

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (149) 2015



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

Редакційна рада

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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (149) 2015

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

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

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

А. В. Попов

На фото:

Наша пісня. Учасниця
художньої самодіяльності
Одеського медуніверситету
Наталя Бойко

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 3 (149) 2015

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 15.06.2015.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1816.

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

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ЗРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ
У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ Й АДРЕНАЛІНОВОМУ
УШКОДЖЕННІ МІОКАРДА
ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ
В. Б. Пиндус, В. Й. Кресюн, М. С. Регада
THE SHIFT OF THE FUNCTIONAL STATE OF
PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN
THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC
ALVEOLITIS AND ADRENAL MYOCARDIAL DAMAGE
AND ITS CORRECTION BY TIOTRIAZOLINE
V. B. Pyndus, V. Y. Kresyun, M. S. Regeda 5

МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХИСНОГО ВПЛИВУ
ДЕЯКИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ
НИРОК
Т. С. Щудрова, І. І. Заморський
MECHANISMS OF THE REALIZATION OF
PROTECTIVE INFLUENCE OF SOME OLIGOPEPTIDES
IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF KIDNEYS
T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskii 7

ОСОБЛИВОСТІ УМОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО
АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ
ПРИ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛЕВОМУ КІНДЛІНГУ
Т. М. Муратова
PECULIARITIES OF CONDITIONED ACTIVE AVOIDANCE
IN PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING
T. M. Muratova 11



Фармакологія і фармація

Pharmacology and Pharmacy

АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ
2-((4-АМІНО-5- R_1 -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ
КИСЛОТ
І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш
ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE SALTS OF
2-((4-AMINO-5- R_1 -4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETIC
ACIDS
I. I. Aksyonova, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh 16



Одеса
Одеський медуніверситет
2015



ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ ІБУПРОФЕНУ
НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОГО ФОРМАЛІН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ І ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ
I. A. Кравченко, А. О. Кобернік, М. В. Кірева, Б. В. Приступа
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF IBUPROFEN ESTERS ON MODELS OF
THE FORMALIN-INDUCED PAW EDEMA BY ORAL AND
TRANSDERMAL ADMINISTRATION
I. A. Kravchenko, A. O. Kobernik, M. V. Kiryeva, B. V. Prystupa 20

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРИДИНІВ І ДИПІРИДИНІВ
ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ КОМПОНЕНТІВ КАРІЄСПРОТЕКТОРНИХ АГЕНТІВ
О. В. Продан, В. Ю. Анісімов, В. Є. Кузьмін, В. О. Гельмбольдт
EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF
FUNCTIONALIZED PYRIDINES AND DIPYRIDINES AS
CARIES-PREVENTIVE AGENTS POTENTIAL COMPONENTS
O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov, V. Ye. Kuz'min, V. O. Gelmboldt 25



Клінічна практика

Clinical Practice

ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИСПАЙКОВИХ БАР'ЄРІВ У БЕЗПЛІДНИХ ХВОРИХ
ІЗ СПАЙКОВИМ ПРОЦЕСОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ ЕНДОМЕТРІОЗУ
А. Г. Волянська
THE USE OF ADHESION BARRIERS IN INFERTILE PATIENTS WITH ADHESIVE PROCESS
ASSOCIATED WITH SEVERE FORMS OF ENDOMETRIOSIS
A. G. Volyanska 30

ДИНАМІКА КОПЕПТИНУ ТА MRproADM У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА
ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ УСКЛАДНЕНЬ
О. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, О. В. Глебова
CORPEPTIN'S AND MRproADM'S DYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION WITH CONCOMITANT OBESITY DEPENDING ON THE PRESENCE OF
COMPLICATIONS
O. S. Yermak, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, O. V. Glebova 35

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПАРАМЕТРИ
ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ У РАНЬОМУ ПІСЛЯІМПЛАНТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ
І. М. Коломицева, Д. Є. Волков, Д. О. Лопін, М. І. Яблучанський
FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE AND PARAMETERS OF
PACEMAKER IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD
I. M. Kolomytseva, D. Ye. Volkov, D. O. Lopin, M. I. Yabluchansky 39

ЧАСТОТА МУТАЦІЙ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО БІЛКА
МУКОВІСЦИДОЗУ СЕРЕД ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПАТОСПЕРМІЄЮ
М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер, Д. З. Воробець,
С. В. Гаврилишин, В. І. Черепанин
MOLECULAR-GENETIC STUDIES CFTR GENE MUTATIONS AMONG MEN
WITH IDIOPATHIC INFERTILITY
M. Ya. Tyrkus, N. V. Makukh, N. V. Helner, D. Z. Vorobets,
S. V. Gavrylyshyn, V. I. Cherepanyn 42

РОЛЬ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН
У РЕГУЛЯЦІЇ ТКАНИННОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ
ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІА
С. А. Фетеску
THE ROLE OF DENDRITIC CELLS IN THE REGULATION OF
TISSUE PROLIFERATIVE POTENTIAL IN HYPERPLASTIC ENDOMETRIUM
S. A. Fetesku 46

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ
ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВЫХ ПЛАСТМАСС,
ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ СОПОЛИМЕРА ПОЛИПРОПИЛЕНА
В. Г. Шутурминский
CLINICAL EVALUATION OF REMOVABLE PLATE DENTURES APPLICATION
WITH INTOLERANCE OF ACRYLIC PLASTIC MADE OF POLYPROPYLENE COPOLYMER
V. G. Shuturminskiy 50



ДИНАМІКА ДЕФОРМАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІОКАРДА ТА С-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛАГЕНУ 1 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАТОРІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

М. Ю. Колесник

THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL DEFORMATION AND C-TERMINAL PROPEPTIDE OF PROCOLLAGEN TYPE I UNDER TREATMENT WITH RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS IN HYPERTENSIVE MALES

М. Yu. Kolesnyk 55

ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

О. І. Ісайкова, А. С. Сон

DYNAMICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

О. I. Isaikova, A. S. Son 62



Лапароскопічна хірургія

Laparoscopic Surgery

ПРОФІЛАКТИКА НЕСПРИЯТЛИВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ АНТИРЕФЛЮКСНОЇ ФУНКЦІЇ КАРДІЇ ПРИ ГРИЖАХ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ Й АХАЛАЗІЇ СТРАВОХОДУ

М. М. Велигоцький, О. В. Горбуліч, В. В. Комарчук

PREVENTION OF ADVERSE OUTCOMES OF LAPAROSCOPIC CORRECTION OF ANTIREFLUX FUNCTION IN PATIENTS WITH REFLUX DISEASE AND ACHALASIA

М. M. Velygotsky, O. V. Gorbulich, V. V. Komarchuk 66

РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СТРАВОХОДУ

О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, А. С. Лаврик,

О. П. Дмитренко, А. Ю. Згонник, Б. Б. Мовчан

RESULTS ENDOVIDIOSURGERY INTERVENTIONS WITH BENING DISEASES OF THE ESOPHAGUS

О. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, A. S. Lavryk,

О. P. Dmytrenko, A. Yu. Zgonnyk, B. B. Movchan 69

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЖОВЧОТЕЧ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ МАЛОІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ

М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, Г. Ю. Мошківський, А. В. Гоман,

А. Г. Дейниченко, М. С. Загрійчук, І. І. Булик, А. І. Гуцуляк

SURGICAL TREATMENT OF BILE LEAKAGE AFTER CHOLECYSTECTOMY WITH USE OF MINIINVASIVE METHODS

М. Yu. Nychytaylo, P. V. Ogorodnyk, G. Yu. Moshkivskyy,

A. V. Goman, A. G. Deynychenko, M. S. Zagriychuk, I. I. Bulyk, A. I. Hutsulyak 72

РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАНКРЕАТИТІВ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПРОТОВОКІЙ СИСТЕМІ ПЕЧІНКИ

К. І. Шаповалова, В. В. Грубник, О. С. Дюжев, Р. П. Ромак

THE RISK OF POSTOPERATIVE PANCREATITIS AFTER LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN THE DUCTAL SYSTEM OF THE LIVER

К. I. Shapovalova, V. V. Grubnik, A. S. Dyuzhev, R. P. Romak 76

РЕКОНСТРУКТИВНЕ ВТРУЧАННЯ ПРИ УШКОДЖЕННІ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК

ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Є. М. Шепетько, О. В. Ковальчук, С. С. Лобода, А. М. Копецька

RECONSTRUCTIVE SURGERY AT DAMAGED BILE DUCT AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Ye. M. Shepet'ko, O. V. Koval'chuk, S. S. Loboda, A. M. Kopetska 80

ЛАПАРОСКОПІЧНА ГАСТРЕКТОМІЯ В ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА: АНАЛІЗ ПЕРШИХ 60 ОПЕРАЦІЙ

С. В. Байдо, П. Д. Фомін, А. В. Жигулін, Д. А. Голуб

LAPAROSCOPIC GASTRECTOMY IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER: ANALYSIS OF THE FIRST 60 OPERATIONS

S. V. Baydo, P. D. Fomin, A. V. Zhygulin, D. A. Golub 82



ДОСВІД ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ Ю. М. Захараш, М. П. Захараш, Р. Н. Абу Шамсія, А. І. Стельмах, В. В. Мороз EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED ACUTE CHOLECYSTITIS Yu. M. Zakharash, M. P. Zakharash, R. N. Abu Shamsiya, A. I. Stelmakh, V. V. Moroz	85
---	----



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	89
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	89
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	91



Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	92
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	92
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	94

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 6 від 26.02.2015 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2015
2015 N 3 (149). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2015





УДК 616.24-056.3-084.7

В. Б. Пиндус, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда

ЗРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ Й АДРЕНАЛІНОВОМУ УШКОДЖЕННІ МІОКАРДА ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

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

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-056.3-084.7

В. Б. Пиндус, В. И. Кресюн, М. С. Регеда

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ И АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА И КОРРЕКЦИЯ ИХ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

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

В работе показано, что в процессе развития экспериментального аллергического альвеолита (ЭАА) при адреналиновом повреждении миокарда (АПМ) происходит постепенный рост содержания диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в легких. Избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызвало изменение активности отдельных ферментов антиоксидантной системы в легких. Было выяснено что на 1-е сутки эксперимента активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ) в легких возрастает, а позже, на 7, 14 и 24-е сутки развития ЭАА и АПМ, происходит снижение активности данных ферментов, что свидетельствует сначала о компенсаторной функции антиоксидантной защиты с последующим ее истощением.

Применение тиотриазолина приводило к снижению содержания ДК и МДА и повышению активности СОД и КТ, что свидетельствует о его корректирующем действии на указанные показатели.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический альвеолит, адреналиновое повреждение миокарда, перекисное окисление липидов.

UDC 616.24-056.3-084.7

V. B. Pyndus, V. Y. Kresyun, M. S. Regeda

THE SHIFT OF THE FUNCTIONAL STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND ADRENAL MYOCARDIAL DAMAGE AND ITS CORRECTION BY TIOTRIAZOLINE

*Danyla Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Introduction. Clinicians and experimentalists pay much attention to role and importance of free radical oxidation (FRO) processes and antioxidant system (AOS) condition in the pathogenesis of experimental allergic alveolitis (EAA) development combined with adrenal myocardial damage (AMD).

As for today, tiotriazoline impact on the level of lipid peroxidation products (LPO) and AOS in the lungs during experimental allergic alveolitis and adrenal myocardial damage is not defined.

Purpose of our study was to ascertain the damage of prooxidative and antioxidant system conditions in the lungs during EAA and install AMD and ascertain the influence of tiotriazoline.

Materials and methods. Experiments were carried out upon 68 guinea pigs, which were divided into six groups. The first group is the control one; the second, third, fourth and fifth groups — animals with EAA and AMD on the first, seventh, fourteenth and twenty-fourth day of the experiment respectively. The sixth group is guinea pigs with EAA and AMD after tiotriazoline intramuscular injections once a day at a dose of 100 mg per 1 kg and during 10 days (from 14th to 24th day).

Animals with EAA and AMD were decapitated at 1st, 7th, 14th and 24th day before and after tiotriazoline treatment and their lung tissue was taken for biochemical studies.



Results and discussion. Experimental studies showed that while the development of allergic alveolitis during AMD there is a gradual increase of diene conjugates and malondialdehyde level in the lungs.

Excessive formation of lipid peroxidation products caused a change in the activity of certain enzymes in lungs antioxidant system. It was found out that on the 1st day of the experiment superoxide dismutase and catalase in the lungs increase, and later, on the 7th, 14th and 24th day of EAA and AMD development, these enzymes activity decreases.

The obtained data allow us to witness the primary compensatory function of antioxidant protection with its subsequent depletion.

Application of tiotriazoline during 10 days resulted in a decrease in diene conjugates and malondialdehyde content and increased activity of superoxide dismutase and catalase, which signifies the corrective action to these parameters.

Conclusions. The obtained results allow to suggest that antioxidant tiotriazolin has the corective impact to the formation of lipid peroxidation products (diene conjugates and malondialdehyde) and antioxidant system activity (superoxide dismutase and catalase) during the development of AA and AMD.

Key words: experimental allergic alveolitis, adrenal myocardial damage, lipid peroxidation.

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (АА) становить відносно невелику питому вагу серед захворювань бронхолегеневого апарату, проте досить часто у практичній роботі лікаря трапляються випадки гіподіагностики, що викликають розвиток різних ускладнень. Тому ця легенева недуга має соціально-економічне значення, оскільки спричиняє періоди непрацездатності та інвалідність [3].

Велику увагу як клініцисти, так і експериментатори приділяють ролі та значенню процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) і стану антиоксидантної системи (АОС) у патогенезі розвитку екзогенного АА, поєданого з адреналіновим ушкодженням міокарда (АУМ). Сьогодні не встановлено впливу тіотриазоліну на рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і АОС у легенях при експериментальному алергічному альвеоліті (ЕАА) й АУМ.

Метою нашого дослідження було з'ясувати порушення процесів ПОЛ і АОС у легенях при ЕАА й АУМ та визначити дію антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на 68 морських свинках-самцях масою тіла 0,18–0,22 кг. Тварин розподілили на шість груп. Перша — контроль, друга, третя, четверта і п'ята групи — тварини з ЕАА і АУМ відповідно на 1-шу, 7-му, 14-ту і 24-ту добу експерименту. Шоста гру-

па — морські свинки з ЕАА і АУМ після застосування тіотриазоліну, який вводили внутрішньом'язово один раз на день дозою 100 мг на 1 кг маси протягом 10 днів (з 14-ї по 24-ту добу).

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [2], АУМ — за методом О. О. Маркової [5].

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Б. Гаврилова [1], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейнікової [4], супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [6], каталази (КТ) — за R. Holmes [7].

Тварин з ЕАА й АУМ декапітували на 1-шу, 7-му, 14-ту і 24-ту добу до та після лікування тіотриазоліном, вилучали легеневу тканину для проведення біохімічних досліджень. Одержані цифрові результати обробляли статистичним методом Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені експериментальні дослідження показали, що на 1-шу, 7-му, 14-ту і 24-ту добу розвитку АА при АУМ відбувається поступове зростання вмісту ДК у легенях відповідно на 51,6 % ($p < 0,05$), 74,6 % ($p < 0,05$), 109 % ($p < 0,05$) і 118,4 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 1). Аналіз іншого показника ВРО, а саме МДА встановив аналогічну спрямованість змін, як і рівня ДК. Зокрема, виявлено підвищення концентрації МДА в легенях на 74,9 % ($p < 0,05$), 89,5 % ($p < 0,05$), 98,6 % ($p < 0,05$) і 132,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин відповідно на 1-шу, 7-му, 14-ту і 24-ту добу експерименту, що вказує на поетапне зростання продуктів ПОЛ при ЕАА й АУМ (див. рис. 1).

Надмірне утворення продуктів ПОЛ викликало зміну активності окремих ферментів АОС

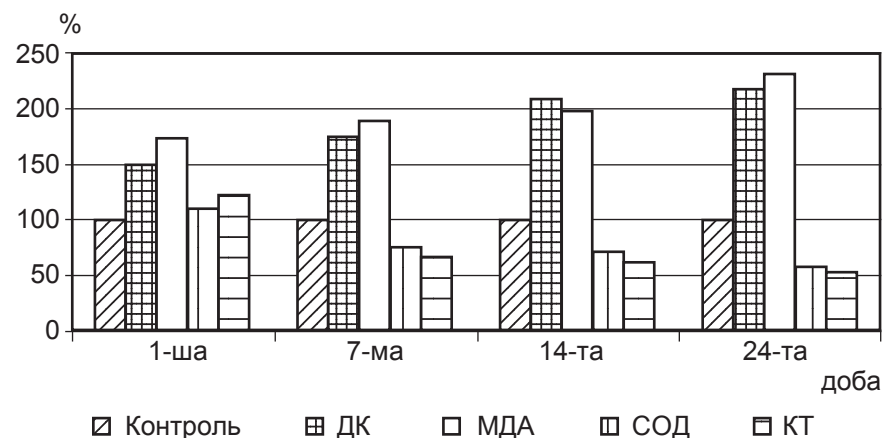


Рис. 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи в легенях при екзогенному алергічному альвеоліті та адреналіновому ушкодженні міокарда, % від контролю

у легенях. Було з'ясовано що у 1-шу добу формування ЕАА й АУМ активність СОД у легенях зростає на 10,6 % ($p < 0,05$) щодо першої групи тварин. Пізніше, на 7-му, 14-ту і 24-ту добу розвитку ЕАА й АУМ відбуваються протилежні зміни щодо активності СОД. Вона була зниженою відповідно на 24,2 % ($p < 0,05$), 29,6 % ($p < 0,05$) і 43,6 % ($p < 0,05$), що дає підставу стверджувати про депресію АОС (див. рис. 1).

