АТ з тяжкістю перебігу АГ і розвитком ураження органів-мішеней (насамперед, зі змінами геометрії лівого шлуночка, наявністю ретинопатії). Варіабельність АТ змінюється на фоні антигіпертензивної терапії, а саме: збільшується при прийомі препаратів короткої дії [7; 8].

**Мета** даного огляду — аналіз сучасних уявлень про діагностичне та прогностичне значення ВАР АТ у пацієнтів з АГ, а також її роль щодо вибору оптимальної антигіпертензивної терапії.

## Прогностичне значення параметрів варіабельності при офісному вимірюванні артеріального тиску

При аналізі результатів 6-річного спостереження (1988–1994 рр.) за 956 пацієнтами віком понад 20 років виявлено, що в осіб з АГ (або без неї) ВАР систолічного АТ (САТ) від візиту до візиту більш ніж на 4,8 мм рт. ст. пов'язана зі збіль-



шенням ризику смерті від усіх причин удвічі порівняно з пацієнтами, які мають меншу ВАР. Після використання коефіцієнта варіації для визначення ВАР САТ автори дослідження отримали достовірне збільшення ризику смерті на 55 та 49 % відповідно у групах з помірною (4,8–8,34 мм рт. ст.) і високою (>8,35 мм рт. ст.) ВАР САТ порівняно з особами з низькою ВАР (< 4,8 мм рт. ст.).

Ці дані доводять, що довготривала ВАР АТ є прогностично значущою, її необхідно враховувати при виборі оптимального лікування пацієнтів з АГ. Отже, таке лікування має не тільки забезпечувати контроль АТ, а й зменшувати його ВАР [9].

Різниця між рівнями САТ на 10–15 мм рт. ст. при вимірюванні на обох руках асоціюється з наявністю захворювань периферійних артерій та є ознакою стенозу *a. subclavia*. Ці дані отримані при мета-аналізі 20 зіставних клінічних рандомізованих досліджень [10]. У 5 із них за методом ангиографії було показано, що різниця САТ на обох руках 36,9 мм рт. ст. є доказом більш ніж 50 % стенозу *a. subclavia*, а різниця  $\geq 10$  мм рт. ст. сильно корелює з її стенозом (відносний ризик 8,8; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 3,6–21,2). В інших 15 дослідженнях із використанням неінвазивних методів було доведено, що різниця САТ 15 мм рт. ст. асоціюється зі збільшенням ризику захворювань периферійних артерій у 2,5 рази (9 досліджень; ДІ 1,6–3,8; чутливість 15 %, специфічність 96 %); є предиктором цереброваскулярних захворювань (5 досліджень; відносний ризик 1,6; ДІ 1,1–2,4; чутливість 83 %, специфічність 93 %), кардіоваскулярної смертності (4 дослідження; відносний ризик 1,7; ДІ 1,1–2,5) і загальної смертності (відносний ризик 1,6; ДІ 1,1–2,3). Різниця САТ  $\geq 10$  мм рт. ст. сильно корелює з наявністю захворювання периферійних артерій

(5 досліджень; відносний ризик 2,4; ДІ 1,5–3,9; чутливість 32 %, специфічність 91 %).

Таким чином, обов'язкове вимірювання АТ на обох руках під час огляду пацієнта з АГ дозволяє виявляти пацієнтів, які потребують додаткового дослідження периферійних судин (при різниці САТ на обох руках 10–15 мм рт. ст.). Різниця САТ у більш ніж 15 мм рт. ст. може використовуватися як індикатор ризику захворювання судин і кардіоваскулярної смерті.

### **Прогностичне значення параметрів варіабельності при добовому та домашньому моніторингу артеріального тиску**

Добовий і домашній моніторинг більш коректно та реалістично відображають рівні АТ індивідууму порівняно з офісним його вимірюванням. Саме вони надають інформацію про рівні АТ за короточасні та довготривалі періоди [11].

Зв'язок між добовою ВАР АТ і кардіоваскулярним прогнозом було оцінено з використанням ДМАТ і домашнього моніторування АТ в епідеміологічному дослідженні Ohasama study, яке почалося в 1985 р. [7]. До параметрів ВАР зараховували такі показники ДМАТ, як ступінь нічного зниження та величину ранкового підвищення АТ. Зменшення величини нічного зниження САТ асоціювалося зі збільшенням товщини комплексу інтима — медіа, збільшенням ризику кардіоваскулярної смертності та захворюваності, насамперед, через мозкові інсульти. Надмірне нічне зниження АТ і збільшення його ранкового підвищення асоціювалися з підвищенням ризику геморагічних інсультів [7].