Визначення активності КТ у легенях при ЕАА й АУМ показало зростання цього ферменту на 23,5 % ($p < 0,05$) на 1-шу добу експерименту та подальше зниження на 33,7 % ($p < 0,05$), 37,6 % ($p < 0,05$) і 58,6 % ($p < 0,05$) відповідно на 7-му, 14-ту і 24-ту добу порівняно з контролем (див. рис. 1). Одержані дані свідчать спочатку (1-ша доба) про компенсаторну функцію антиоксидантного захисту, а надалі про його виснаження.

Застосування тіотриазоліну впродовж 10 днів приводило до зниження вмісту ДК на 43,6 % ($p < 0,05$) і МДА на 40,9 % ($p < 0,05$) та підвищення активності СОД на 57,8 % ($p < 0,05$) і КТ на 92,6 % ($p < 0,05$) порівняно з групою морських свинок із ЕАА й АУМ без використання цього препарату, що доводить

його коригувальну дію на зазначені показники.

Таким чином, вивчення показників ВРО й АОС у легенях самців показало підвищення вмісту ДК і МДА та зниження активності СОД і КТ, особливо на 14-ту і 24-ту добу експерименту, що дає можливість стверджувати про розвиток оксидантного стресу при ЕАА й АУМ.

Одержані результати досліджень дозволяють зробити висновки про те, що антиоксидант тіотриазолін має коригувальний вплив на рівень утворення продуктів ПОЛ (ДК і МДА) й активність АОС (КТ і СОД) за умов розвитку АА й АУМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоровье, 1989. – С. 170–171.
2. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. – 1985. – № 10. – С. 54–61.
3. Регада М. С. Алергічні захворювання легень : монографія / М. С. Регада. – Львів, 2009. – 342 с.
4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаборатор-

ное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

5. Маркова О. О. Миокардиодистрофия и реактивность организма / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – С. 152.

6. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, N 5. – P. 657–660.

7. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holms, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, N 11. – P. 45–48.

REFERENCES

1. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in plasma. *Laboratnaya diagnostika ishemicheskoi bolezni serdtsa* Kiyev. Zdorovye, 1989, p. 170-171.
2. Orekhov O.O., Kirillov Yu.A. Pathology of lung microvasculature and pulmonary circulation in chronic experimental allergic alveolitis. *Arkhiv Patologii* 1985; 10: 54-61.
3. Regeda M.S. Allergic lung disease. Monography. Lviv, 2009, p. 342.
4. Korobeinikova E.N. Modification of the definition of lipid peroxidation products in the reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo* 1989; 7: 8-10.
5. Markova O.O. Myocardiodystrophy and reactivity. *Ukrmedkniga, Ternopil*, 1998, p. 152.
6. Fried R. Enzymatik and non-enzymatic assay of superoxide ifilii. *Biochemie* 1975; 57 (5): 657-660.
7. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEES Lett* 1970; 11 (11): 45-48.

Надійшла 4.12.2014

УДК 615.324:577.112.6]:616.61-005.4-08

Т. С. Щудрова, І. І. Заморський

МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХИСНОГО ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 615.324:577.112.6]:616.61-005.4-08

Т. С. Щудрова, И. И. Заморский

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЗАЩИТНОГО ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Исследовано влияние синтетических олигопептидов EDL и AED, синтезированных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии (Российская Федерация) на основе изучения пептидного состава ткани почек, на течение ишемически-реперфузионной острой почечной недостаточности. Установлено, что олигопептиды проявляют защитное действие по отношению



к нефроцитам, характеризується улучшенням показателів функціонального стану нирок крыс, угнетением процесів свободнорадикального окислення на фоні активізації антирадикальної захисти, а також підтриманням енергетичного забезпечення кліток. При цьому більше ефективним по степені впливу на всі вивчені показателі було введення трипептида EDL.

Ключевые слова: олигопептиды, ишемия-реперфузия, нефропротекция.

UDC 615.324:577.112.6]:616.61-005.4-08

T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskiy

MECHANISMS OF THE REALIZATION OF PROTECTIVE INFLUENCE OF SOME OLIGOPEPTIDES IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF KIDNEYS

The Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of research was to study the nephroprotective activity of oligopeptides AED and EDL, synthesized in the St.-Peterburg Institute of Bioregulation and Gerontology (RF) on a model of ischemia-reperfusion (I/R) kidney injury in rats.

Methods. Animals were randomly divided into 4 groups: I — sham-operated animals, II — modeling of ischemic acute kidney failure (AKF) by clamping of both kidney pedicles for 60 min and 24 h of reperfusion, animals of III and IV groups three days before operation received tripeptides EDL and AED in dose 3 mg/kg.

Results. I/R resulted in development of AKF characterized by a fall in diuresis by 48.8%, 2-fold decrease of creatinine clearance (Cl_{cr}) and severe tubular injury which confirmed by a significant proteinuria, and an increase of fractional excretion of sodium (FE_{Na}) up to 2.16%. Pretreatment with tripeptides decreased the severity of ischemic injury realized in increase of diuresis 1.9 times in case of EDL use and 1.3 times in case of AED treatment, and decrease of protein excretion by 2.4 and 1.7 times, respectively ($p < 0.01$). EDL also significantly decreased Cl_{cr} 2.4 times and FE_{Na} to 0.55%. Development of AKF was accompanied by activation of peroxidation processes in kidney tissue: MDA content increased by 47%, OMP — by 49% along with 2-fold inhibition of GPx activity and CAT activity — by 42%. Pretreatment with EDL increased GPx activity 1.6 times, CAT — 1.5 times, decreased MDA content by 1.3 times and OMP — by 1.2 times ($p < 0.01$). AED pretreatment has shown less significant effect. EDL administration caused an increase in succinate dehydrogenase activity 5.4 times, AED — 3.3 times comparing to untreated animals.

Conclusions. Pretreatment with oligopeptides decreases I/R-caused injury of nephrons, normalizing their functional state and pro-antioxidant balance in kidney tissue with more significant effect of peptide EDL.

Key words: oligopeptides, ischemia-reperfusion, nephroprotection.

Результати багатьох досліджень показують на те, що гостре ураження нирок є розповсюдженим станом, частота виникнення якого постійно зростає й асоціюється зі значним погіршенням якості життя та рівнем смертності [9]. Загальнона поширеність дорівнює у середньому 13–20 % усіх госпіталізованих хворих [6]. Найбільш часто причиною гострої ниркової недостатності (ГНН) є гостра ренальна ішемія-реперфузія, що виникає при шоці, крововтраті, серйозному ушкодженні або трансплантації нирки [10]. Ренальна ішемія призводить до ендотеліальної дисфункції, втрати мікрворсинок щіткової облямівки, дезінтеграції цитоскелета та, як наслідок, порушення функціонального стану нирок, розвитку енергодефіциту, окисного стресу і запалення, що зумовлює підвищення судинної проникності, набряк ендотеліальних клітин із порушенням кровотоку у зв'язку зі стисканням капілярів та оклюзією судин при ре-

перфузії [7; 8]. Зважаючи на розповсюдженість і відсутність ефективних методів корекції ГНН, актуальним є пошук нових препаратів, здатних впливати на основні механізми розвитку цієї патології.

Для дослідження було обрано синтезовані у Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції та геронтології (Російська Федерація) на основі вивчення пептидного складу тканини нирок трипептиди AED (Ala-Glu-Asp) і EDL (Glu-Asp-Leu), які виявляють тканиноспецифічну регуляторну дію та вивчаються на предмет наявності нефропротекторної активності [5].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150–200 г. Тварин було розподілено на 4 групи ($n=7$): I група — контроль (псевдооперовані тварини); II група — модельна ГНН; тваринами III–IV груп протягом

трьох днів до моделювання ГНН вводили трипептиди EDL і AED дозою 3 мг/кг. Ішемію моделювали з дотриманням умов асептики під загальною анестезією (етамінал-натрій, 40 мг/кг): виконували серединну лапаротомію, виділяли кожну нирку, накладаючи на ниркову ніжку затискач із метою перетискання артерії, вени та сечоводу на 60 хв і подальшою герметизацією черевної порожнини. Після видалення затискача черевну порожнину пошарово ушивали з подальшою 24-годинною реперфузією й оцінкою функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу [4]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірною анестезією з дотриманням положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Функціональний стан нирок щурів оцінювали за показниками діурезу, кліренсу креатиніну (Cl_{cr}),



**Вплив трипептидів на функціональний стан нирок щурів
за умов розвитку ішемічно-реперфузійної
гострої ниркової недостатності, M±SD**

Показник	Контроль	ГНН	ГНН + EDL	ГНН + AED
Діурез, мл	4,12±0,10	2,11±0,14***	3,97±0,34###	2,840±0,010#
Cl _{cr} , мкмоль/л	49,50±5,02	24,48±2,29***	57,95±10,72###	37,21±5,28#
E _{pr} , мг за 2 год	0,023±0,010	0,064±0,010*	0,027±0,010#	0,038±0,010#
FE _{Na+} , %	0,40±0,06	2,16±0,38***	0,55±0,23###	1,17±0,23#

Примітка. * — p<0,05, *** — p<0,001 — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі контролю; # — p<0,05, ### — p<0,001 — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі щурів із гострою нирковою недостатністю (статистичний критерій Манна — Уїтні).

екскреції білка (E_{pr}) та фракційної екскреції іонів натрію з сечею (FE_{Na+}) [2]. Активність процесів пероксидації оцінювали за вмістом у тканині нирок малонового діальдегіду (МДА) та окисно-модифікованих білків (ОМБ), стан антиоксидантного захисту — за активністю глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КАТ) [1]. Енергетичне забезпечення клітин оцінювали за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) у тканині нирок [3]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна — Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Наявність кореляційного зв'язку встановлювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Мінімальну статистичну достовірність приймали за p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Ішемія нирок з подальшою реперфузією призвели до розвитку олігуричної стадії ГНН, що виявлялося зниженням діурезу на 48,8 % (p<0,001) на фоні зменшення показника кліренсу креатиніну вдвічі (p<0,001). Ушкодження як клубочків, так і каналців нирок призвело до вираженої протеїнурії: екскреція білка збільшилась у 2,8 рази (p<0,05). На значне ушкодження епітелію каналців показало зростання показника фракційної екскреції натрію до 2,16 %, що у 5,4 рази (p<0,001) перевищило показник групи контролю (табл. 1). Триденне введення пептидів привело до зменшення вираженості ішемічного ушкодження, що виявлялось у достовірному зростанні діурезу в 1,9 рази при введенні EDL (p<0,001) та у 1,3 рази — при введенні AED (p<0,05), а також зменшенні екскреції білка порівняно з групою нелікованих тварин під впливом EDL у 2,4 рази (p<0,05), AED —

у 1,7 рази (p<0,05). Застосування пептиду AED призвело до зростання кліренсу креатиніну в 1,5 рази (p<0,05) та зменшення фракційної екскреції натрію до 1,47 % (p<0,05). При введенні пептиду EDL спостерігалось достовірне збільшення показника кліренсу креатиніну у 2,4 рази (p<0,001) та зменшення фракційної екскреції натрію до 0,55 % (p<0,001), що відповідало показнику норми та вказувало на збереження реабсорбційної здатності нефронів.

Розвиток ГНН супроводжувався активацією процесів пероксидації у тканині нирок, вміст МДА збільшився у 1,5 рази (p<0,001), ОМБ — на 49 % порівняно з групою псевдооперованих тварин (p<0,001; табл. 2). При цьому встановле-

но пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту — ГП удвічі (p<0,001) та КАТ — на 42 % (p<0,001).

Введення трипептиду EDL призвело до зростання активності ГП у 1,6 рази, КАТ — у 1,5 рази порівняно із групою нелікованих тварин (в обох випадках p<0,001). Поряд із цим, спостерігалось зменшення вмісту МДА у 1,3 рази й ОМБ — у 1,2 рази (p<0,001), що свідчило про обмеження вираженості вільнорадикальних процесів під впливом пептиду. При застосуванні AED активність КАТ зросла у 1,4 рази (p<0,001), ГП — у 1,3 рази (p<0,05), що поєднувалось зі зменшенням вмісту як МДА, так і ОМБ у 1,2 рази (в обох випадках p<0,01). Розвиток оксидативного стресу тісно пов'язаний із розвит-

Таблиця 2

Вплив трипептидів на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу у тканині нирок щурів за умов розвитку ішемічно-реперфузійної гострої ниркової недостатності, M±SD

Показник	Контроль	ГНН	ГНН + EDL	ГНН + AED
Вміст МДА, мкмоль/г	23,66±1,22	34,87±1,05***	26,34±0,58###	30,11±0,82##
Вміст ОМБ, од. опт. густ./мл	8,41±0,20	12,56±0,30***	10,17±0,19###	10,86±0,27##
Активність ГП, нмоль/(хв·мг тканини)	128,76±3,76	63,75±2,86***	101,1±2,91###	86,03±9,09#
Активність КАТ, мкмоль Н ₂ O ₂ / (хв·мг тканини)	6,91±0,13	4,85±0,31***	7,31±0,14###	6,58±0,25###

Примітка. *** — p<0,001 — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі контролю; # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі щурів із гострою нирковою недостатністю (статистичний критерій Манна — Уїтні).



ком енергодефіциту, що підтверджувалося зниженням активності СДГ у тканині нирок нелікованих тварин у 4,7 разу ($p < 0,001$). Застосування EDL призвело до зростання активності СДГ у 5,4 разу ($p < 0,001$), АЕД — у 3,3 разу ($p < 0,001$) (рис. 1).

При застосуванні трипептиду EDL встановлено наявність оберненої кореляційної залежності середньої сили між активністю СДГ і вмістом МДА ($r = -0,67$), між активністю СДГ і FE_{Na^+} ($r = -0,56$), а також між активністю ГП і вмістом МДА ($r = -0,68$). Сильна кореляційна залежність виявлена між активністю ГП та вмістом ОМБ ($r = -0,9$), між FE_{Na^+} і активністю КАТ ($r = -0,78$). Пряма кореляційна залежність встановлена між активністю СДГ і Cl_{cr} ($r = 0,56$).

Висновки

Профілактичне застосування олігопептидів зменшило ступінь ушкодження нефронів при ішемії-реперфузії нирок,

нмоль сукцинату/(мг білка · хв)

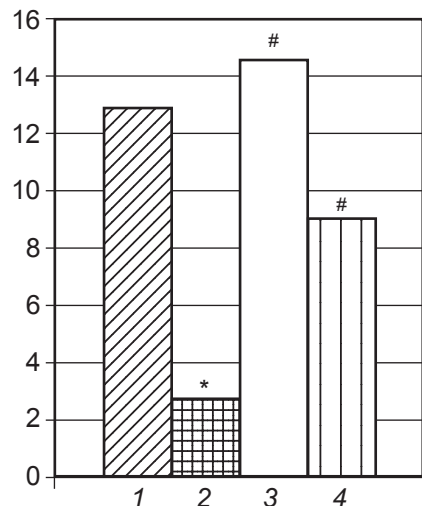


Рис. 1. Вплив трипептидів на активність СДГ у тканині нирок щурів за умов розвитку ішемічно-реперфузійної гострої ниркової недостатності: 1 — контроль; 2 — ГНН; 3 — ГНН + EDL; 4 — ГНН + АЕД; * — $p < 0,001$ — достовірні розбіжності показника порівняно з таким у групі контролю; # — $p < 0,001$ — достовірні розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким у групі щурів із ГНН.

що виявлялося покращенням їх функціонального стану та енергетичного забезпечення, а також нормалізацією прооксидантно-антиоксидантного балансу. Більш ефективним за ступенем впливу на вивчені показники було введення трипептиду EDL, а встановлені кореляційні зв'язки свідчать про взаємозв'язок різних механізмів протекторного впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 53 с.
2. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М., 2009. — 880 с.
3. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.
4. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: метод. рекомендації ДФЦ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець [та ін.] — К., 2009. — С. 9–10.
5. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении *in vitro* / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, В. О. Полякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2014. — № 2. — С. 227–230.
6. Acute kidney injury: Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy (Clinical guidelines; CG169). — London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013. — 39 p.
7. The study of the effects of posttreatment with rosmarinus officinalis aqueous extract 48 h after renal ischemia-reperfusion in rats / S. Ashtiyani, M. Zohrabi, A. Has-sanpoor [et al.] // Zahedan J. Res. Med. Sci. — 2013. — Vol. 15 (6). — P. 1–7.
8. El Sabbahy M. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair / M. El Sabbahy, V. S. Vaidya // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. — 2011. — Vol. 3 (5). — P. 606–618.
9. Muruganand R. Acute kidney injury: what's the prognosis? / R. Muruganand, J. A. Kellum // Nat. Rev. Nephrol. — 2011. — Vol. 7 (4). — P. 209–217.
10. Atorvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia — reperfusion in

rats / K. Wu, L. Wenjing, J. Tian [et al.] // BMC Nephrology. — 2014. — Vol. 15. — P. 14.

REFERENCES

1. Arutiunian A.V., Dubinina Ye.Ye., Zybina N.N. *Metody otsenki svobodno-radikal'nogo okisleniia i antioksidantnoy sistemy organisma. Metodicheskiye rekomendatsii* [Methods of evaluation of free radical oxidation and antioxidant system of the organism. Methodological recommendations]. St.-Petersburg, IKF "Foliant", 2000, 53 p.
2. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike* [Handbook of clinical biochemical investigations and laboratory diagnostics]. Moscow, 2009, 880 p.
3. *Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen)* [Methods of the biochemical investigations (lipid and protein metabolism)]. Edited by Prokhorova M. I. Leningrad: Izdatelstvo Leningr. universiteta, 1982, 272 p.
4. Shtrygol S.Yu., Lisovyy I.A., Zupanets I.A. (eds) *Metody eksperimental'nogo modelyuvannia urazhennia nyrok pry farmakologichnykh doslidzheniyakh. Metodichni rekomendatsii DFC Ukrainy* [Methods of the experimental modeling of kidney injury for pharmacological investigations: Methodical recommendations of SPC of Ukraine]. Kyiv, 2009, p. 9–10.
5. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Poliakova V.O. et al. Peptides regulate expression of the signal molecules in the kidney cell cultures during aging *in vitro*. *Bulleten' eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2014; 2(157): 227–230.
6. Acute kidney injury: Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy (Clinical guidelines; CG169). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013. 39 p.
7. Ashtiyani S., Zohrabi M., Hassanpoor A. The study of the effects of posttreatment with rosmarinus officinalis aqueous extract 48 h after renal ischemia-reperfusion in rats. *Zahedan J Res Med Sci.* 2013; 15 (6): 1–7.
8. El Sabbahy M., Vaidya V.S. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2011; 3 (5): 606–618.
9. Muruganand R., Kellum J.A. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7 (4): 209–217.
10. Wu K., Wenjing L., Tian J., Li H. Atorvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia — reperfusion in

Надійшла 16.12.2014



Т. М. Муратова

ОСОБЛИВОСТІ УМОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ПРИ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛЕВОМУ КІНДЛІНГУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.33-002.44-084

Т. М. Муратова

ОСОБЕННОСТИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ ПРИ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛЕВОМ КИНДЛИНГЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Актуальность. Для изучения патогенетических механизмов когнитивных нарушений, возникающих при хронической эпилептизации мозга, необходимы экспериментальные модели, воспроизводящие подобные изменения.

Цель исследования состояла в определении пентиленететразол (ПТЗ)-индуцированного киндлинга как модели когнитивных нарушений путем сравнительного исследования воспроизводимости реакций условно-рефлекторного активного избегания (УРАИ) в ранней и поздней фазах киндлинга.

Методы исследований. Киндлинг у крыс вызывали применением ПТЗ в подпороговой дозе (30,0 мг/кг, в/бр) на протяжении трех недель. Выработывали УРАИ путем предъявления 30 условных (звуковых) и безусловных (удар электрическим током) раздражителей ежедневно в течение 4 сут. В качестве информативных показателей использовалось число раздражений, которое завершалось УРАИ, а также латентный период развития реакции избегания.

Результаты исследования. В ранней фазе киндлинга (24 ч после 21-го введения ПТЗ) число воспроизводимых УРАИ снижалось в сравнении с исходным показателем (перед введением эпилептогена) на 43,5 % ($p < 0,05$) и при этом было на 29,1 % меньше показателя в группе контроля ($p < 0,05$). Латентный период УРАИ превышал таковой, регистрировавшийся до начала киндлинга, на 19,1 % ($p < 0,05$). В отдаленном периоде киндлинга (две недели с момента завершения формирования киндлинга и 10 сут. с момента последнего сеанса воспроизведения УРАИ) число воспроизведенных УРАИ было меньше в сравнении с исходным показателем на 35,3 % ($p < 0,05$) и одновременно меньшим, чем у животных группы контроля, на 23,4 % ($p < 0,05$). Латентный период УРАИ в этот период перевышал показатель в исходном фоне на 21,0 % ($p < 0,05$). Повторное воспроизведение УРАИ на протяжении 4 сут. вызывало увеличение числа УРАИ и сокращение латентного периода, значения которых не отличались от исходной величины ($p > 0,05$).

Выводы. ПТЗ-индуцированный киндлинг вызывает ухудшение формирования УРАИ — как в раннем, так и отдаленном периоде киндлинга. Этот киндлинг может быть применен в качестве модели хронической эпилепсии, сопровождающейся нарушениями когнитивных функций.

Ключевые слова: пентиленететразоловый киндлинг, обучение, условно-рефлекторное активное избегание.

UDC 616.33-002.44-084

T. M. Muratova

PECULIARITIES OF CONDITIONED ACTIVE AVOIDANCE IN PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. With the aim of chronic epilepsy induced cognitive disturbances investigations it is necessary to develop experimental models, which are able to develop pathogenetic manifestations corresponded to clinician symptoms.

Aim of investigation was confined to identification of pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling as a model of cognitive disturbances via investigation of the pronouncement of conditioned avoiding reactions (CAR) both at early and postponed phases of kindling.

Methods of investigations. Kindling was induced in Wistar rats through PTZ administrations in subthreshold dosage (30.0 mg/kg, i. p.) during three weeks. CAR have been worked out via 30 times influences upon rat with conditioned (noise signal) and not-conditioned (electric shock), which have been performed daily during four days. The number of CAR as well as the latency of avoidance have been taking into consideration as informative indices.

Results of investigations. The number of CAR, which have been registered at the early stage of kindling (24 hr from the moment of the last kindled epileptogen administration) have been reduced by 43.5% ($p < 0.05$) when compared with the initial value, registered before first PTZ administration ($p < 0.05$). At the same time number of CAR was by 29.1% less when compared with the control group of rats ($p < 0.05$). The latency of CAR exceeded that one before kindling by 19.1% ($p < 0.05$). In postponed period of kindling (two weeks from the moment of kindling induction and 10 days from the moment of last CAR testing) the number of CAR was reduced when compared with the value registered before



kindling by 35.3% ($p < 0.05$) and at the same time was reduced when compared with the rats in control group by 23.4% ($p < 0.05$). The latency of CAR in this period was greater when compared with the initial level by 21.0% ($p < 0.05$). Repeated session of CAR precipitation performed during four days induced the increase of the number of CAR and shortening of their latency, which did not differ with their value from initial ones ($p > 0.05$).

Conclusions. PTZ-induced kindling causes deterioration of CAR working out both in the early and postponed periods of kindling. PTZ-induced model of kindling might be used as such one which corresponds to cognitive functions disturbances under conditions of chronic brain epileptization.

Key words: pentylenetetrazol kindling, learning, conditioned active avoidance.

Вступ

Формування хронічної епілептичної активності пов'язане з виникненням порушень когнітивної функції, навчання та відтворення умовно-рефлекторних поведінкових реакцій [2; 6; 7]. Встановлено ускладнене формування активного уникнення в човниковому тесті за умов моделювання коразолового кіндлінгу у щурів [2], порушення навчання в тестах припіднятого хрестоподібного лабіринту та пасивного умовно-рефлекторного уникнення у мишей з коразол-викликаним кіндлінгом [4]. Однак досі не проводилося досліджень особливостей умовно-рефлекторного активного уникнення (УРАУ) у щурів на різних фазах розвитку хімічного кіндлінгу. Утім, подібні дослідження є важливими, тому що ранній та відсрочений у часі періоди розвитку хімічного кіндлінгу відображують різні патогенетичні механізми епілептизації мозку, які є відповідно чутливими та резистентними до впливу антиепілептичних препаратів [3].

Метою цього дослідження було визначення можливостей пентилентетразолу (ПТЗ)-кіндлінгу як моделі когнітивних порушень шляхом порівняльного вивчення відтворюваності УРАУ у щурів на ранній та пізній фазах формування ПТЗ-індукованого кіндлінгу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено за умов гострого експерименту на 25 щурах лінії Вістар масою тіла від 180 до 270 г, яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та пиття при 12-годинній

зміні циклу освітлення і температури. Дослідження проводили відповідно до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань етичного проведення експериментальних досліджень.

Перед формуванням УРАУ всіх щурів попередньо тестували для визначення їх здібності до навчання. При цьому визначення щурів, які характеризувалися низькою здібністю до навчання, проводили за допомогою тестування у човниковій камері, яка містила два однакових відсіки з електродною підлогою, розділеною навіпіл перегородкою з отвором, за допомогою методики вироблення умовного рефлексу активного уникнення [1]. Безумовне аверсивне подразнення шкіри лап експериментальних тварин електричним струмом проводили після попереднього ізолюваного впливу умовного подразника, у якості якого використовували звук фоно-стимулятора ("DX-systems", Харків) тривалістю 4 с. Для електричного подразнення використовували електричний струм частотою 50 Гц, силою від 0,5 до 1,0 мА. При індивідуальному визначенні сили струму орієнтувалися на виникнення вокалізації та відсмикування кінцівок з відповідним руховим патерном. Інтервал між поданням умовного подразника й електрошкірним подразненням становив 2 с; максимальна тривалість кожного електрошкірного подразнення — 4 с; інтервал між послідовними умовно-рефлекторними подразниками — 20 с. Умовний рефлекс вважався завершеним, коли екс-

периментальна тварина переходила в суміжний відсік камери протягом 6 с після подання умовно-рефлекторного подразника. У кожного щура УРАУ виробляли протягом 4 днів шляхом подання 30 поєднань умовного та безумовного подразників щодоби. За критерій низької здібності до навчання було обрано неспроможність продемонструвати більше 15 (із 30) виконань УРАУ, яка була визначена у 25 % щурів, яких вибракували та не використовували у подальших спостереженнях. Як інформативні показники динаміки формування УРАУ у щурів визначали кількість уникнень, а також латентний період уникнення [1; 5].

Кіндлінг відтворювали шляхом щодобового застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) протягом 3 тиж. [3]. Досліджували УРАУ у щурів, які у відповідь на останні три ін'єкції епілептогену демонстрували розвиток генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів. У групі контролю застосовували щодоби внутрішньочеревне введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl (рис. 1).

Результати дослідження обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента при рівні статистичних відмінностей $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Завданням першої частини дослідження було вивчення особливостей впливу ПТЗ-провокованого кіндлінгу на формування УРАУ, для чого порівнювали показники навчання у вихідному фоні з такими, що реєструвалися протягом 4 днів повторного навчан-



ня у ранньому періоді кіндлінгу (рис. 2).

У групі контролю у вихідному фоні у щурів кількість реалізованих УРАУ становила (22,5±2,3), а на 22-ту добу показник знижувався на 26,7 % ($p < 0,05$; рис. 2, II). При цьому у групі кіндлінгових щурів досліджуваній показник, який у вихідному фоні дорівнював (20,7±1,9), відповідно знижувався на 43,5 % ($p < 0,05$) і при цьому був на 29,1 % меншим порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$; див. рис. 2, II). Протягом наступних 2–4-ї доби навчання досліджувані показники зростали в обох групах, причому у групі контролю на 3-тю добу відмінності порівняно з вихідним фоном становили 15,6 % і були недостовірними ($p > 0,05$; див. рис. 2, IV), тимчасом як у групі кіндлінгових щурів аналогічні відмінності сягали 26,6 % ($p < 0,05$) і одночасно перевищували показник, який реєструвався на 1-шу добу навчання, на 25,7 % ($p < 0,05$). На 4-ту добу навчання у групі контролю спостерігалось відновлення досліджуваного показника до вихідного рівня, а в групі щурів з кіндлінгом його збільшення становило 28,2 % порівняно з показником, який реєструвався на 1-шу добу тестування. Водночас його значення залишалося на 21,3 % меншим порівняно з показником у вихідному фоні ($p < 0,05$; див. рис. 2, IV). Протягом усього періоду навчання досліджуваній показник у групі кіндлінгових щурів був достовірно меншим, ніж у групі контролю, і відмінності на 4-ту добу становили 26,6 % ($p < 0,05$; див. рис. 2, V).

Визначення кількості відтворених УРАУ у віддаленому періоді кіндлінгу (14 діб з моменту завершення формування кіндлінгу і 10 діб з моменту останнього сеансу відтворення УРАУ) засвідчило, що у групі контролю досліджуваній показник був меншим, ніж у вихідному фоні, на 22,2 % ($p < 0,05$;

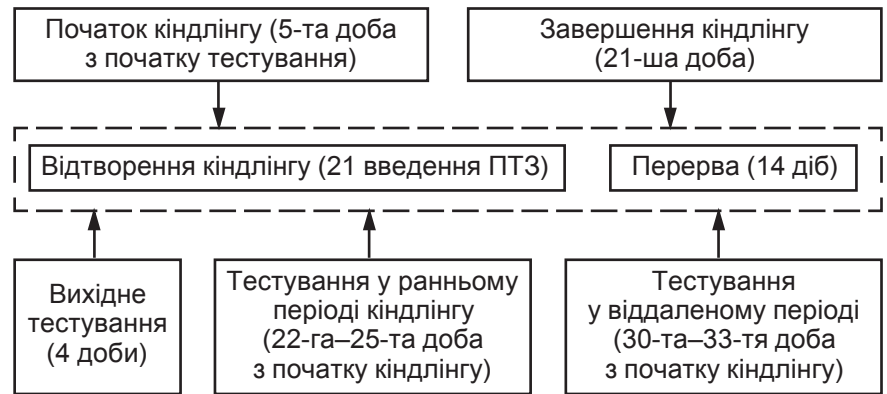


Рис. 1. Схема проведення експерименту

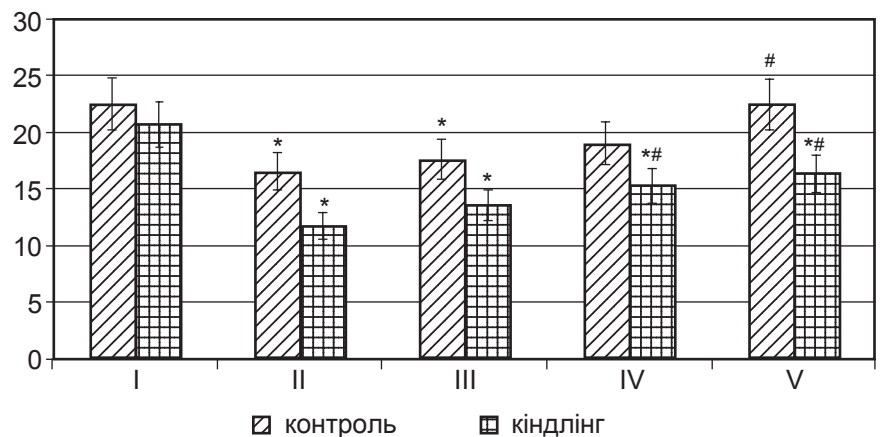


Рис. 2. Відтворюваність умовно-рефлекторного активного уникнення в ранній фазі пентилентетразол-індукованого кіндлінгу. За віссю абсцис: I — показники на 4-ту добу навчання у вихідному фоні; II, III, IV, V — відповідно 1-ша, 2-га, 3-тя та 4-та доба повторного циклу навчання (ранній період кіндлінгу). За віссю ординат — кількість відтворених УРАУ. На рис. 2, 3: * — $p < 0,05$ щодо вихідного показника у групі; # — $p < 0,05$ щодо показника, який реєструвався на 4-ту добу навчання у вихідному фоні (ANOVA + Newman-Keuls тест)

рис. 3, II). При цьому у групі кіндлінгових щурів досліджуваній показник в аналогічний період тестування був меншим щодо вихідного фону на 35,3 % ($p < 0,05$) і одночасно меншим порівняно з показником у групі контролю на 23,4 % ($p < 0,05$). Вже на 2-гу добу навчання у групі контролю кількість відтворених УРАУ не мала достовірних відмінностей з вихідним показником, хоча і залишалася меншою на 16,9 % ($p > 0,05$; див. рис. 3, III), а наприкінці навчання (4-та доба) достовірно на 19,4 % ($p < 0,05$; див. рис. 3, V) перевищувала показник, який реєструвався на 1-шу добу тестування. Водночас у групі кіндлінгових щу-

рів досліджуваній показник залишався достовірно меншим порівняно з вихідним значенням протягом усього періоду навчання. На 4-ту добу відмінності дорівнювали 15,0 % (див. рис. 3, V). При цьому спостерігалось зростання кількості відтворених УРАУ порівняно з показником, який спостерігався в 1-шу добу тестування, на 23,0 % ($p < 0,05$). Протягом усього періоду навчання досліджуваній показник у групі кіндлінгових щурів був достовірно меншим, ніж у групі контролю, і на 4-ту добу відмінності сягали 20,0 % ($p < 0,05$; див. рис. 3, V).