Отже, ДМАТ надає не тільки статистичну, але й динамічну інформацію про АТ, яка має бути врахованою при виборі ефективної стратегії ведення пацієнтів з АГ [7].

Ранкова АГ при домашньому вимірюванні, яка відповідає порушенням його нічного зниження та надмірного ранкового підвищення при ДМАТ, є сильним предиктором інсульту, особливо у пацієнтів, які одержують антигіпертензивну терапію [11].

У J-HOME дослідженні (Japan Home versus Office Measurement Evaluation study) серед пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, виявлено, що рівні ранкового підвищення АТ при домашньому вимірюванні адекватно не контролюються приблизно у 60 % таких хворих, навіть при досягненні цільових середніх рівнів АТ. Проміжний аналіз результатів рандомізованого контрольованого дослідження HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure study) дозволив визначити оптимальну величину ранкового підвищення АТ при його домашньому вимірюванні та ДМАТ і продемонстрував ефективність систематичної антигіпертензивної терапії щодо контролю цього прогностично значущого показника [11].

Таким чином, ефективність ведення пацієнтів з АГ підвищується, якщо призначення антигіпертензивної терапії базується на врахуванні різних параметрів його варіабельності, у тому числі величини ранкового підвищення АТ, а в результаті лікування досягається адекватне її зменшення [11].

У фінському дослідженні (The Finn-Home Study) оцінювали прогностичне значення ВАР АТ при домашньому моніторингу та ВАР серцевого ритму у 1866 дорослих пацієнтів віком від 45 до 74 років при самостійному вимірюванні АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом 7 днів. Варіабельність АТ і ЧСС оцінювали як SD різниці між середніми ранковими та вечірніми значеннями, як SD від середніх рівнів між днями (day-by-day) вимірювання, а також



як SD між першим і повторним вимірюваннями. Первинною точкою дослідження була частота виникнення кардіоваскулярних подій, вторинною — загальна смертність. Період спостереження становив у середньому 7,8 року. За пропорційною регресією Кокса зі стандартизацією за віком, статтю, АТ, ЧСС та іншими кардіоваскулярними факторами ризику, денна ВАР АТ (ранок-день), міжденна та ранкова міжденна ВАР АТ виявилися сильними предикторами розвитку виникнення серцево-судинних подій: для САТ/ДАТ відносний ризик становить 1,04/1,10 (95 % ДІ: 1,01–1,07/1,05–1,15) на кожний 1 мм рт.ст. збільшення ВАР. Одержані результати дозволяють стверджувати, що збільшення ранкової ВАР АТ і ЧСС є незалежними предикторами серцево-судинних ускладнень. Легкість визначення цих параметрів дозволяє рекомендувати використання ВАР АТ і ЧСС при їх домашньому використанні як додаткові методи при оцінці кардіоваскулярного ризику [12].

### **Значення варіабельності артеріального тиску для оптимізації контролю артеріальної гіпертензії в реальній клінічній практиці**

Аналіз публікацій [13–18] у двох найавторитетніших академічних світових журналах *“The Lancet”* та *“Lancet Neurology”* дозволяє стверджувати, що сьогодні нагальною є потреба у систематизації та розумінні наукової інформації щодо прогностичного значення ВАР АТ і визначенні того, як ці дані використовувати у клінічній практиці ведення пацієнтів з АГ.

Для перевірки припущення, що ВАР АТ є додатковим до середніх рівнів АТ фактором прогнозу щодо подальшого стану пацієнтів з АГ, було організовано два проекти [13; 19]. У першому з них (Trial of the Effectiveness and cost effectiveness of Self-monitoring and Treatment of

Blood Pressure in secondary prevention following Stroke or TIA, National Institute of Health Research) вивчався зв'язок між ВАР АТ і розвитком інсульту та механізми ВАР АТ за оцінкою чутливості барорецепторів і швидкості пульсової хвилі у пацієнтів середнього та старшого віку з АГ і вперше діагностованими транзиторною ішемічною атакою (ТІА) або інсультом.

У другому проекті вивчали прогностичне значення довготривалої ВАР АТ щодо розвитку інсульту й інших кардіоваскулярних подій у загальній популяції Великої Британії з використанням бази даних проспективного дослідження EPIC-Norfolk (EPIC-Norfolk prospective observational population study). У більш ніж 10 000 учасників віком 40–79 років вимірювання АТ проводили за стандартною методикою двічі — у 1993–1997 та 2000–2004 рр. і щороку оцінювали розвиток у них кардіоваскулярних подій. Також оцінювали зв'язок між різними параметрами ВАР АТ (протягом візиту і між візитами) та серцево-судинними подіями, різними соціальними, демографічними, біологічними факторами.