Після завершення вихідного тестування латентний пері-



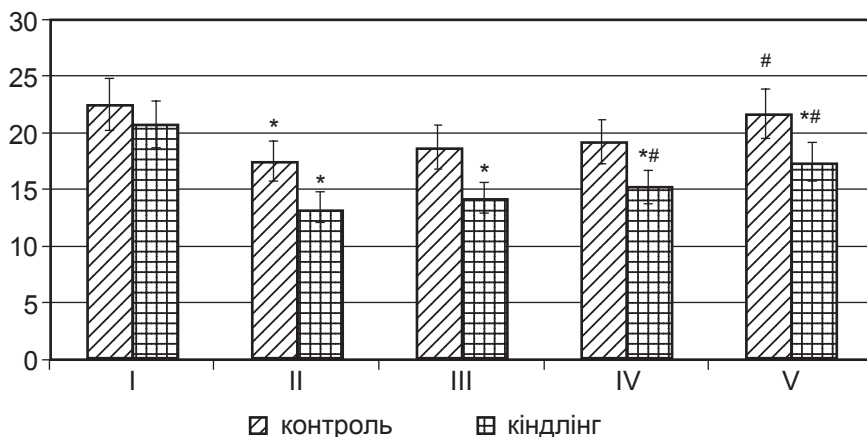


Рис. 3. Відтворюваність умовно-рефлекторного активного уникнення у віддаленому періоді кіндлінгу. За віссю абсцис: I — до початку моделювання кіндлінгу; II — через 14 діб з моменту припинення кіндлінгу та після 1-ї доби відновлення навчання; III, IV, V — відповідно 2-га, 3-тя та 4-та доба навчання; за віссю ординат — кількість відтворених УРАУ

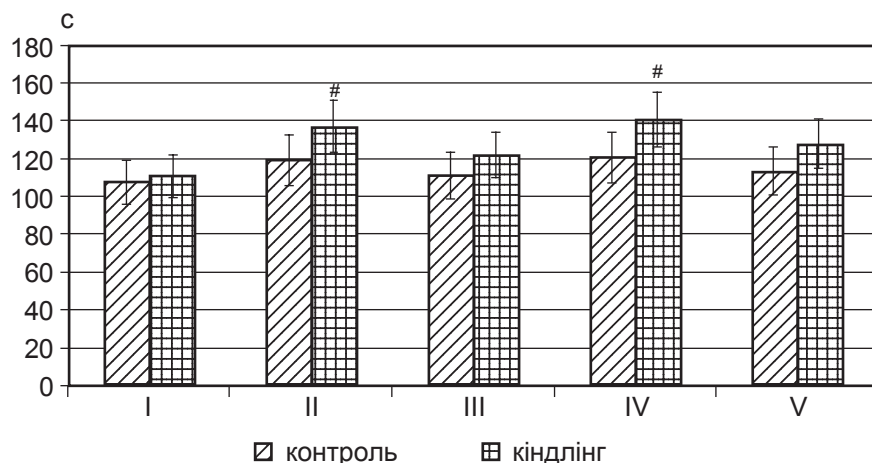


Рис. 4. Латентний період умовно-рефлекторного активного уникнення (сума латентностей уникнення у щурів, які демонстрували наявність рефлексу, тобто мали латентний період менше 6 с). За віссю абсцис: I — 4-та доба вихідного тестування; II, III — відповідно 1-ша та 4-та доба повторного циклу навчання у ранньому періоді кіндлінгу; IV, V — відповідно 1-ша та 4-та доба навчання у віддаленому періоді кіндлінгу; # — $P < 0,05$ порівняно з відповідним показником після вихідного тестування (ANOVA + Newman-Keuls тест)

од УРАУ становив $(107,2 \pm 9,8)$ та $(111,0 \pm 10,8)$ с відповідно у групах контролю та у щурів, у яких згодом викликали кіндлінг (рис. 4). У період повторного тестування, проведеного у ранньому періоді кіндлінгу, латентний період УРАУ у групі контролю перевищував показник, який спостерігався у вихідному фоні, на 11,1 % ($p > 0,05$), тимчасом як у групі кіндлінгових щурів досліджуваній показник перевищував такий у вихідному фоні на 19,1 % ($p < 0,05$; див.

рис. 4, II). Після 4-ї доби навчання латентний період УРАУ перевищував показник у вихідному фоні у групах відповідно на 3,6 та 8,8 % ($p > 0,05$; рис. 4, III). Повторне тестування у віддаленому періоді кіндлінгу засвідчило збільшення латентного періоду УРАУ у щурів групи контролю на 11,0 % ($p > 0,05$) та в групі кіндлінгових щурів — на 21,0 % ($p < 0,05$; див. рис. 4, IV). На 4-ту добу навчання досліджуваній показник перевищував вихідні дані

у групі контролю на 5,3 %, а в групі кіндлінгових щурів — на 13,0 % ($p > 0,05$; див. рис. 4, V).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умов відтворення кіндлінгу спостерігаються тенденції до зниження відтворюваності УРАУ — як на етапі його формування, так і після двотижневої перерви після навчання. Разом із тим, відтворення після перерви УРАУ у кіндлінгових щурів відбувалося швидше, ніж в інтактних, а кінцеве значення досліджуваного показника, на відміну від інтактних щурів, перевищувало вихідне значення, яке реєструвалося до двотижневої перерви. Крім того, отримані дані засвідчили, що за умов формування кіндлінгу погіршення когнітивної функції у щурів проявляється збільшенням латентного періоду виникнення реакції уникнення — як у ранньому, так і у відстроченому у часі періоді розвитку кіндлінгу. Повторний цикл навчання в обох випадках виявляється ефективним щодо скорочення латентного періоду УРАУ.

Подібний негативний вплив розвитку кіндлінгу на процес навчання, збереження та відтворення умовно-рефлекторних реакцій підтверджують результати досліджень, які визначили погіршення навчання активного уникнення у човниковому тесті при ПТЗ-кіндлінгу [5; 7]. Причому електроподразнювальний різновид кіндлінгу, який здійснювали шляхом впливу електричним струмом на вентрально-базальні відділи мигдалика, не супроводжувався порушеннями процесів навчання щурів [7].

Адекватність й ефективність застосування кіндлінгової моделі порушень когнітивної функції підтверджується критичним значенням утворень гіпокампа в процесах навчання [2], у структурах якого формується патологічна детермінанта хімічного кіндлінгу [3].

Таким чином, отримані результати свідчать, що модель



погіршення когнітивних функцій, викликана кіндлінговими введеннями ПТЗ, може бути використана для тестування ефектів антиепілептичних засобів щодо їх здатності модулювати когнітивну функцію, що є актуальним для проблеми обґрунтування більш ефективних методів лікування хворих на епілепсію [2].

Висновки

1. Пентиленететразол-індукований кіндлінг супроводжується ускладненнями формування УРАУ — як у ранній період кіндлінгу, так і у відстроченому в часі періоді.

2. Пентиленететразол-індукований кіндлінг можна використовувати як модель порушень когнітивних функцій, притаманних хронічній формі епілептизації головного мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние буфотина и гутимины на выработку и сохранность условного рефлекса активного избегания у крыс линии Wistar / А. А. Миронов, В. Н. Крылов, И. В. Мухина, О. П. Тихобразова // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. — 2007. — № 6. — С. 124–128

2. Выработка реакции активного избегания у крыс и морфологические

изменения в гиппокампе при пентиленететразоловом киндлинге / А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева, М. Ю. Степаничев, Т. В. Павлова // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 2009. — № 2. — С. 213–220.

3. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобольев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. — Одесса : КП ОГТ, 2010. — 350 с.

4. Mishra A. Age dependent learning and memory deficit in Pentylene-tetrazol kindled mice / A. Mishra, R. K. Goel // Eur. J. Pharmacol. — 2012, Jan 15. — Vol. 674 (2/3). — P. 315–320. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.11.010. Epub 2011 Nov 24.

5. Grecksch G. Effect of age on pentylene-tetrazol kindling and kindling-induced impairments of learning performance / G. Grecksch, A. Becker, C. Rauca // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1997, Apr. — Vol. 56 (4). — P. 595–601.

6. Impaired memory following repeated pentylene-tetrazol treatments in kindled mice / K. Takechi, K. Suemaru, H. Kawasaki, H. Araki // Yakugaku Zasshi. — 2012. — Vol. 132, N 2. — P. 179–182.

7. Kindling and its consequences on learning in rats / A. Becker, C. Grecksch, H. L. Ruthrich [et al.] // Behav. Neural. Biol. — 1992 Jan. — Vol. 57(1). — P. 37–43.

REFERENCES

1. Mironov A.A., Krylov V.N., Mukhina I.V., Tikhobrazova O.P. The impact of bufotin and gutimin on the develop-

ment and preserving the conditioned reflex of active avoidance in Wistar line of rats. *Vestnik Nizhegorodskogo Universiteta imeni N. I. Lobachevskogo* 2007; 6: 124–128.

2. Gekht A.B., Gulyayeva N.V., Stepanichev M.Yu., Pavlova T.V. Working out active avoidance reaction in rats and morphometric characteristics of the hippocampus in pentylene-tetrazol kindling. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti imeni I. P. Pavlova* 2009; 2: 213–220.

3. Godlevsky L.S., Kobolyev Ye.V., Mustyatsa V.F., Drozdova G.A. Modeling and mechanisms of suppression of experimental epileptic syndrome. *Odesa: KP OGT, 2010, 350 p.*

4. Mishra A., Goel R.K. Age dependent learning and memory deficit in Pentylene-tetrazol kindled mice. *Eur. J. Pharmacol* 2012 Jan 15; 674 (2-3): 315-320. doi: 10.1016/j.ejphar.-2011.11.010. Epub 2011 Nov 24.

5. Grecksch G., Becker A., Rauca C. Effect of age on pentylene-tetrazol-kindling and kindling-induced impairments of learning performance. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1997 Apr; 56 (4): 595-601.

6. Takechi K., Suemaru K., Kawasaki H., Araki H. Impaired memory following repeated pentylene-tetrazol treatments in kindled mice. *Yakugaku Zasshi* 2012; 132 (2): 179-182.

7. Becker A., Grecksch C., Ruthrich H.L. et al. Kindling and its consequences on learning in rats. *Behav. Neural. Biol.* 1992 Jan; 57 (1): 37-43.

Надійшла 11.03.2015

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 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМІНО-5- R_1 -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

И. И. Аксенова, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМИНО-5- R_1 -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)-ТІО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Был проведен фармакологический скрининг соединений — производных 2-((4-амино-5- R_1 -4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусных кислот на выявление их актопротекторного действия. Для изучения актопротекторной активности данных соединений была выбрана методика принудительного плавания с нагрузкой в 10 % от массы тела подопытного животного. В результате исследований выявлены соединения натрия 2-((4-амино-5-фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, моноэтаноламмоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, аммоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат и метиламмоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, которые превышают по эффективности референтный препарат рибоксин на 47,03, 18,6, 18,36 % и на 8,37 % соответственно. Полученные результаты позволили установить некоторую зависимость «структура — действие».

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, актопротекторное действие, физическая работоспособность.

UDC 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

I. I. Aksyonova, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

АКТОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМИНО-5- R_1 -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

A modern man is constantly under the influence of various extreme factors (physical overload, excessive psychoemotional stress, changing the time zone, violation of daily periodicals of sleep, etc.) that leads to mental and physical overloading and induce stress reactions.

This problem is relevant for athletes whose organism undergoes regular physical activity consuming natural resources. Therefore, search for medicines which stimulate physical performance, prevent fatigue and increase adaptive properties of the organism are promising area of medicine and pharmacy. Derivatives of 1,2,4-triazole attract the particular attention among the wide variety of organic heterocyclic compounds. They are characterized by wide spectrum of biological activity and low toxicity.

The aim of our work was pharmacological screening of derivatives of 1,2,4-triazole with actoprotective properties among the synthesized derivatives of 2-((4-амино-5- R_1 -4Н-1,2,4-триазол-3-yl)thio)acetic acids and determination of possible regularities of actoprotective activity from the chemical structure of the compounds.

For studying the actoprotective effect of new derivatives of 1,2,4-triazole, and determine the resistance effect of experimental animals to extreme conditions, the "forced swimming model" was used. In accordance with the methodology the Inosinum (Riboxinum) was used as the reference drug.

As a result of the research there were found four compounds which demonstrated a tendency to actoprotective activity whose results exceeded data of the reference group.

Some regularities of "chemical structure — biological activity" were established, and they can be useful in future synthesis and searching for highly effective actoprotective drugs.

Key words: derivatives of 1,2,4-triazole, actoprotective action, physical performance.

Сучасна людина постійно перебуває під впливом різних екстремальних чинників (фізичне перенавантаження, надмірне психоемоційне на-

пруження, зміна часових порів, порушення добової періодики сну тощо), які ведуть до перевантажень фізичного та психологічного характе-

ру, викликаючи стресові реакції [6].

Ця проблема також актуальна і для спортсменів, чий організм регулярно піддається



фізичним навантаженням, втрачаючи при цьому природні ресурси [1; 3]. Тому пошук засобів, які стимулюють фізичну працездатність, перешкоджають розвитку втоми та підвищують адаптивні властивості організму, є перспективною галуззю медицини та фармації [4; 9; 11].

Серед широкого різноманіття органічних гетероциклічних сполук особливу увагу привертають сполуки — похідні 1,2,4-тріазолу. Вони вирізняються широким спектром біологічної активності та є малотоксичними. Так, у науковій літературі вчені неодноразово приділяли увагу дослідженню актопротекторної активності S-похідних 1,2,4-тріазолу. Зважаючи на отримані результати, доцільність подальших досліджень у даному випадку є досить актуальною [2; 12].

Мета роботи — фармакологічний скринінг похідних 1,2,4-тріазолу з актопротекторними властивостями серед синтезованих похідних 2-((4-аміно-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот та встановлення можливих закономірностей актопротекторної дії від хімічної структури досліджуваних сполук.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом наших досліджень були сполуки — похідні 2-((4-аміно-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот (рис. 1, табл. 1), синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панасенка і проф. Є. Г. Книша.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 215–257 г. Піддослідні тварини були розподілені на 12 груп по 7 щурів у кожній: контрольна

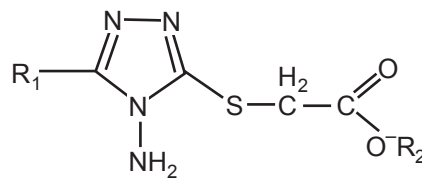


Рис. 1. Структурна формула похідних 2-((4-аміно-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота

(тваринам вводили фізіологічний розчин дозою 1 мл/100 г), референтна (тварини отримували препарат порівняння рибоксин «Дарниця» — 1/29 від LD₅₀, 100 мг/кг [5; 9]) та дослідні групи (тваринам вводили досліджувані речовини). При вивченні актопротекторної активності використано метод примусового плавання з навантаженням 10 % від маси щура [5; 8; 10]. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварини. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиноці у посудину великого розміру, товща води перевищувала 60 см. Температура води 24–27 °С. Досліджувані сполуки, еталон порівняння та фізіологічний розчин вводили відповідній групі внутрішньочеревинно дозою 1/10 від LD₅₀ (табл. 2) за

20 хв до початку занурення тварин [8]. Час запливу реєстрували в секундах.

Результати досліджень подавали статистичним методам аналізу з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0 (Statsoft) [7]. Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої (±m). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні первинного фармакологічного скринінгу було встановлено, що найбільш суттєво збільшувала тривалість примусового плавання дослідних тварин сполука натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**XI**), яка перевищувала результат референтного препарату на 47,03 %.

Серед досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу не поступалися за своєю дією референтному препарату рибоксину солі **V**, **VII** та **VIII** (амоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення витривалості на

Таблиця 1

Похідні 2-((4-аміно-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот

Сполука	R ₁	R ₂
I	4-третбутилфеніл	Na ⁺
II	4-третбутилфеніл	K ⁺
III	4-третбутилфеніл	Mg ²⁺
IV	4-третбутилфеніл	Ca ²⁺
V	4-третбутилфеніл	NH ₄ ⁺
VI	4-третбутилфеніл	H ⁺
VII	4-третбутилфеніл	H ₃ N ⁺ -CH ₃
VIII	4-третбутилфеніл	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
IX	4-третбутилфеніл	Піперидиній
X	4-третбутилфеніл	Морфоліній
XI	Феніл	Na ⁺
XII	Феніл	K ⁺



**Результати актопротекторної активності похідних
4-аміно-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу в експерименті на щурах**

Сполука, група	Доза, мг/кг	Середня тривалість примусового плавання щурів (с), M±m	P	Активність у порівнянні з контрольною групою, Д %
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	215,570±5,168	—	100
Рибоксин	100	260,570±11,898	0,01042	20,87
1	125	91,710±5,656	8,43·10 ⁻⁰⁷	-57,46
4	77	212,860±5,110	0,71986	-1,26
3	62	239,570±4,461	0,00977	11,13
10	53	197,000±4,158	0,02653	-8,61
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	149,290±6,962	—	100
5	54	207,860±11,001	0,00280	39,23
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	167,570±5,769	—	100
8	53	233,710±9,141	0,00048	39,47
6	66	159,430±3,591	0,26979	-4,86
2	113	138,140±4,448	0,00493	-17,56
9	83	147,570±4,358	0,02784	-11,94
7	71	216,570±4,830	0,00033	29,24
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл / 100 г	197,570±5,168	—	100
11	133	331,710±5,656	4,88·10 ⁻⁰⁷	67,90
12	105	227,860±5,110	0,00421	15,33

18,36 % ($p < 0,01$), метиламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення на 8,37 % ($p < 0,001$) та моноетаноламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення на 18,6 % ($p < 0,001$).

Варто відзначити магній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (III) та калій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (XII), які збільшували витривалість щурів на 11,13 та 15,33 % відповідно ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, але поступалися препарату порівняння рибоксину.

Що стосується інших досліджуваних сполук (I, II, IV, VI, IX, X), то всі вони зменшували витривалість дослідних тварин в умовах експерименту в межах від 57,46 ($p < 0,001$) до 1,26 % ($p > 0,05$).

Проаналізувавши дані досліджень актопротекторної дії, встановлено деякі закономірності щодо залежності фармакологічної дії від хімічної структури синтезованих сполук. Так, наявність у структурі сполуки фенільного замісника за C₅ положенням 1,2,4-тріазолового циклу приводить до появи вираженої актопротекторної дії, а заміна катіона Na⁺ на катіон K⁺ у молекулі натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (XI) значно зменшує актопротекторну дію. Зазначено, що введення в молекулу 4-третбутилфенільного замісника за C₅ положенням 1,2,4-тріазолового циклу призводить до пригнічення актопротекторної дії. Однак його комбінація з катіонами амонію (V) та моноетаноламонію (VIII) дозволяє досягнути результатів, що перевищують еталон порівняння на 18,36 та 18,6 % відповідно. Подаль-

ший перехід до метиламонієвого катіона (VII) зберігає актопротекторну активність на рівні 8,37 %, а введення неорганічних катіонів Na⁺(I), K⁺(II), Ca²⁺(IV) призводить до повного пригнічення актопротекторної дії.

Висновки

1. Найбільшу актопротекторну активність виявив натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (XI), який сприяв збільшенню тривалості примусового плавання дослідних тварин на 47,03 % ($p < 0,001$) порівняно з референтним препаратом.

2. У результаті проведених досліджень також були виявлені сполуки моноетаноламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (VIII), амоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (V) та метиламо-



ній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (VII), які перевищують еталон порівняння рибоксин на 18,6, 18,36 та 8,37 % відповідно.

3. Установлено, що заміна 4-третбутилфенільного замісника на фенільний замісник за С5 положенням 1,2,4-тріазолового циклу у молекулі натрій і калій 2-((4-аміно-5-*R*1-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату приводить до появи вираженої актопротекторної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Guyton A. C. Textbook of medical physiology / A. C. Guyton, John E. Hall. – 11th ed. – Philadelphia, Pennsylvania, 2006. – 1150 p.

2. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-R-5-adamantane-1-yl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles, 2-(4-R-5-adamantane-1-yl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / V. M. Odintsova, A. A. Safonov, Ye. S. Pruhlo [et al.] // Intellectual Archive. – 2013, Nov. – Vol. 2. – P. 17–26.

3. Oliynyk S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance / S. Oliynyk, Oh. Seikwan // Biomolecules & Therapeutics. – 2012, Sep. – Vol. 20 (5). – P. 446–456.

4. Tirlapur V. J. Microwave assisted synthesis, characterization and evaluation of the biological activity of novel triazole derivatives / V. J. Tirlapur, R. H. Udupi // Indian Journal of Hetrocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 18. – P. 65–68.

5. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.] – М. : Медицина, 1984. – 208 с.

6. Вайнер Э. Н. Валеология : учебник для вузов // Э. Н. Вайнер. – М. : Флинта : Наука, 2011. – 416 с.

7. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL : уч. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

9. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. – М. : Гриф и К., 2012. – 944 с.

11. Пат. 77604 Україна, МПК 2013. 01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідна 1,2,4-тріазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, Є. С. Пругло [та ін.]. – № u2012 08061 ; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

12. Самелюк Ю. Г. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл)-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло // Запорізький медичний журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 107–111.

REFERENCES

1. Guyton Arthur C., John E. Hall. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2006. 1150 p.

2. Odintsova V.M., Safonov A.A., Pruhlo Ye.S., Panasenko O.I., Knysh Ye.G., Panasenko T.V. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-R-5-adamantane-1-yl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles, 2-(4-r-5-adamantane-1-yl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Intellectual Archive* 2013 Nov; 2: 17-26.

3. Oliynyk S., Seikwan Oh. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance. *Biomolecules & Therapeutics* 2012, Sep; 20 (5): 446-456.

4. Tirlapur V.J., Udupi R.H. Microwave assisted synthesis, characterization and evaluation of the biological activity of novel triazole derivatives. *Indian Journal of Hetrocyclic Chemistry* 2008; 18: 65-68.

5. Bobkov Yu.H., Vinogradov V.I., Katkov V.F. et al. *Farmakologicheskaja korrektsiia utomleniia* [Pharmacological correction of fatigue]. Moscow, Meditsina, 1984. 208 p.

6. Vayner E.N. *Valeologiya: uchebnik dlya vuzov* [Valeology: a textbook for higher educational institutions]. Moscow, Flinta, Nauka, 2011. 416 p.

7. Vukolov E.A. *Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu*

operatsiy s ispolzovaniem paketov STATISTIC A i EXCEL. Uchebnoe posobie [Basis of statistical analysis. Practical work on statistical methods and research of the operations using the packages STATISTIC A and EXCEL. Textbook]. Moscow, Forum, 2008. 464 p.

8. Stefanov O.V. (ed.) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv* [Pre-clinical studies of drugs]. Kyiv, Avicenna, 2001. 528 p.

9. Knysh Ye.G. *Sintez, fiziko-khimiicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameshchennykh 1,2,4-triazola. Dis ... dokt. farmakol. nauk.* [Synthesis, physical and chemical and biological properties of N- and S-substituted of 1,2,4-triazole. Thesis of medical doctor of pharm sciences]. Kharkiv, 1987. 350 p.

10. Mironov A.N., Bunatyan N.D., Vasilyev A.N. et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Manual for conducting preclinical investigations of drugs]. Moscow, Grif i K., 2012. 944 p.

11. Knysh E.G., Panasenko O.I., Pruglo E.S. et al. Pat. 77604 Ukraine, MPK 2013. 01 C07D 249/00, A61K31/00. *Pokhidna 1,2,4-triazolu, yaka proyavlyae aktoprotektornu aktyvnist* [Derivative of 1,2,4-triazole that exhibits actoprotective action]. N u2012 08061 ; opubl. 25.02.13, Byul. N 4.

12. Samelyuk Yu.G., Kaplaushenko A.G., Pruglo E.S. *Sintez ta aktoprotektorna aktyvnist soley 2-(5-(4-metoksifenil-(3,4,5-trimetoksifenil))-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnih kislot* [Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-metoxyphe-nyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal* 2014; 2 (83): 107-111.

Надійшла 1.12.2014



I. А. Кравченко¹, А. О. Кобернік, М. В. Кіреєва, Б. В. Приступа
**ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ
ИБУПРОФЕНУ НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОГО
ФОРМАЛІН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ
І ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна,
¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.015.11:615.261.1:615.032

I. A. Kravchenko¹, A. A. Kobernik, M. V. Kiryeva, B. V. Prystupa
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ ИБУПРОФЕНА НА МОДЕЛИ АСЕПТИЧЕСКОГО ФОРМАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ И ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

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

¹ Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Исследована противовоспалительная активность сложных эфиров ибупрофена на модели острого формалинового воспаления задней конечности крыс. Острую воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением 0,1 мл 2 % раствора формалина. Через 3 сут. с момента введения флогогенного агента, проводили наблюдения за функциональным состоянием животных в течение 14 дней.

Сложные эфиры ибупрофена как при пероральном, так и трансдермальном введении обладают высокой противовоспалительной и противоотечной активностью, которая по эффективности в эквимольных количествах превышает ибупрофен по эффективности.

Наибольшая активность определена для гексадецилового эфира. Пероральное и трансдермальное его введение приводит к уменьшению ширины и объема пораженных конечностей крыс на модели формалинового воспаления. Возвращение на уровень исходных показателей наблюдается уже на 11-й день лечения процесса воспаления.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, сложные эфиры ибупрофена, формалиновое воспаление, пероральное введение, трансдермальное введение.

UDC 615.015.11:615.261.1:615.032

I. A. Kravchenko¹, A. O. Kobernik, M. V. Kiryeva, B. V. Prystupa
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF IBUPROFEN ESTERS ON MODELS OF THE FORMALIN-INDUCED PAW EDEMA BY ORAL AND TRANSDERMAL ADMINISTRATION

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

¹ O. V. Bogatskiy Physical and Chemical Institute NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

We investigated the anti-inflammatory activity of ibuprofen esters on the formalin-induced paw edema in rats as a model of chronic inflammation. Acute inflammatory reaction was induced by injecting 0.1 ml of 2% formalin into the sub planter area of the right hind paw of anaesthetized rats. After 3 days after administration of formalin was carried out observing the functional state of the animals during 12 days.

Ibuprofen and its esters administered orally in equimolar doses, corresponding to 15 mg/kg ibuprofen in the twin-80 emulsions and transdermally — in the form of 5% cream. Determination of anti-inflammatory activity was based on the setting of the dynamics of the width and volume of affected limbs of rats. Degree of inflammation was measured plethysmometrically and digital caliper every days.

Esters of ibuprofen have a high anti-inflammation and anti-edema activity by the oral and transdermal administration which had in the equimolar amounts more than ibuprofen efficiency.

The best activity was defined for hexadecyl ether. Oral and transdermal administration leads to narrowing of the affected limbs after formalin-induced paw edema. Return to baseline levels has been observed on the 11th day of the treatment process of inflammation.

Key words: anti-inflammatory activity, ibuprofen compound esters, formalin-induced paw edema, oral administration, transdermal administration.

Вступ

Запалення є важливою фізіологічною реакцією організму, яка виникає у відповідь на вплив різноманітних шкідливих речовин, таких як бактеріаль-

на інфекція або фізична травма і, зрештою, виконує подвійну функцію: обмежує ділянку ушкодження і сприяє відновленню ушкодженої тканини [1; 2]. Хронічне запалення починається через 2–4 дні після по-

чатку гострого запалення і може тривати від кількох тижнів до кількох місяців або років у зв'язку зі збереженням ініціюючого стимулу, порушенням нормального процесу загоєння, повторюваних нападів гостро-



го запалення або у зв'язку з уповільненим процесом, що виникає через безперервне виділення медіаторів імунної відповіді [3; 4]. Тому, однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань, що супроводжуються процесом запалення. До найчастіше призначуваних лікарських препаратів у медичній практиці належать нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), одним із яких є ібупрофен.

Більшість препаратів групи НПЗЗ належать, за сучасною термінологією, до «кислотних» протизапальних засобів [5], яким притаманні подібні побічні ефекти [6; 7]: подразнювальна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок і деякі інші. У зв'язку з цим, нами були синтезовані естери ібупрофену, які, на нашу думку, можуть надавати менш виражені побічні ефекти завдяки тому, що вони належать до так званих сполук-проліків, які у біосередовищах організму внаслідок метаболічних процесів перетворюються на активну молекулу, при цьому не ушкоджуючи слизові оболонки шлунково-кишкового тракту [8].

Також великої актуальності набуває питання створення пролонгованих лікарських форм, здатних забезпечити тривалу дію лікарського засобу з одночасним зниженням його добової дози. Це може забезпечити трансдермальний спосіб введення завдяки підтримці в крові постійної концентрації діючої речовини. Основними перевагами даних лікарських форм є можливість зменшення частоти прийому, зниження курсової дози, усунення подразнювальної дії лікарських речовин на шлунково-кишковий тракт [9; 10].

Тому метою даної роботи було порівняльне вивчення протизапальної дії нових синтезованих естерів ібупрофену на моделі формалінового за-

палення кінцівок щурів при пероральному і трансдермальному введенні.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували білих щурів масою 180–200 г, одержаних з віварію Одеського національного медичного університету. Під час досліду тварини утримувалися в умовах віварію на стандартному раціоні при вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження відповідали правилам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [11] (Страсбург, 1986) і принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2003) [12].

Для відтворення гострого асептичного запалення використовували модель гострого формалінового запалення задньої кінцівки щурів [13; 14].

Формалін-індукований набряк є моделлю хронічного запалення, яке за своєю природою найбільш близько нагадує артрит у людини [4; 15].

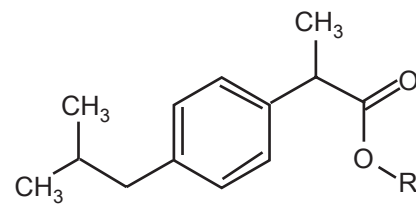
Запалення, індуковане формаліном, є двофазним. На початку нейрогенний компонент опосередковується виділенням речовини Р і брадикініну з подальшим виділенням на більш пізній стадії гістаміну, 5-гідрокситриптаміну, брадикініну і простагландинів (ПГ), що призводить до ексудації рідини, плазмових білків та еміграції лейкоцитів, переважно нейтрофілів. Стимуляція нейтрофілів призводить до збільшення проникності судин і спричиняє набряк, який стимулює розвиток запалення [4; 16; 17].

Формалін викликає запалення периферичних тканин. Гостре запалення є відносно коротким і триває від кількох хвилин до кількох днів, після чого розвивається хронічне запалення, яке триває від кількох тижнів до кількох місяців.

Використання методу вимірювання ширини та об'єму набряку в місці введення ушкоджувального агента дозволяє оцінювати вплив протизапального препарату безпосередньо на місце введення формаліну.

Ширину уражених кінцівок вимірювали щодня за допомогою електронного штангенциркуля, одержані результати порівнювали з вихідними у відсотковому співвідношенні (табл. 1).

Для лікування нами було використано ібупрофен ("Sigma", рефрент-препарат для порівняння — сполука I) та 4 його естера (які були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії ОНУ імені І. І. Мечникова) [18], зокрема два коротколанцюгових (метиловий (II) та етиловоий (III)) та два — довголанцюгових (октиловоий (IV) та гексадециловоий (V)).



-R: I — -H; II — -CH₃; III — -C₂H₅;
IV — -C₈H₁₇; V — -C₁₆H₃₃.

Ці естери було обрано з метою вивчення впливу довжини аліфатичного ланцюга на терапевтичну активність естеру.

Гостру запальну реакцію (набряк) викликали субплантарним (під плантарний апоневроз) введенням 0,1 мл 2 % розчину формаліну [19; 20]. Після розвитку запалення через 3 доби з моменту введення флогогенного агента, проводили спостереження за функціональним станом тварин протягом 12 днів. Естери ібупрофену та ібупрофен як препарат порівняння вводили перорально в еквімолярних дозах, які відповідають дозі 15 мг/кг для ібупрофену, у твіновій емульсії за допомогою зонда, а також трансдермально — у вигляді 5 % мазей. Склад гідрофільної мазі: ПЕГ-1500 : ПЕО-



Протизапальна активність естерів ібупрофену при пероральному та трансдермальному введенні (ширина набряку уражених кінцівок щурів, у відсотках до інтактних, $M \pm m$, $n=10$)

Доба спостереження	Контроль (група 1)		Ібупрофен		Метилвий естер		Етиловий естер		Октиловий естер		Гексадециловий естер	
	per os (група 2)	transdermal (група 3)	per os (група 4)	transdermal (група 5)	per os (група 6)	transdermal (група 7)	per os (група 8)	transdermal (група 9)	per os (група 10)	transdermal (група 11)		
Інтактні												
3-тя			100,0±5,1	100,0±5,1	150,1±7,6							
4-та	157,2±9,1	140,6±2,0	167,6±4,1 [#]	149,6±8,8	141,6±7,5	143,0±5,2 [#]	145,2±7,1	143,3±6,1 [#]	148,4±5,1	151,0±8,2		
5-та	152,6±8,5	131,5±4,1*	156,9±5,7 [#]	143,5±2,3	143,9±6,9	141,0±4,8	142,6±8,1	139,5±8,3	137,9±9,3	143,1±8,1		
6-та	160,7±6,0	135,7±3,4*	145,0±5,9	146,5±4,5	139,1±6,8*	138,8±7,2*	135,7±6,1*	138,8±5,7*	128,3±2,3*	142,9±5,9*		
7-ма	159,7±4,3	128,5±3,2*	144,3±6,4	143,1±5,5*	133,3±6,1*	137,8±7,4*	132,1±2,3*	139,5±4,2*	121,5±6,1*	143,6±6,1*		
8-ма	158,9±5,0	127,0±4,0*	137,8±5,1*	142,2±4,1 [#]	126,0±8,2*	136,0±7,3 [#]	14,1±2,4*	137,8±4,5 [#]	116,5±7,0*	138,1±9,7		
9-та	157,4±4,6	125,5±3,2*	135,7±1,0 [#]	143,7±3,6*	120,8±5,5*	135,2±8,1*	122,6±4,4*	134,9±4,4 [#]	117,0±4,0*	136,4±4,3 [#]		
10-та	156,2±4,6	124,0±2,2*	134,3±6,8*	145,7±6,7	110,8±6,2*	133,2±9,6*	122,5±5,2*	131,7±3,6 [#]	108,1±5,1 [#]	122,8±1,7 [#]		
11-та	159,3±3,7	113,2±3,1*	125,3±7,3*	143,8±3,2*	108,4±8,6*	138,8±7,0*	111,5±5,4*	134,5±2,7 [#]	105,9±3,6*	115,8±1,2 [#]		
12-та	160,3±3,8	109,7±1,9*	118,6±7,7*	141,5±3,2*	103,4±8,5*	135,6±4,0*	107,0±7,7*	117,9±4,3 [#]	103,5±3,2*	106,9±4,1 [#]		
13-та	150,0±3,2	100,0±5,1*	122,2±8,1 [#]	140,1±3,5	101,5±5,7*	117,2±7,3 [#]	113,9±5,6*	121,3±2,3 [#]	100,0±5,1*	100,6±1,4 [#]		
14-та	148,0±2,6	100,0±5,1*	108,1±5,3*	124,3±3,7*	101,6±5,7*	115,7±5,2 [#]	110,5±4,9*	122,3±3,2*	100,2±5,1*	100,6±5,9 [#]		

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ порівняно з ібупрофеном.

400 : 1,2-пропіленгліколь (поліетиленгліколь-1500 : поліетиленоксид-400 : 1,2-пропіленгліколь) у співвідношенні 4 : 2 : 3 відповідно.

Тварин було поділено на 11 груп по 8 щурів у кожній. Перша — «контроль» (індуковане запалення без лікування). Ібупрофен та його естери вводили перорально групам 2–6 та трансдермально (мазь наносили безпосередньо на місце ураження) групам 7–11.

Показники групи, якій формалін-індуковане запалення не лікували (контроль), та груп, яких лікували пероральним і трансдермальним введенням ібупрофену, використовували для порівняння.

Визначення протизапальної активності базувалося на встановленні динаміки ширини та об'єму уражених кінцівок дослідних груп щурів на тлі процесу запалення. Ширину кінцівки вимірювали електронним штангенциркулем УТ-7201 (УАТО, Польща), зміну об'єму кінцівки визначали за допомогою цифрового плетизмометра 37140 (Ugo Basile, Китай).