Проаналізувавши отримані результати, автори вважають, що виникла нагальна потреба зосередити увагу науковців, представників фармакологічної індустрії та клініцистів на вивченні механізмів ВАР АТ, стандартизації методів її визначення та корекції.

Наразі найбільш досконалим серед методів визначення ВАР АТ є ДМАТ, яке надає об'єктивну можливість визначення різних параметрів ВАР АТ. Важливо створювати електронні бази, які дозволять визначити параметри і тренд ВАР АТ при його офісному та домашньому вимірюваннях, ширше впроваджувати ДМАТ у практику оцінки ефективності терапії пацієнтів з АГ.

Ця проблема має важливі терапевтичні аспекти. Фарма-

кологічна індустрія зосереджує свої зусилля на розробці комбінованих препаратів з фіксованою дозою антигіпертензивних компонентів. Добре відомі такі комбінації, як блокатори рецепторів ангіотензину II 1 типу (БРА) і блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і БКК, БРА/ІАПФ і тіазидного/тіазидоподібного діуретика (ТД), β-блокатора і ТД та прямого інгібітора реніну і ТД. Такі комбіновані форми дозволяють призначати зменшені дози обох препаратів, підвищуючи антигіпертензивну дію та водночас зменшуючи побічні ефекти, підвищити прихильність пацієнта до терапії зменшенням кількості таблеток. Але за сукупністю наявних сьогодні даних зрозуміло, що для ефективної профілактики ускладнень АГ і контролю ризику кардіоваскулярних подій недостатньо знижувати тільки середні рівні АТ — потрібно знижувати його ВАР.

Можна припустити, що різниця між впливом різних класів антигіпертензивних препаратів на розвиток інсульту й ураження органів-мішеней зумовлена їх ефективністю щодо інших параметрів АТ, крім його середніх рівнів. У англоскандинавському дослідженні (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) порівнювали β-блокатор (атенолол) та БКК (амлодипін). Показано, що амлодипін порівняно з атенололом, незважаючи на однаковий рівень зниження АТ, більш ефективний у профілактиці інсультів і коронарних подій [14]. Одним із пояснень цього феномена може бути те, що β-блокатор атенолол збільшував ВАР АТ. Отже, потрібне додаткових клінічних досліджень і розробок.

### **Висновки**

Артеріальна гіпертензія — найбільш значущий, постійний і незалежний фактор ризику



розвитку інсультів та інших кардіоваскулярних захворювань, що підтверджується численними дослідженнями, і є основним постулатом сучасної стратегії профілактики в кардіології. Разом із тим, механізми, які спричиняють підвищення АТ, стають причиною інсультів та інших кардіоваскулярних подій, залишаються не до кінця з'ясованими. Середні рівні АТ, безумовно, відіграють найважливішу роль в ураженні органів-мішеней, але й такі параметри, як ВАР і максимальні рівні АТ, за сучасними даними, відіграють не менш важливу роль у цьому процесі. Триває вивчення прогностичної значущості таких параметрів, як ситуаційна ВАР АТ, його ВАР від візиту до візиту, денна та нічна ВАР, величина ранкового підвищення АТ, сезонна ВАР та ін. [20; 21] У більшості з цих досліджень доведено вплив різних параметрів ВАР АТ на прогноз стану пацієнтів з АГ, насамперед щодо підвищення ризику інсультів.

Доцільно продовжити пошук у цьому напрямку. Серед важливих для клінічної практики питань можна виділити такі: які фактори, у тому числі етнічні, генетичні, епігенетичні, є найбільш значущими у підвищенні параметрів ВАР АТ; які з параметрів ВАР АТ є прогностично значущими щодо розвитку тих чи інших ускладнень АГ; чи потрібно включати оцінку ВАР АТ у стратифікацію ризику хворих з АГ; які з антигіпертензивних препаратів (класів) або їх комбінації зменшують ВАР АТ і тим самим додатково покращують прогноз у пацієнтів з АГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures?* / B. J. Powers, M. R. Olsen, V. A. Smith [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154 (12). – P. 781–788.
2. *Sheikh S.* Home blood pressure monitoring: how good a predictor of long-term risk? / S. Sheikh, A. D. Sin-

ha, R. Agarwal // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13 (3). – P. 192–199.

3. *Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis* / R. Agarwal, J. E. Bills, T. J. Hecht, R. P. Light // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 29–38.

4. *Дзяк Г. В.* Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

5. *Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study* [Electronic source] // *Hypertension research PubMed.* – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129516>.

6. *Langdom C. G.* Doxazosin in hypertension. Results of general practice study in 4809 patients / C. G. Langdom, R. S. Packard // *Brit. J. Clin. Pract.* – 1994. – Vol. 48. – P. 293–296.

7. *Metoki H.* Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan / H. Metoki, T. Ohkubo, Y. Imai // *Hypertens. Res.* – 2010. – Vol. 33 (7). – P. 652–656.

8. *Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate. The Finn-Home Study* / J. K. Johansson, T. J. Niiranen, P. J. Puukka, A. M. Jula // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59 (2). – P. 212–218.

9. *The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the General Population: Findings From NHANES III, 1988 to 1994* / P. Muntner, D. Shimbo, M. Tonelli [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57 (2). – P. 160–166.

10. *Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis* / E. C. Clark, R. S. Taylor, A. C. Shore [et al.] // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 905–914.

11. *Ohkubo T.* Clinical, epidemiological and pharmacological research on cardiovascular disease based on blood pressure variability / T. Ohkubo // *Yakugaku Zasshi: J of the Pharm Society of Japan.* – 2009. – Vol. 129 (6). – P. 699–708.

12. *Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate. The Finn-Home Study* / K. J. Jouni, T. J. Niiranen, P. J. Puukka, A. M. Jula // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59 (2). – P. 212–218.

13. *Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension* / P. M. Rothwell, S. C. Howard,

E. Dolan [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 895–905.

14. *Sever PS on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators* Effects of  $\beta$ -blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke [Electronic source] / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet Neurology.* – Mode of access : <http://www.thelancet.com/neurology>. Published online March 12, 2010 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-11

15. *Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis* / A. J. S. Webb, U. Fischer, Z. Mehta, P. M. Rothwell // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 906–915.

16. *Rothwell P. M.* Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension / P. M. Rothwell // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 938–948.

17. *Carlberg B.* Stroke and blood-pressure variation: new permutations on an old theme / B. Carlberg, L. H. Lindholm // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 867–868.

18. *Gorelick P. B.* Reducing blood pressure variability to prevent stroke? [Electronic source] / P. B. Gorelick // *Lancet Neurology.* – Mode of access : [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Published online March 12, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61345-8

19. *Soiza R. L.* Use of the augmentation index to predict short-term outcome after acute ischemic stroke / R. L. Soiza, M. M. Davie, D. J. Williams // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P. 737–742.

20. *Does Blood Pressure Variability Affect the Summer Associated Symptoms Amongst Females?* / P. Sinha, N. P. Singh, D. K. Taneja, R. Saha // *JAPI.* – 2010. – Vol. 58. – P. 225–228.

21. *Day-Night Dip and Early-Morning Surge in Blood Pressure in Hypertension : Prognostic Implications* / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 34–42.

#### REFERENCES

1. Powers B.J., Olsen M.R., Smith V.A., Woolson R.F. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann. Intern. Med.* 2011; 154(12): 781-788.
2. Sheikh S., Sinha A.D., Agarwal R. Home blood pressure monitoring: how good a predictor of long-term risk? *Curr. Hypertens. Rep.* 2011; 13(3): 192-199.





3. Agarwal R., Bills J.E., Hecht T.J., Light R.P. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2011; 57: 29-38.
4. Dzyak G.V. *Sytochnoe monitorovanie arterialnogo davleniya* [Daily blood pressure monitoring]. Dnepropetrovsk, 2005: 200.
5. Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study // Hypertension research PubMed Source: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129516>
6. Langdom C.G., Packard C.G. Doxazosin in hypertension. Results of general practice study in 4809 patients. *Brit. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 293-296.
7. Metoki H., Ohkubo T., Imai Y. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. *Hypertens Res.* 2010; 33(7): 652-656.
8. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate. The Finn-Home Study. *Hypertension* 2012; 59(2): 212-218.
9. Muntner P., Shimbo D., Tonelli M., Reynolds K., Arnett D.K., Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57: 160-166.
10. Clark E.C., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 905-914.
11. Ohkubo T. Clinical, epidemiological and pharmacological research on cardiovascular disease based on blood pressure variability. *Yakugaku Zasshi: J of the Pharm Society of Japan* 2009; 129 (6): 699-708.
12. Jouni K.J., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate. The Finn-Home Study. *Hypertension* 2012; 59(2): 212-218.
13. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J.E., Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
14. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J.E., Dahlöf B., Poulter N.R. Sever PS on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators Effects of  $\alpha$ -blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology*. [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Published online March 12, 2010 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-11
15. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906-915.
16. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-948.
17. Carlberg B., Lindholm L.H. Stroke and blood-pressure variation: new permutations on an old theme. *Lancet* 2010; 375: 867-868.
18. Gorelick P.B. Reducing blood pressure variability to prevent stroke? *Lancet Neurology*. [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Published online March 12, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61345-8
19. Soiza R.L., Davie M.M., Williams D.J. Use of the augmentation index to predict short-term outcome after acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 2010; 23: 737-742.
20. Sinha P., Singh N.P., Taneja D.K., Saha R. Does Blood Pressure Variability Affect the Summer Associated Symptoms Amongst Females? *JAPI* 2010; 58: 225-228.
21. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G., Garofoli M., Ramundo E., Gentile G., Ambrosio G. and Reboldi G. Day-Night Dip and Early-Morning Surge in Blood Pressure in Hypertension : Prognostic Implications. *Hypertension*. 2012; 60: 34-42.