Отримані експериментальні дані статистично обробляли загальноприйнятими методами з використанням значень середньої арифметичної величини (M), середнього відхилення середньої арифметичної величини (m), критерію Стьюдента та коефіцієнта достовірності r .

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлені дані щодо зміни ширини набряку уражених кінцівок щурів при пероральному і трансдермальному введенні дослідних естерів.

З наведених даних виходить, що через 3 доби після введення формаліну ширина уражених кінцівок щурів усіх дослідних груп збільшилася приблизно на 50 % порівняно з інтактними показниками. Починаючи з 2-ї доби лікування, при нанесенні 5 % мазі ібупрофену показники ширини уражених кін-

Протизапальна активність естерів ібупрофену при пероральному та трансдермальному введенні (об'єм набряку уражених кінцівок щурів, у відсотках до інтактних, M±m, n=10)

Доба спостереження	Контроль (група 1)		Ібупрофен		Метиловий естер		Етиловий естер		Октиловий естер		Гексадециловий естер	
	перорально (група 2)	трансдермально (група 3)	перорально (група 4)	трансдермально (група 5)	перорально (група 6)	трансдермально (група 7)	перорально (група 8)	трансдермально (група 9)	перорально (група 10)	трансдермально (група 11)		
Інтактні	100,0±4,9											
3-тя	158,2±6,3											
4-та	148,2±8,4	160,8 ± 5,1	161,4±2,6 [#]	153,5±2,6	157,7±9,6	153,0±5,2	159,7±3,6	163,8±7,4	155,8±2,2	160,2±2,4		
5-та	139,5±2,8*	153,2±2,6*	160,0±1,6 [#]	145,6±7,9*	154,5±5,2	141,0±4,8	146,1±2,6*	161,9±8,3	143,6±4,8*	142,1±2,6*		
6-та	139,3±8,7*	142,3±5,0*	159,2±5,1* [#]	140,5±6,2*	154,2±1,5	138,8±7,2*	147,5±3,8*	162,7±6,9 [#]	136,0±5,3*	139,6±1,0*		
7-ма	136,8±8,5*	138,1±6,0*	153,1±3,2 [#]	137,4±5,4*	151,2±7,5	137,8±7,4	157,5±2,3 [#]	169,5±6,4 [#]	133,8±6,6*	138,4±3,7*		
8-ма	132,3±9,0*	138,7±3,0*	151,5±3,5 [#]	125,1±7,7* [#]	153,2±6,7 [#]	136,0±7,3	150,8±3,3 [#]	160,0±3,2 [#]	135,3±7,1*	137,8±9,2		
9-та	140,5±6,3	126,4±4,1*	149,6±1,2 [#]	122,3±9,7*	147,3±3,5	135,2±8,1	139,1±8,6	145,4±3,3 [#]	124,7±4,9* [#]	117,6±9,6*		
10-та	132,4±5,7*	115,6±5,0*	149,0±1,1 [#]	131,2±5,8*	145,8±6,8	133,2±1,6	142,4±2,3*	145,7±6,3 [#]	107,8±8,8* [#]	110,7±2,2*		
11-та	121,8±4,2*	124,6±3,7*	147,4±1,6 [#]	123,5±2,1*	142,6±1,4 [#]	132,8±7,0	135,6±2,3 [#]	130,9±2,9*	108,0±2,0* [#]	106,6±7,0* [#]		
12-та	107,6±7,2*	121,7±6,9*	144,8±5,1 [#]	123,2±2,4*	135,2±4,2 [#]	133,3±4,0* [#]	131,4±1,7* [#]	124,5±3,5*	104,4±2,0*	100,2±6,5* [#]		
13-та	101,5±2,1*	116,0±2,9*	138,9±3,2 [#]	120,9±7,0	124,9±4,4 [#]	117,2±4,8	126,5±5,0	121,2±1,8*	100,2±3,5*	100,2±6,5* [#]		
14-та	102,1±1,1*	116,8±3,7*	113,9±3,5*	111,7±4,0*	119,0±4,4 [#]	115,7±5,8*	121,1±2,8* [#]	108,8±4,0*	101,6±2,1*	100,1±5,5* [#]		

цівок щурів зменшилися приблизно на 6–10 % і в наступні дні експерименту ця тенденція зберігалася. До 13-ї доби спостереження (11-та доба лікування) показники групи, яку лікували пероральним введенням ібупрофену, практично досягли показників інтактних тварин. Деяка гірша картина спостерігалася при трансдермальному введенні ібупрофену, у цьому експерименті показники ширини уражених кінцівок не повернулися на рівень інтактних до кінця дослідження. Ширина уражених кінцівок контрольної групи щурів, які не піддавалися лікуванню, зменшувалася дуже повільно і до 14-ї доби спостереження була приблизно на 48 % більшою за інтактні показники.

При пероральному введенні етилового та гексадецилового естерів спостерігалася швидке зменшення ширини уражених кінцівок і вихід на рівень інтактних показників до 13-ї доби спостереження (11-та доба лікування).

При трансдермальному введенні естерів ібупрофену загалом спостерігалася краща тенденція зменшення ширини уражених кінцівок порівняно з ібупрофеном, що можна пояснити як збереженням їх терапевтичної концентрації в місці ураження за рахунок надходження естерів зі шкірного депо, яке сформувалося під час аплікації мазі, так і повільним гідролізом цих естерів з вивільненням ібупрофену під впливом ендогенних естераз в організмі щурів. Найкращий результат — повернення ширини кінцівок на рівень інтактних показників спостерігався на 13-ту добу експерименту при трансдермальному та пероральному введенні гексадецилового естеру.

Оцінювання даних протизапального впливу естерів ібупрофену порівняно з ібупрофеном, одержаних при визначенні об'єму уражених кінцівок (табл. 2), свідчать, що в цілому тенденція зміни об'єму ура-

жених кінцівок збігалася з динамікою зміни ширини.

Слід зазначити, що найкращий результат щодо зменшення об'єму кінцівок спостерігався при лікуванні маззю з гексадециловим естером (пероральне та трансдермальне введення) і вже на 13-ту добу спостереження (11-ту добу лікування) вони досягають початкових показників, тимчасом як показники ширини контрольної групи перевищують інтактні більше ніж на 50 %.

При візуальному огляді не спостерігалася зовнішніх ознак набряку, на відміну від контрольної групи тварин, у яких ознаки запалення були достатньо виражені й на 14-ту добу спостереження.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що естери ібупрофену як при пероральному, так і трансдермальному введенні мають високу протизапальну та протинабрякову активність, яка за ефективністю в еквімолярних кількостях перевищує протизапальний ефект ібупрофену, особливо для гексадецилового естеру.

Висновки

Нові синтезовані естери ібупрофену мають протизапальну властивість на рівні ібупрофену. Найбільшу активність виявлено для гексадецилового естеру. Пероральне та трансдермальне його введення приводить до швидкого зменшення ширини та об'єму уражених кінцівок щурів на моделі формалінового запалення. Повернення на рівень початкових показників спостерігається вже на 11-ту добу лікування процесу запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Маянский Д. Н.* Лекции по клинической патологии // Д. Н. Маянский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 249 с.
2. *Улащик В. С.* Влияние физических факторов на морфофункциональное состояние клеточных структур / В. С. Улащик, О. Н. Тимошенко

// Вопросы курортологии. – 2006. – № 6. – С. 48–52.

3. *Woof J. M.* The function of immunoglobulin A in immunity / J. M. Woof, M. A. Kerr // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208, N 2. – P. 270–282.

4. *Потемина Т. Е.* Воспаление. Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление / Т. Е. Потемина, В. А. Ляляев, С. В. Кузнецова. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА. – 2010. – 33 с.

5. *Тринус Ф. П.* Развитие уявлений про механизмы дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів та анальгетиків-антипіретиків / Ф. П. Тринус // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 2 (27). – С. 68–72.

6. *Бутко Я. А.* Фармакокоррекция раневого процесса / Я. А. Бутко // *Провизор.* – 2007. – № 15. – С. 26–32.

7. *Чичасова Н. В.* Стратегические подходы к лечению ревматоидного артрита / Н. В. Чичасова // *Фарматека.* – 2009. – № 20. – С. 22–29.

8. *Головенко Н. Я.* Биохимическая фармакология пролекарств : монография / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : Экология, 2007. – 360 с.

9. *Bennet A.* Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities / A. Bennet, G. Villa // *Exp. Opin. Pharmacotherapy.* – 2000. – Vol. 1. – P. 277–286.

10. *Хананов Э. А.* Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм / Э. А. Хананов, П. Г. Мизина, А. А. Симакина // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* – 2009. – Т. 11, № 1 (6). – С. 1321–1323.

11. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes* // Strasbourg: Council of Europe. – 1986. – N 123. – 51 p.

12. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

13. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – Київ. : МОЗ України. Державний фармакологічний центр, 2001. – 527 с.

14. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

15. *Greenwald R. A.* Animal models for evaluation of arthritic drugs / R. A.

Greenwald // *Meth. Find Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 75–83.

16. *Wheeler-Aceto H.* Neurogenic and tissue mediated components of formalin-induced oedema / H. Wheeler-Aceto, A. Cowan // *Agents Actions.* – 1991. – Vol. 34. – P. 264–269.

17. *Fantone J. C.* Modulation of inflammatory reactions by prostaglandins / J. C. Fantone, S. L. Kunkel, P. A. Ward, R. B. Zurier // *J. Immunol.* – 1982. – Vol. 125. – P. 2591–2596.

18. *Кирева М. В.* Синтез и противовоспалительная активность сложных эфиров ибупрофена / М. В. Кирева, И. А. Кравченко, Е. А. Алексеева // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2014. – Т. 48, № 5. – С. 14–17.

19. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств* / С. М. Дрогатов, Н. А. Мохорт, И. А. Зупанец [и др.]. – К. : ФК МЗ Украины, 1994. – 46 с.

20. *Сернов Л. Н.* Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : ВНЦ БАВ, 2000. – 352 с.

REFERENCES

1. *Mayansky D.N.* Lectures on Clinical Pathology. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 249 p.
2. *Ulashchik V.S., Tymoshenko O.N.* Effect of physical factors on morphofunctional state of cellular structures. *Voprosy kurortologii* 2006; 6: 48-52.
3. *Woof J.M., Kerr M.A.* The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 2006; 208; 2: 270-282.
4. *Potemina T.Ye., Lyalyayev V.A., Kuznetsova S.V.* Inflammation. Systemic changes in the body during inflammation. Chronic inflammation. Nizhniy Novgorod: Publishing NizhGMA. 2010. 33 p.
5. *Trinus F.P.* The development of ideas about the mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics-antipyretics. *Farmakologiya i likars'ka toksikologiya* 2012; 2 (27). P. 68-72.
6. *Butko Ya.A.* Farmakocorrection of wound healing process. *Provizor* 2007; 15: 26-32.
7. *Chichasova N.V.* Strategic approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. *Farmateka* 2009; 20: 22-29.
8. *Golovenko N.Ya., Kravchenko I.A.* Biochemical pharmacology of prodrugs: Monography. Odessa: Ecology, 2007. 360 p.
9. *Bennet A., Villa G.* Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacologi-



cal activities. *Exp. Opin. Pharmacotherapy* 2000; 1: 277-286.

10. Khananov E.A., Mizina P.G., Simakina A.A. Prolonged dosage forms as a way to reduce the negative effects on the human body. *Izvestiya Samar-skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 11; 1 (6). 2009: 1321-1323.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123. 51 p.

12. General ethical principles of experiments on animal. *Endocrinologiya* 2003; 8; 1: 142-145.

13. Stephanov O. Preclinical studies of drugs. Guidelines. Kyiv., MHP of Ukraine. The State Pharmacological Center, 2001. 527 p.

14. Khabriev R.W. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, *Meditsina* 2005. 832 p.

15. Greenwald R.A. Animal models for evaluation of arthritic drugs. *Meth. Find Clin. Pharmacol.* 1991; 13: 75-83.

16. Wheeler-Aceto H., Cowan A. Neurogenic and tissue mediated components of formalin-induced oedema. *Agents Actions* 1991; 34: 264-269.

17. Fantone J.C., Kunkel S.L., Ward P.A., Zurier R.B. Modulation of inflam-

matory reactions by prostaglandins. *J. Immunol.* 1982; 125: 2591-2596.

18. Kiryeva M.A., Kravchenko I.A., Alekseyeva Ye.A. Synthesis and anti-inflammatory activity of esters of ibuprofen. *Chimiko-farmatsevtichesky zhurnal* 2014; 48 (5): 14-17.

19. Drogovoz S.M., Mohort N.A., Zupanets I.A. et al. The guidelines for experimental (preclinical) study of pharmacological substances proposed like as the nonsteroidal anti-inflammatory agents. Kyiv, PC MHP of Ukraine, 1994. 46 p.

20. Sernov L.N., Gatsura V.V. The elements of experimental pharmacology. Moscow, VNC BAV, 2000. 352 p.

Надійшла 16.12.2014

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анісімов, В. Є. Кузьмін¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРИДИНІВ І ДІПІРИДИНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ КОМПОНЕНТІВ КАРІЄСПРОТЕКТОРНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анисимов, В. Е. Кузьмин¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ДИПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ КАРИЕСПРОТЕКТОРНЫХ АГЕНТОВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Проведен компьютерный поиск структур производных пиридина и дипиридина с высокой вероятностью существования противовоспалительной активности, представляющих интерес в качестве компонентов «ониевых» гексафторосиликатов — перспективных кариеспротекторных агентов. Поиск структур осуществляли путем подбора азотсодержащего гетероциклического основания и функциональной группы, которая обуславливает проявление биологической активности. В качестве основания использовали пиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетон. Оценку потенциальной биологической активности полученных структур проводили с использованием программы PASS 11 Professional. Результаты компьютерного анализа показали, что среди структур, содержащих остаток уксусной кислоты, наибольшая вероятность наличия противовоспалительной активности у производных 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетонов. Наличие остатка α-пропионовой кислоты в структуре молекулы в значительной степени повышает вероятность существования противовоспалительной активности, особенно среди производных пиридина и 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетонов.

Ключевые слова: производные пиридина и бипиридина, противовоспалительная активность, «ониевые» гексафторосиликаты, кариеспротекторное действие.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov, V. Ye. Kuz'min¹, V. O. Gelmboldt

EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF FUNCTIONALIZED PYRIDINES AND DIPYRIDINES AS CARRIES-PREVENTIVE AGENTS POTENTIAL COMPONENTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ O. V. Bogatskiy Physical and Chemical Institute NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

Background. The present study investigated a computer search structures pyridine and bipyridine derivatives with a high probability of the existence of anti-inflammatory activity in order to obtain the potential components of the hexafluorosilicates with heterocyclic onium cations and their use as caries-preventive agents.

Methods. Searching structures was performed by adjusting the nitrogen-containing heterocyclic base and a functional group which imparts biological activity. As the base used pyridine, 2,2'-, 4,4'-dipyridine,



2,2'-, 4,4'-dipyridineketon. Assessment of the potential biological activity of heterocyclic bases was performed using the program PASS 11 Professional.

Results. The results of computer analysis showed that among the structures containing the residue of acetic acid greatest probability of having anti-inflammatory activity in derivatives 2,2'-, 4,4'-dipyridineketones. The presence of a residue α -propionic acid in the structure of the molecules greatly increases the probability of the existence of anti-inflammatory activity, especially among the pyridine derivatives and 2,2'-, 4,4'-dipyridineketones.

Conclusions. Our data indicate a high probability of the existence of anti-inflammatory activity of pyridine derivatives and isomeric 2,2'-, 4,4'-dipyridine and 2,2'-, 4,4'-dipyridineketones. It is shown that the introduction of the second residue of acetic acid in the structure of the molecule and the location of propionic acid residue in the γ -position relative to the pyridine nitrogen atom greatly increases the likelihood of anti-inflammatory activity. The work opens up a promising direction in purposeful synthesis of new anti-inflammatory drugs and the ability to get on their basis hexafluorosilicates for use as a caries-preventive agents in dental practice.

Key words: pyridine and bipyridine derivatives, anti-inflammatory activity, onium hexafluorosilicates, caries-preventive agents.

Вступ

Як відомо [1], фторидна терапія є основним методом у схемах лікування і профілактики карієсу. Останнім десятиліттям як перспективний карієс-протекторний агент інтенсивно вивчається гексафторосилікат амонію (ГФСА) [2–6], який має певні переваги порівняно з використовуваними у стоматологічній практиці фторидами, зокрема, фторидом діамінсрібла $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ [7]. Поряд із ГФСА, цікавими об'єктами дослідження, що мають певні перспективи практичного використання в стоматології, є гексафторосилікати з біологічно активними катіонами. До таких сполук належать нещодавно одержані гексафторосилікати цетилпіридинію [8] і гуанідинвмісних катіонів [9], що характеризуються антибактеріальною активністю. З метою розширення кола сполук із корисним комплексом біологічних властивостей у даній роботі нами почата спроба дизайну нових функціоналізованих похідних піридину і дїпіридинів, що виявляють протизапальну активність. Вибір зазначених об'єктів дослідження зумовлений, по-перше, важливою функцією протизапальних агентів у терапії та профілактиці карієсу, а також тим, що гексафторосилікати піридинію і дїпіридинію мають досить високу розчинність у воді [8; 10] на відміну, наприклад, від солей з гуанідинвмісними катіонами [9]. Відзначи-

мо також, що раніше для ряду похідних піридину й ізомерних 2,2'-, 4,4'-дїпіридинів з використанням процедури комп'ютерного моделювання була виявлена висока ймовірність стимуляції слиновиділення [11].

Матеріали та методи дослідження

Пошук структур з високою ймовірністю утворення комплексів із гексафторосилікат-аніоном і проявом протизапальної активності проводили шляхом підбору азотовмісної гетероциклічної основи та функціональної групи, яка зумовлює протизапальну активність. Як основа нами було обрано такі структури: піридин, 2,2'-дїпіридин, 4,4'-дїпіридин, 2,2'-дїпіридинкетон, 4,4'-дїпіридинкетон. Серед функціональних груп було обрано залишок оцтової та α -пропіонової кислот. Для контролю були обрані лікарські речовини протизапальної дії похідні фенілоцтової кислоти — диклофенак та пропіонової кислоти — ібупрофен і кетопрофен. Одержані структури проаналізовано у базі даних PubChem і виявлено відсутність їх існування на теперішній час. Оцінка потенційної біологічної активності отриманих структур і структур порівняння була проведена з використанням програми PASS 11 Professional [12].

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою комп'ютерного скринінгу було проаналізо-

вано 138 структур похідних оцтової та пропіонової кислот, 63 з яких показали досить високу ймовірність протизапальної активності ($P_a > 0,5$).

За результатами комп'ютерного аналізу структур, які містили залишок оцтової кислоти (табл. 1), найвищу ймовірність існування протизапальної активності, порівняно з контрольною структурою 1 — диклофенаком, показали структури похідні 2,2'-дїпіридинкетону — 25, 27, 29 та 4,4'-дїпіридинкетону — 32, 33 (рис. 1). Досить високу ймовірність показали сполуки похідні піридину, зокрема структури 4, 5, 7 і 9. Слід зазначити, що похідні 2,2'-дїпіридину, 4,4'-дїпіридину також характеризуються ймовірністю протизапальної активності ($P_a = 0,551–0,640$), але на порядок меншою, ніж попередні. Крім того, введення другого залишку оцтової кислоти у структуру молекули значно підвищує ймовірність протизапальної активності.

Наявність залишку α -пропіонової кислоти у структурі молекули дає значно вищі показники ймовірності існування протизапальної активності. Серед проаналізованих гетероциклічних основ було виділено сполуки з найбільш високою ймовірністю протизапальної активності (табл. 2) порівняно з контролем 1 (ібупрофен) та 2 (кетопрофен). Зокрема, структури похідні піридину — 7, 9 та 2,2'-дїпіридину — 15. Що стосується структур, похідних 4,4'-дїпіридину, то найвищу ймо-



Таблиця 1

**Структури гетероциклічних основ,
які містять залишок оцтової кислоти**

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

Примітка. Структура 1 — контрольна (диклофенак); R — CH₂COOH.

вірність протизапальної активності мали структури 20 і 21. Серед похідних 2,2'-дипіридинкетону і 4,4'-дипіридинкетону найбільш високою ймовірністю характеризувалися структури 25–27 та 32, 33. Слід зазначити, що серед проаналізованих структур, які містять залишок пропіонової кислоти та мають високі показники ймовірності існування протизапальної активності, є певна закономірність — розташування залишку кислоти в γ-положенні відносно піридинового атома азоту (рис. 2).

Висновки

Отримані нами дані свідчать про високу ймовірність існування протизапальної активності серед похідних піридину й ізомерних 2,2'-, 4,4'-дипіридинів і 2,2'-, 4,4'-дипіридинкетонів. Показано, що введення другого залишку оцтової кислоти у структуру молекули та розташування залишку пропіонової кислоти в γ-положенні відносно піридинового атома азоту значно підвищує ймовірність протизапальної активності. Проведена робота відкриває перспективний напрямок у цілеспрямованому синтезі нових протизапальних препаратів і можливість одержання на їх основі гексафторосилікатів для використання як карієспротекторних засобів у стоматологічній практиці.

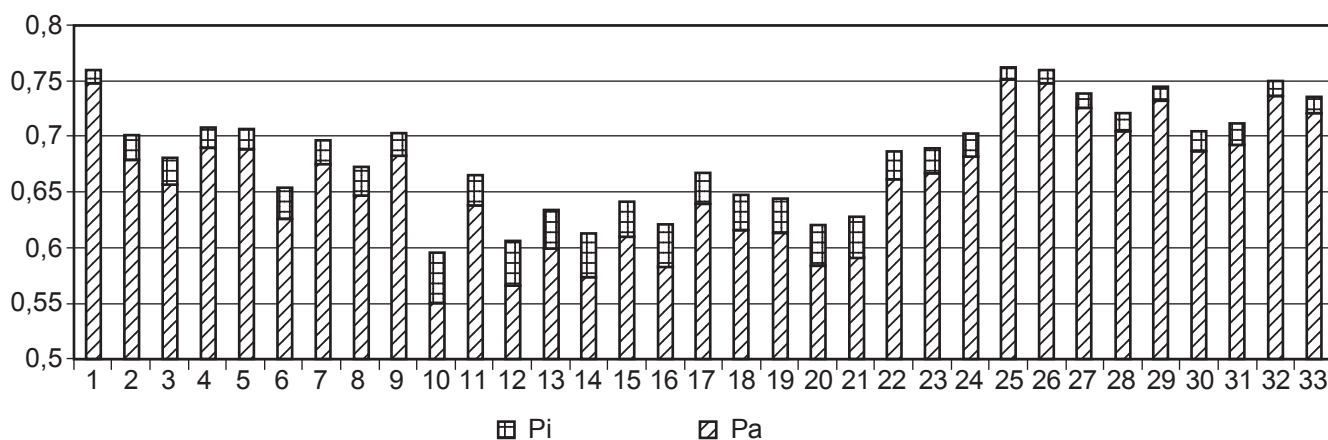


Рис. 1. Ймовірність протизапальної активності гетероциклічних похідних оцтової кислоти за результатами комп'ютерного скрінінгу. На рис. 1, 2: Pa — розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi — розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності



Структури гетероциклічних основ,
які містять залишок пропіонової кислоти

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

Примітка. Структури 1 і 2 — контрольні (1 — ібупрофен, 2 — кето-профен); R1 — $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$.

1. *Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты)* / Л. Ю. Лошакова, В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.] — Кемерово : КемГМА, 2007. — 179 с.

2. *Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion* / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.

3. *Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries* / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.

4. *Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth* / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, N 3. — P. 267–272.

5. *Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel* / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // *J. Oral Science.* — 2013. — Vol. 55, N 2. — P. 115–121.

6. *Suge T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel* / T. Suge, T. Matsuo // *Key. Eng. Mater.* — 2013. — Vol. 529–530. — P. 526–530.

7. *Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”* / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // *J. Dent. Res.* — 2009. — Vol. 88, N 2. — P. 116–125.

8. *Gelmboldt V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent* / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* — 2014. — Vol. 4, N 6. — P. 513–521.

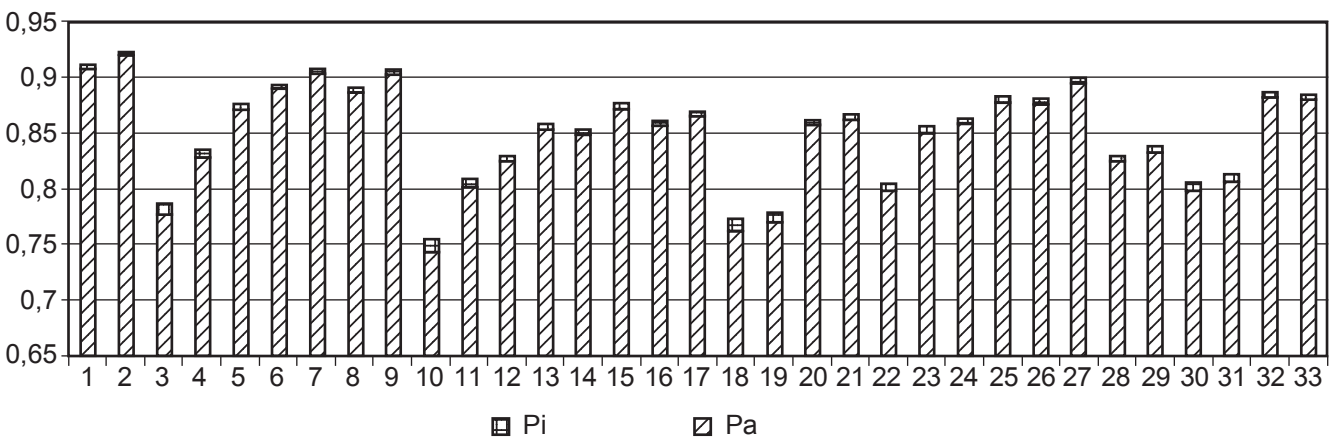


Рис. 2. Імовірність протизапальної активності гетероциклічних похідних пропіонової кислоти за результатами комп'ютерного скрінінгу

9. Gelmboldt V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // *News of Pharmacy*. – 2014. – N 3 (79). – P. 42-45.

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

11. Гексафторосиликаты с гетероциклическими катионами: физико-химические свойства и фармакологическая активность / В. О. Гельмбольдт, В. Е. Кузьмин, В. Ю. Анисимов [и др.] // *Одесский медицинский журнал*. – 2013. – № 1. – С. 20–23.

12. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глорозова, Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин В. В. Пороиков // *Химико-фармакологический журнал*. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselyov G.F., Chernov S.V., Pytkov A.I., Troitska T.S. *The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects)*. Kemerovo, KemGMA Publishers, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24 (2): 192-198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25 (1): 31-34.

4. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science.* 2012; 54 (3): 267-272.

5. Hosoya Y., Tadokoro K., Otani H., Hidaka K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel. *J. Oral Science.* 2013; 55 (2): 115-121.

6. Suge T., Matsuo T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel. *Key. Eng. Mater.* 2013; 529-530: 526-530.

7. Rosenblatt A., Stamford T.C.M., Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J. Dent. Res.* 2009; 88 (2): 116-125.

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

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

10. Gelmboldt V.O., Ganin E.V., Botoshansky M.M., Anisimov V.Yu., Prodan O.V., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates. *J. Fluorine Chem.* 2014; 160 (4): 57-63.

11. Gelmboldt V.O., Kuz'min V.E., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Hexafluorosilicates with heterocyclic cations: physicochemical properties and pharmacological activity. *Odessa Medical Journal.* 2013; 1: 6-10.

12. Glorizova T.A., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V. Computer-aided prediction of activity spectrum for substance (PASS) system evaluated on a set of new biologically active compounds. *Pharm. Chem. J.* 1998; 32 (12): 658-664.

Надійшла 25.12.2014





УДК 618.177-02:617.55-007.274:618.145-007.415

А. Г. Волянська

ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИСПАЙКОВИХ БАР'ЄРІВ У БЕЗПЛІДНИХ ХВОРИХ ІЗ СПАЙКОВИМ ПРОЦЕСОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.177-02:617.55-007.274:618.145-007.415

А. Г. Волянская

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ БАРЬЕРОВ У БЕСПЛОДНЫХ БОЛЬНЫХ СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТ- РИОЗА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучена эффективность интраоперационного использования противоспаечных барьеров при спаечном процессе, ассоциированном с наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии.

Анализ полученных результатов показал, что уровень интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10 у обследованных пациенток перед операцией является маркером спаечного процесса. Интраоперационное использование противоспаечных барьеров ведет к снижению показателей активности воспалительного процесса по данным показателей провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10. Интенсивность болевого синдрома достоверно снижается во всех группах относительно дооперационного значения. Показатели восстановления репродуктивной функции достоверно не отличаются между группами с использованием разных противоспаечных барьеров.

Таким образом, целесообразно рекомендовать использование противоспаечных барьеров во время оперативного лечения бесплодных больных со спаечным процессом, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии.

Ключевые слова: спаечный процесс, эндометриоз, противоспаечные барьеры.

UDC 618.177-02:617.55-007.274:618.145-007.415

A. G. Volyanska

THE USE OF ADHESION BARRIERS IN INFERTILE PATIENTS WITH ADHESIVE PROCESS ASSOCIATED WITH SEVERE FORMS OF ENDOMETRIOSIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The study was dedicated to efficacy analysis of the use of adhesion barriers in adhesive process associated with external genital endometriosis, stage III–IV during endosurgical treatment.

Group I consisted of 60 infertile patients with external genital endometriosis, stage III–IV who during surgery were applied hemostatic material "Gynecare interceed" of sufficient surface to cover a traumatized zone, in 70 patients of group II during surgery antiadhesive gel "Ethicon Intercoat" was applied with the help of applicator. Group III consisted of 70 patients who received a standard surgical treatment.

Analysis of obtained results showed that interleukins IL-6, IL-10 level in examined patients are a marker for adhesive process prior to operation. Intraoperational use of adhesion barriers leads to decrease in inflammatory activity markers as verified by proinflammatory cytokines IL-6 and IL-10. Intensity of pain syndrome positively lessens as compared to preoperative values: in group I (5.38 ± 0.25 ; 3.33 ± 0.25 ; $p < 0.001$) and in group II (5.49 ± 0.25 ; 2.83 ± 0.25 ; $p < 0.05$). Group III also showed tendency to lessening — (5.17 ± 0.25 ; 4.23 ± 0.25).

Figures for reproductive function recovery did not significantly vary in groups with the use of different adhesion barriers and corresponded to in group I — 28 (46.6%), in group II — 32 (45.7%), in group III — 19 (27.1%) ($\chi^2 = 6.89$; $df = 2$; $p = 0.03$).

Therefore it is rational to recommend introduction of adhesion barriers into surgical treatment of infertile patients with adhesive process associated with external genital endometriosis stage III–IV.

Key words: adhesive process, endometriosis, adhesion barriers.



Розповсюдженість ендометріозу у жінок віком 18–45 років становить 50 %, з яких 30–50 % неплідні [1; 3]. До сучасних методів лікування ендометріозу належать ендоскопічне хірургічне лікування, а саме видалення ендометріюїдних гетеротопій, та реабілітаційна терапія у післяопераційному періоді, що сприяє відновленню репродуктивної функції у 25–35 % випадків. Інноваційні оперативні технології привели до мінімізації посттравматичного спайкоутворення. Однак, незважаючи на їх переваги, після розсічення спайок, ексцизії осередків ендометріозу та перитонекомії утворюються досить значні ранові поверхні [1; 2; 6].

Інфільтрація лейкоцитів у ділянці ранової поверхні необхідна для знищення мікрофлори та видалення фрагментів некротизованих тканин, призводить до посиленої продукції прозапальних цитокінів, що активують патофізіологічні механізми, пов'язані з утворенням спайок [5].

Протизапальні цитокіни блокують процес або щонайменше стримують інтенсивність каскаду. Цитокіни, наприклад ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, блокують виробництво ІЛ-1, TNF, ІЛ-8 і судинні адгезивні молекули. Деякі дослідники припускають, що сприйнятливість до ураження генетично визначає баланс або експресія прозапальних або протизапальних цитокінів. Тому між ефектами прозапальних і протизапальних цитокінів має бути баланс, що в подальшому визначає перебіг захворювання [7]. Вивчення їх вмісту у крові надає інформацію про функціональну активність різних типів імункомпетентних клітин, про активність запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [4].

В утворенні післяопераційних спайок провідну роль відіграє запальна реакція очередини у відповідь на ішемію,

некроз тканин, які виникають за наявності комбінації інтраопераційних чинників, що ушкоджують тканини та підсилюють дію один одного [2]. Зниження частоти утворення спайок є гарантією успіху хірургічного лікування. Запобіганню післяопераційних спайок присвячені численні експериментальні, клінічні та лабораторні дослідження, проте незважаючи на це, рівень післяопераційного спайкоутворення не має істотної тенденції до зниження.

Тому оптимізація тактики ведення пацієнок з високим ризиком розвитку спайкового процесу після ендохірургічних втручань є актуальною проблемою оперативної гінекології.

Мета дослідження — вивчення ефективності використання протиспайкових бар'єрів при спайковому процесі, асоційованому із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії при ендохірургічному лікуванні.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ, у НДІ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 (Одеса). За період 2009–2013 рр. під спостереженням перебувало 200 безплідних пацієнок зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії. Стадію зовнішнього генітального ендометріозу визначали відповідно до класифікації R-AFS (1985). Спайковий процес придатків матки оцінювали відповідно до класифікації Hulka (1991). Тазовий больовий синдром оцінювали за С. М. Mac Lavery, R. W. Shaw (1995). Усі пацієнтки були обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України. Ендохірургічні втручання виконували за стандартною методикою із застосуванням обладнання фірми “Karl

Storz” (Німеччина), «Контакт» (Україна).

Першу групу утворили 60 безплідних хворих зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії, пацієнткам якої інтраопераційно розташовували гемостатичний матеріал “Gynecare interceed”, площа якого повинна бути достатньою для повного покриття травмованої зони. До другої групи увійшли 70 безплідних хворих зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії, яким інтраопераційно наносили за допомогою аплікатора протиспайковий гель “Ethicon Intercoat”. У третій групі були 70 безплідних хворих зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії, яким проводилось оперативне лікування за стандартною методикою. Клінічні групи хворих були однорідними і відмінностей серед них не було.

Визначення вмісту інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12 та фактора некрозу пухлин (ФНП- α) у сироватці крові хворих проводилося за методом ІФА з використанням реактивів виробництва корпорації SIGMA (Росія). Дослідження проводили напередодні операції та через 2 тиж. У подальшому здійснили розподіл за вмістом інтерлейкінів. Пацієнтки з низьким вмістом ІЛ-6, ІЛ-10 утворили IA (n=30), IIA (n=35) та IIIA (n=35) підгрупи, з високим вмістом ІЛ-6, ІЛ-10, відповідно, IB (n=30), IIB (n=35) та IIIB (n=35).