Надійшла 20.09.2012





## ДЕСЯТИЛЕТІЯ ВДОХНОВЕННЯ І ТВОРЧЕСТВА

**90 лет назад была организована  
первая в Украине кафедра рентгенологии**

Введение в систему обучения студентов Одесского медицинского института курса рентгенологии и вслед за этим создание в структуре института самостоятельной кафедры рентгенологии — одно из знаменательных событий в истории отечественной медицины.

Заслуга создания в Медицинском институте кафедры рентгенологии принадлежит основоположнику отечественной рентгенологии профессору Одесского медицинского института Якову Моисеевичу Розенблату, первому заведующему кафедрой рентгенологии (1922–1928).

По свидетельству И. Я. Балабана, идея преподавания курса рентгенологии студентам-медикам возникла у Я. М. Розенблата еще в 1907 году, когда он совместно с профессором терапевтом П. М. Вальтером начал издавать журнал «Рентгеновский вестник». Этот замысел активно поддерживали профессоры С. В. Левашов, М. К. Сапежко, В. Ф. Якубович, в клиниках которых имелись рентгеновские кабинеты. В начале 20-х годов профессор

Я. М. Розенблат представил дирекции Медицинского института проект создания кафедры рентгенологии. Однако этот проект не был безоговорочно принят. Создателю новой кафедры пришлось выдержать большую борьбу на заседаниях предметной комиссии, где основным доводом против преподавания рентгенологии была «многопредметность» рентгеновского метода и вообще оспаривалась «самостоятельность» рентгенологии как дисциплины.

Яков Моисеевич Розенблат и его единомышленники сумели отстоять непоколебимую диалектическую позицию, суть которой состояла в том, что рентгенология является одновременно и научным методом и методикой, что преподавание основ рентгенологии в медицинском вузе должно проводиться, с учетом этого, на специальной кафедре, а также с изучением элементов рентгенологии на других клинических кафедрах.

В начале 1922 года борьба за утверждение идеи Я. М. Розенблата завершилась победой — в институте был вве-

ден 40-часовой курс лекций по рентгенологии, включающий в себя следующие разделы: физика рентгеновских лучей и их биологическое действие; рентгенодиагностика заболеваний легких; рентгенодиагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта; рентгенодиагностика заболеваний сердца.

В сентябре 1922-го курс был преобразован в кафедру рентгенологии.



Профессор Я. М. Розенблат, заведующий кафедрой рентгенологии (1922–1928)





Доктор медицинских наук, профессор Н. Н. Исаченко, заведующий кафедрой рентгенологии (1929–1941)

С первых же дней существования кафедры здесь начала проводиться плановая научно-исследовательская работа, основной тематикой которой были вопросы рентгенодиагностики туберкулеза и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Благодаря усилиям ученого, в Одессе была основана школа рентгенологов. Ее представители — видные ученые и практики: доцент И. Я. Балабан, профессор Е. Д. Дубовый, доценты Я. И. Каминский, Е. М. Кондратьева, В. М. Белоцерковский, С. И. Битенская, С. Е. Шехтер и многие другие, сыгравшие особую роль в развитии рентгенологии.

В 1925 году кафедрой издано первое учебное пособие для студентов «Элементы рентгенологии», составленное внештатным ассистентом Я. И. Каминским.

Пособие изложено на 81 странице, включало 68 схем и 130 рисунков и состояло из 5 разделов: 1. Учение о рентгеновых лучах с элементами рентгентехники; 2. Рентгено-



Доктор медицинских наук, профессор Е. Д. Дубовый, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии (1944–1972)

диагностика органов грудной полости; 3. Рентгенодиагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта; 4. Рентгенодиагностика болезней мочевых органов; 5. Рентгенотерапия.

В 1929 году должность заведующего кафедрой занял профессор Николай Николаевич Исаченко, один из пионеров рентгенологии в СССР, прекрасный педагог и организатор. Со свойственной ему энергией он тотчас после вступления в должность заведующего занялся оборудованием новой базы кафедры мощной рентгенодиагностической и рентгенотерапевтической аппаратурой. Талантливый педагог, он прекрасно наладил учебный процесс, выработал общую и частную методики преподавания рентгенологии, создал большой учебный демонстрационный архив (рентгенограммы, диапозитивы, рисунки, таблицы, макеты, многие из которых сохранились до настоящего времени).

Н. Н. Исаченко заведовал кафедрой до начала Великой

Отечественной войны. О его дальнейшей судьбе рассказывал доцент И. Я. Балабан, эвакуированный вместе с профессором на Северный Кавказ: «Николай Николаевич страдал профессиональным раком кожи кистей на протяжении 22 лет, подвергался в течение этого периода многократным ампутациям фаланг пальцев. Несмотря на тяжкие страдания, он продолжал работу в сфере рентгеновых лучей. Эвакуировавшись из Одессы, он занимался рентгенологией в Пятигорске, ожидал того счастливого дня, когда можно будет вернуться в родную Одессу. Но этого времени ему дождаться, к сожалению, не пришлось. Живой, энергичный, жизнерадостный, он продолжал заряжать своей энергией окружающих, несмотря на то, что жил в полном сознании своего рокового исхода. Профессор Исаченко умер в Пятигорске 2 декабря 1941 года от метастатического рентгеновского рака».

С 1941 по 1944 год кафедра не функционировала (на этот счет, по крайней мере, нет никаких сведений), в 1944-м ее возглавил бывший сотрудник Одесского рентген-радионкологического института профессор Е. Д. Дубовый. С его приходом начинается новая эра в развитии украинской рентгенологии. Основными в то время были проблемы лучевой терапии заболеваний кожи и слизистых оболочек (как хронических воспалительных процессов, так и злокачественных опухолевых поражений), а также лучевой терапии хронических тонзиллитов, фарингитов и других заболеваний лор-органов. В 50-е годы изучаются вопросы лучевой терапии заболеваний конъюнктивы глаза, роговицы и радуж-





Кандидат медицинских наук, доцент В. В. Демидас, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии (1976–1980)

ки. Наряду с этим совершенствуются методики рентгенодиагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата. В начале 60-х доцент кафедры В. В. Демидас усовершенствовал рентгенодиагностику опухолевых заболеваний легких. В эти годы кафедра становится пионером внедрения профилактических флюорографических исследований органов грудной клетки на Юге Украины. В этой работе активное участие принимают Е. А. Поклитар, А. М. Динабурский, Я. И. Каминский, Л. Г. Авербух и многие другие.

Вторым, не менее важным, шагом на этом пути становится разработка радионуклидных диагностических и лечебных методик. Кафедра становится одной из пяти кафедр бывшего Советского Союза, которой доверили апробацию новых радионуклидов, поставляемых в Одессу из-за рубежа. К ним относятся радиоактивный йод-125, стронций-90, радиоактивный талий, радиоактивный прометий, йод-гипу-

ран, радиоактивное золото-198 и ряд других. Они используются для диагностики и лечения онкологических заболеваний кожи, глаза и орбиты, средостения, желудка и др. В этой работе участвовали сотрудники кафедры В. В. Демидас, Н. Д. Кадыр-Заде, С. Д. Денисюк, И. Г. Дондуа, В. Н. Соколов, С. Г. Антипов и руководители клиник медицинского института академик М. А. Ясиновский, профессора С. Ф. Кальфа, Ц. А. Левина, И. Я. Дейнека и Е. Д. Двужильная. Тесные творческие контакты с кафедрой поддерживали академик АМН СССР П. А. Пучковская (Научно-исследовательский институт офтальмологии и тканевой терапии им. акад. В. П. Филатова) и профессор А. Ф. Лещинский (Научно-исследовательский институт курортологии).

Результаты многолетних исследований по радиоизотопной диагностике и терапии, выполненные на кафедре под руководством и при участии профессора Е. Д. Дубового, были изложены в монографиях: «Радиоактивный фосфор в лечебной практике» (Е. Д. Дубовый, 1958), «Бета-лучевая терапия в офтальмологии» (Е. Д. Дубовый, С. Ф. Кальфа, 1963), «Радиофосфорная диагностика в онкологии» (Е. Д. Дубовый, А. Ф. Лещинский, 1968), «Радиоактивные изотопы в офтальмологии» (Е. Д. Дубовый, 1970), «Лимфоскенограмма в онкологической практике» (Е. Д. Дубовый, С. И. Корхов, С. Г. Антипов, 1973), «Радиоциркулография в клинической практике» (Е. Д. Дубовый, В. Н. Соколов, В. В. Решетняк, 1974), «Опухоли глаза, его придатков и орбиты» (В. Н. Соколов, 1978).

С 1973 года кафедру возглавляли ученики профессора



Доктор медицинских наук, профессор С. Г. Антипов, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии (1980–1987)

Е. Д. Дубового: профессор Виктор Николаевич Соколов (1973–1976), доцент Владимир Васильевич Демидас (1976–1980), профессор Сергей Григорьевич Антипов (1980–1987). С 1987 по 2012 год кафедрой после некоторого перерыва (работа в Москве) вновь заведовал профессор В. Н. Соколов.

Основными направлениями научной деятельности кафедры в период заведования В. В. Демидаса были радиобиология и рентгенорадиоизотопная диагностика заболеваний органов дыхания. Владимир Васильевич вошел в историю рентгенологии как талантливый ученый и рентгенодиагност в области торакальной и абдоминальной лучевой диагностики.

Недолгой была творческая жизнь профессора Сергея Григорьевича Антипова. Его яркий талант ученого проявился еще в студенческие годы, когда он начал увлеченно трудиться под руководством профессора Е. Д. Дубового над кандидатской диссертацией и под руковод-





Профессор А. И. Шехтер — профессор кафедры лучевой диагностики и терапии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова; профессор В. Н. Соколов — заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Одесского медуниверситета; профессор, академик РАМН С. К. Терновой — заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

ством профессора В. Н. Соколова — над докторской диссертацией. Основным направлением его научной деятельности было применение радионуклидов в онкологической практике.

В. Н. Соколов в 1966 году защитил кандидатскую, а в 1972 году — докторскую диссертацию. В 1973-м он становится профессором, заведующим кафедрой и по совместительству — проректором по научной работе Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

В 1978 году вышла в свет его монография «Опухоли глаза и орбиты, а также прилежащих к ним отделов», которая была признана одной из лучших научно-исследовательских работ за 1978–1980 годы и получила премию Министерства здравоохранения УССР. Фундаментальным вкладом в на-

уку стали исследования профессора В. Н. Соколова по прижизненному распознаванию бластоматозного поражения лимфатических узлов при лимфопролиферативных заболеваниях и метастатических поражениях при ряде онкологических заболеваний молочных желез, легких и желудочно-кишечного тракта. При этом были использованы методики радиометрии и сцинтиграфии с применением современных радиофармпрепаратов, проведены радиоиммунные исследования с изучением В<sub>2</sub>-микроглобулина, ферритина, иммуноглобулина Е и раково-эмбрионального антигена.

Будучи пионером компьютерной томографии в стране, профессор В. Н. Соколов и руководимый им коллектив кафедры разработали и внедрили в клиническую практику

оригинальные методики по применению компьютерной томографии при патологии ряда органов и систем (лимфаденопатиях, патологии печени, поджелудочной железы, почек и органов малого таза).

Разработки В. Н. Соколова в области рентгенокомпьютерной диагностики неоднократно докладывались за рубежом.

Высокую оценку получили работы профессора В. Н. Соколова по использованию в комплексной диагностике заболеваний микропроцессоров, стереограмметрии и медицинской радиоэлектроники. В 1990 году издана монография «Стереограмметрия» (в соавторстве с А. Н. Черни).

За большой вклад в развитие отечественной науки и техники профессор В. Н. Соколов в 1994 году удостоен высокого звания «Заслуженный деятель науки и техники Украины».

Последнее десятилетие XX века и первые годы третьего тысячелетия — период новых творческих успехов, достигнутых коллективом кафедры под руководством профессора В. Н. Соколова. Издано 10 монографий, напечатано свыше 500 работ, защищено 8 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Бывшие сотрудники кафедры и выпускники Одесского медицинского университета стали ведущими специалистами Украины и стран СНГ. Среди них — главный рентгенолог России академик АМН РФ С. К. Терновой, президент Ассоциации рентгенологов Украины В. А. Рогожин и многие другие.

Большое внимание сотрудники кафедры уделяют подготовке будущих медиков. Совместно с профильными кафедрами Киевского и Донец-



кого медичинських університетів розробляються і впроваджуються в навчальний процес «Програма по курсу рентгенології для студентів лікувальних і стоматологічних факультетів», «Програма циклу тематичного удоскона-

лення основ радіоекології і радіаційної захисти» для факультетів післядипломного навчання.

Професор В. Н. Соколов нагороджений срібною медаллю Рентгена і медаллю Вирхова, срібною медаллю

Ерліха (Ганновер, Німеччина), іноземним орденом Н. І. Пирогова за видатні заслуги в області науки і освіти.

В даний час цикл рентгенології, променевої діагностики і терапії входить до складу кафедри онкології.

*Передплатуйте і читайте*



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ЗМІНЕНО ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Статті, прийняті до друку за попередніми правилами, будуть опубліковані. Нові статті приймаються за новими правилами, які надруковано наприкінці цього номера, друкуватимуться у наступних номерах і на сайтах Одеського національного медичного університету [odmu.edu.ua](http://odmu.edu.ua) та Одеського медичного журналу [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua).

Зміна попередніх правил викликана необхідністю щонайтіснішої інтеграції нашого видання у всесвітній науковий простір з його розвинутим наукометричним інструментарієм, який дозволяє досить чітко визначити роль будь-якого вченого, будь-якого видання у науковому процесі. Адже не за горами ті часи, коли здобуття наукового ступеня стане неможливим без урахування всесвітнього рейтингу здобувача.

Найбільшою в світі є реферативна наукометрична база даних Scopus. Саме вона за своєю методикою визначає так званий індекс Хірша (h-індекс), який, попри усіляку критику, вважається достатньо об'єктивним і надійним показником внеску вченого в науку та його визнання у науковому світі.

Тож наші вимоги до статей, залишаючись незмінними у своїй основі, зазнали змін саме у тому, що стосується їх використання у наукометричних базах даних. Звертаємо на це особливу увагу авторів, адже вирахований системою індекс Хірша багато у чому залежатиме саме від ретельності дотримання автором нижченаведених вимог.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікують теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації:

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;



в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що стаття написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) література;

м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використо-

увати сленг і скорочення, які не є загальноживими.

12. 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 — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них вконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічному порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

#### **Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

#### **Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

#### **Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з пере-





кладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**Реквізити для перерахування коштів за публікацію:**

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті у 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.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

## Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) HAS BEEN CHANGED

The articles taken according to the previous rules will be published. New articles are submitted by the new rules, indicated at the end of this issue, will be published in the next issues and on the sites of the Odessa National Medical University [www.odmu.edu.ua](http://www.odmu.edu.ua) and “The Odessa Medical Journal” [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua).

The change of previous rules is caused by a necessity in deep integration of our edition into the world scientific space with its developed scientometrical tool, which allows to define precisely the role of any scientist, any edition in the scientific process. The time, when gaining a scientific degree without consideration of the world rating of a scientist will be impossible, is not so far.

The abstract scientometrical databasis Scopus is the greatest in the world. It determines a so-called Hirsch index (h-index), which, despite all criticism, is considered to be enough objective and reliable parameter of scientist’s contribution to the science and his recognition in the scientific world.

So, our requirements to the articles remained basically the same. They changed only in the aspects, which directly concern their usage in the scientometrical databases. We draw authors’ special attention to this fact, because Hirsch index, calculated by the system, mainly depends on strict observance by the author of the requirements given below.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a

remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;



— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for "The Odessa Medical Journal", experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index;

b) initials and the last name of the author (authors);

c) title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;

e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;

g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;

h) formulation of the aim of the article (raising a task);

i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references;

l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should

not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with



translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the

TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov — D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko — State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya — A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov — M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Kryzhanovskiy — Institute of General Pathology and Pathophysiology of the RAMS (Moscow, Russia), M. P. Landini — University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin — V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg — George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley — Aberdeen University (Great Britain), R. Huss — University of Munich (Germany), V. Ciupina — Ovidius University of Constanta (Romania)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (127) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (130) 2012



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (128) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (132) 2012



ISSN 2226-2008

# 2013

## Січень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Лютий

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24

## Березень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

## Квітень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

## Травень

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

## Червень

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

## Липень

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

## Серпень

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

## Вересень

2 9 16 23 30
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

## Жовтень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Листопад

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

## Грудень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**