Статистичну обробку проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) та дисперсійного аналізу сумарних даних ANOVA. Розбіжності вважали достовірним при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених хворих ста-



Порівняльна характеристика обстежених хворих

Показник	Група		
	I, n=60	II, n=70	III, n=70
Середній вік хворих, роки	27,1±2,4	26,3±1,8	29,3±2,6
Неплідність, абс. (%)			
первинна	45 (75,0)	48 (68,6)	50 (71,4)
вторинна	15 (25,0)	22 (31,4)	20 (28,6)
Стадія ендометріозу (згідно з класифікацією R-AFS, 1985), абс. (%)			
III стадія	26 (43,3)	26 (37,1)	28 (40,0)
IV стадія	34 (56,7)	44 (62,9)	42 (60,0)
Стадія спайкового процесу (згідно з класифікацією Hulka, 1991), абс. (%)			
I стадія	4 (6,7)	6 (8,5)	6 (8,5)
II стадія	8 (13,3)	10 (14,3)	10 (14,3)
III стадія	28 (46,7)	30 (42,9)	30 (42,9)
IV стадія	20 (33,3)	24 (34,3)	24 (34,3)
Хронічний тазовий біль (за С. М. Mac Lavery, R. W. Shaw, 1995), бали	5,38± ±0,25	5,49± ±0,25	5,17± ±0,25
Тривалість операції, хв	57,2±5,1	52,2±5,1	45,1±2,9
Об'єм крововтрати, мл	85,1±8,1	83,1±7,9	90,5±8,4
Перебування в стаціонарі, ліжко-день	3,1±0,3	3,1±0,3	4,1±0,4

новив (28,1±2,5) року (табл. 1). Серед обстежених переважно кількість становили жінки з первинною неплідністю: у I групі — 45 (75,0 %) хворих, у II групі — 48 (68,6 %) та у III групі — 50 (71,4 %). Тазові болі були у 38 (63,3 %) пацієнток I групи, у 46 (65,7 %) — II групи та у 47 (67,1 %) — III групи. Скарги на дисменорею траплялися в I групі у кожної другої пацієнтки, у II групі — у 26 (37,1 %), у III групі — у 27 (38,6 %).

Ендоскопічний огляд органів малого таза у безплідних жінок виявив, що ендометріюїдні гетеротопії частіше спостерігалися на очеревині — відповідно за групами: 54 (90,0 %), 66 (94,3 %), 64 (91,4 %) та крижово-маткових зв'язках — відповідно за групами: 56 (93,3 %), 60 (85,7 %), 62 (88,6 %).

Ендометріюїдні кісти зафіксовано в I групі у 14 (23,3 %) випадках, у II групі — у 18 (25,7 %) та у III групі — у 16 (22,8 %). Ендометріюїди мали вигляд округлої або овоїдної форми зі щільною капсулою темно-синього відтінку та нерівними ділянками синьо-багряного кольору, капсула цих кіст була з'єднана із задньою поверхнею матки, очеревиною матково-ректального простору та серозною оболонкою прямої кишки. Діаметр ендометріюїди становив у середньому (6,22±0,3) см.

Лапароскопічні ознаки атипичних перитонеальних ендометріюїдних імплантатів виявлялися у 5 (8,3 %) пацієнток I групи, у 5 (7,1 %) — II групи та у 6 (8,5 %) — III групи. Для цих пацієнток були характерні достовірно більш виражений больовий синдром (9,5±0,4; p<0,05) та неплідність у всіх зазначених випадках.

Отже, у всіх безплідних хворих зі спайками, асоційованими із зовнішнім генітальним ендометріюїдом III–IV стадії, порушена анатомія органів малого таза, зокрема придатків матки. Переважно розташування спайкового процесу було у ділянці маткова труба —

яєчник, з достовірно вищим відсотком випадків з лівого боку — 46 (76,7 %) у I групі, 58 (82,8 %) — у II, 54 (77,1 %) — у III. При дослідженні особливостей та характеру спайкового процесу спайки були з вираженою васкуляризацією, нечіткою межею між нормальними та патологічними тканинами. Облітерація дугласового простору була виявлена у 10 (16,6 %) пацієнток I групи, у 10 (14,2 %) — II групи та у 12 (17,1 %) — III групи.

Операцію проводили згідно з принципами реконструктивної мікрохірургії. Усім пацієнткам виконували оптимальний обсяг оперативного втручання: сальпінгооваріолізис, вісцеролізис, ексцизію та деструкцію осередків ендометріюїду, перитонектомію, резекцію яєчника.

У більшості випадків операції були технічно складними у зв'язку з наявністю спайкового процесу різного ступеня тяжкості, обмеженням рухливості

органів малого таза, інфільтрацією тканин навколо ендометріюїдних імплантатів.

У ранньому післяопераційному періоді необхідність призначення анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів була у хворих III групи удвічі частішою, ніж у I та II групах. Через 3 міс. після проведеного лікування середній показник інтенсивності тазових болів достовірно знизився у I групі щодо доопераційного значення (5,38±0,25; 3,33±0,25; p<0,001) та у II групі (5,49±0,25; 2,83±0,25; p<0,01). У III групі також спостерігається тенденція до зниження — (5,17±0,25; 4,23±0,25; p<0,01).

Одержаний результат можна пов'язати з використанням протиспайкових бар'єрів, що мають таку дію: порушення запуску запального каскаду та процесу формування фібрину, що призводить до утворення спайок, і забезпечення механічної перепони між уражени-



ми тканинами, що також сприяє зменшенню посттравматичного спайкоутворення

У багатьох дослідженнях було показано також два ефекти застосованих бар'єрних засобів: ареакивний і бактеріостатичний. Висловлювалося також припущення щодо наявності конкурентної боротьби за «сміттяр»-рецептор (scavenger receptor) макрофагів через його поліаніонову природу, що приводить до зниження секреції матричних компонентів, медіаторів запалення та клітинних факторів росту [6; 8]. У Кокранівському огляді у 13 випробуваннях оцінювали вплив Interceed після різних гінекологічних процедур під час лапароскопії і лапаротомії, було встановлено позитивний ефект [6; 8].

У пацієнток зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії, за вмістом ФНП- α достовірних розходжень з показниками контрольної групи не виявлено. Таким чином, включення моніторингу рівнів ФНП- α до складу алгоритму прогнозування спайкоутворення є недоцільним.

Результати дослідження свідчать, що у обстежених хворих був достовірно більш високий вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12 порівняно з контролем (табл. 2). Виявлено кореляцію середньої сили між показниками вмісту ФНП- α і ІЛ-10 ($r=0,70$; $p<0,05$), а також ІЛ-10 і ІЛ-12 ($r=0,90$; $p<0,05$).

Максимально високі значення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові були характерні для пацієнток зі спайковим процесом III–IV стадії. Можливо, це свідчить про високу активність запальних процесів і про їхню значну роль у спайкоутворенні.

Водночас для вмісту ІЛ-10 були також характерні більш високі значення дисперсії у пацієнток зі спайковим процесом III–IV стадії, відмінності з контролем для безплідних пацієнток спайковим процесом, асо-

ційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії не виявлені ($p>0,05$), що цілком узгоджується з даними, одержаними для інших цитокінів.

Результати кореляційного аналізу свідчать, що зміни активності різних прозапальних цитокінів у значній мірі співспрямовані. Це стосується практично всіх кореляційних пар, особливо ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-12 ($r_{\text{ІЛ-4-ІЛ-6}}=0,6$; $r_{\text{ІЛ-4-ІЛ-12}}=0,7$; $r_{\text{ІЛ-6-ІЛ-12}}=0,7$).

У післяопераційному періоді встановлено, що у групах, пацієнткам яких були застосовані бар'єрні засоби, рівні ІЛ-4, ІЛ-12 виявилися достовірно нижчими, ніж показники на доопераційному етапі, та наближалися до показників контрольної групи. Натомість, у пацієнток III групи аналогічні показники залишилися незмінними щодо доопераційного періоду та водночас значно перевищували показники контрольної групи.

Таким чином, можна припустити що вивчення показників рівня інтерлейкінів у сироватці крові у хворих спайковим процесом виявило, що найбільш клінічно значущими біохімічними маркерами в наявності спайкового процесу є ІЛ-6 і ІЛ-10: рівень ІЛ-6 — ($17,8 \pm 0,2$) нг/мл ($p<0,05$), а ІЛ-10

($32,5 \pm 1,3$) нг/мл ($p<0,001$) вищий за референтне значення контрольної групи здорових жінок (табл. 2). Водночас одержані результати підтверджують підвищення рівня прозапальних цитокінів у жінок, яким було проведено традиційне ендокірургічне втручання навіть із дотриманням усіх принципів малотравматичної хірургії.

Профілактика післяопераційного спайкоутворення у безплідних пацієнток зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії з високим ризиком розвитку спайкового процесу (ІЛ-6 $>16,7$ нг/мл і ІЛ-10 $>24,8$ нг/мл) повинна включати використання протиспайкових бар'єрів, прецизійної ендокірургічної техніки оперування, ранню активізацію хворих у післяопераційному періоді.

Аналіз одержаних результатів показав, що застосування бар'єрних методів приводить до зниження показників прозапальних цитокінів. Отже, рівень інтерлейкінів після операції відповідав достовірно нижчим показникам у всіх групах (див. табл. 2). Це може свідчити про зниження активності запального процесу, що відповідає синдрому системної імунної відповіді.

Таблиця 2
Динаміка ІЛ-6 та ІЛ-10 у обстежених хворих, нг/мл

Група хворих	Кількість хворих	ІЛ-6			ІЛ-10			
		До операції	Після операції	p	До операції	Після операції	p	
I група	60	17,8 \pm 0,2	9,8 \pm 0,2	<0,05	32,5 \pm 1,3	15,5 \pm 1,3	<0,05	
	IA	32	10,4 \pm 0,2	7,3 \pm 0,2	<0,05	15,5 \pm 0,2	9,3 \pm 0,8	<0,05
	IB	28	28,7 \pm 0,5	14,4 \pm 0,8	<0,05	41,4 \pm 0,5	24,3 \pm 1,2	<0,05
II група	70	16,7 \pm 0,8	10,4 \pm 0,2	<0,05	33,6 \pm 1,8	17,5 \pm 1,2	<0,05	
	IIA	33	8,3 \pm 0,2	6,1 \pm 0,3	<0,05	14,3 \pm 1,2	9,3 \pm 0,8	<0,05
	IIB	37	30,3 \pm 0,9	12,3 \pm 0,2	<0,05	39,9 \pm 1,6	24,3 \pm 1,2	<0,05
III група	70	18,5 \pm 0,6	17,8 \pm 0,2	<0,05	33,8 \pm 1,6	32,5 \pm 1,3	<0,05	
	IIIA	34	7,2 \pm 0,4	6,7 \pm 0,4	<0,05	16,3 \pm 1,6	15,4 \pm 0,8	<0,05
	IIIB	36	28,7 \pm 0,5	22,7 \pm 0,5	<0,05	40,1 \pm 1,8	34,3 \pm 2,2	<0,05
Контроль	20	5,6 \pm 0,2			7,8 \pm 0,4			



Динаміка настання вагітностей у обстежених хворих, абс. (%)

Група хворих	Кількість хворих	Термін спостереження, міс				
		3	6	9	12	Всього
I група	60	4 (6,7)	10 (16,7)	8 (13,3)	6 (10)	28 (46,6)
IA	32	3 (9,4)	7 (21,8)	6 (18,7)	6 (18,7)	22 (68,7)
IB	28	1 (3,6)	3 (10,7)	2 (7,1)	0	6 (21,4)
II група	70	4 (5,7)	10 (14,3)	12 (17,1)	6 (8,5)	32 (45,7)
IIA	33	3 (9,1)	5 (15,1)	7 (21,2)	5 (15,1)	20 (60,6)
IIB	37	1 (2,7)	5 (13,5)	5 (13,5)	1 (2,7)	12 (32,4)
III група	70	2 (2,8)	5 (7,1)	8 (11,4)	4 (5,7)	19 (27,1)
IIIA	34	2 (5,9)	4 (11,7)	6 (17,6)	4 (11,7)	16 (47,0)
IIIB	36	0	1 (2,8)	2 (5,5)	0	3 (8,3)

Аналіз одержаних результатів також показав значне покращання репродуктивних наслідків у I групі (табл. 3). Вагітність настала частіше та раніше у пацієнток I і II груп, що свідчить про клінічну ефективність використання протиспайкових бар'єрів. Усього за весь період спостереження кількість вагітностей становила у I групі — 28 (46,6 %), у II групі — 32 (45,7 %), у III групі — 19 (27,1 %) випадків ($\chi^2=6,89$; $df=2$; $p=0,03$).

Нові підходи до самої операції ґрунтуються на дотриманні принципів реконструктивно-пластичної хірургії. Ці принципи полягають у проведенні найменш травматичної операції, збереженні нормального анатомічного розташування органів малого тазу, застосуванні засобів, що поліпшують перебіг репаративних процесів. Слід зазначити, що методи ендоскопічної хірургії дають кращі клінічні результати, ніж традиційні реконструктивні операції, що зумовлено зменшенням утворення післяопераційних спайок.

Таким чином, інтраопераційне використання комплексу протиспайкових бар'єрів у безплідних хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії сприяє підвищенню репродуктивних результатів, зниженню частоти та інтенсивності тазових болів.

Висновки

1. Після проведеного лікування інтенсивність синдрому тазових болів достовірно знижується щодо доопераційного значення. Більш виражене зниження реєструється у I групі ($5,38 \pm 0,25$; $3,33 \pm 0,25$; $p < 0,001$) та у II групі ($5,49 \pm 0,25$; $2,83 \pm 0,25$; $p < 0,01$), у III групі також спостерігається тенденція до зниження ($5,17 \pm 0,25$; $4,23 \pm 0,25$; $p < 0,01$).

2. Рівні інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-10 у безплідних пацієнток зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім геніталь-

ним ендометріозом III–IV стадії на доопераційному етапі, є маркером спайкового процесу: рівень ІЛ-6 — ($17,8 \pm 0,2$) нг/мл ($p < 0,05$), а ІЛ-10 — ($32,5 \pm 1,3$) нг/мл ($p < 0,001$) вищий за референтне значення контрольної групи здорових жінок.

3. Застосування бар'єрних методів приводить до зниження активності запального процесу за даними показників прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 у I групі ($17,8 \pm 0,2$; $9,8 \pm 0,2$; $p < 0,05$ і $32,5 \pm 1,3$; $15,5 \pm 1,3$; $p < 0,05$) та у II групі ($16,7 \pm 0,8$; $10,4 \pm 0,2$; $p < 0,05$ і $33,6 \pm 1,84$; $17,5 \pm 1,2$; $p < 0,05$).

4. Інтраопераційне застосування комплексу протиспайкових бар'єрів покращує показники репродуктивної функції у безплідних хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії та становить у I групі — 28 (46,6 %), у II групі — 32 (45,7 %), у III групі — 19 (27,1 %) випадків ($\chi^2=6,89$; $df=2$; $p=0,03$).

5. Показники інтенсивності синдрому тазових болів і відновлення репродуктивної функції достовірно не відрізняються між I групою, де використовували гемостатичний матеріал "Gynecare interceed" та II групою, де був застосований протиспайковий гель "Ethicon Intercoat".

6. Доцільно рекомендувати застосування протиспайкових

бар'єрів (гемостатичний матеріал "Gynecare interceed" та протиспайковий гель "Ethicon Intercoat") під час оперативного лікування безплідних хворих зі спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV стадії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамьян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. – М. : Медицина, 2006. – 416 с.
2. Гаспаров А. С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – 168 с.
3. Нові технології у хірургічному лікуванні глибокого інфільтративного і поверхневого перитонеального ендометріозу / В. М. Запорожан, І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська [и др.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2 (16). – С. 7–9.
4. Махмудова Г. М. Роль цитокінов перитонеальної рідини в розповсюдженні спаечного процесу / Г. М. Махмудова, С. Ю. Югай. – М., 2006. – С. 248–249.
5. Binda M. M. Reactive oxygen species and adhesion formation. Clinical implications in adhesion prevention / M. M. Binda, C. R. Molinas, P. R. Koninckx // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18, N 12. – P. 2503–2507.
6. Laparoscopic adhesiolysis and adhesion prevention / B. Berker, S. Hsu, C. H. Nezhat [et al.] // Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy. – N. Y. : Cambridge University Press, 2008. – P. 304–315.
7. Charles A. Dinarello Proinflammatory Cytokines / A. Charles // Chest. – 2000. – Vol. 118, N 2. – P. 503–508.



8. *Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions* / S. I. Reddy, N. Santanam, P. P. Reddy [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 1997. – Vol. 177, N 6. – P. 1315–1320.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreyeva E.N. *Endometriosis: rukovodstvo dlya vrachev [Endometriosis: guidance for doctors]*. Izdanie 2-e, pererab. I dop. Moscow, OAO Izdatelstvo "Meditsina", 2006. 416 p.

2. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. *Tazoviye peritonealniye spaiki: etiologiya, patogeneza, diagnostika, profilaktika [Pelvic peritoneal adhesions: etiology, pathogenesis, diagnostics, prevention]*. Moscow, OOO Izdatelstvo "Medi-

tsinskoye informatsionnoye agentstvo", 2013. 168 p.

3. Zaporozhan V.M., Gladchuk I.Z., Rozhkovska N.M., Volyanska A.G., Kozhakov V.L. *New technologies in surgical treatment of deep infiltrative and superficial peritoneal endometriosis*. *Reproduktivnaya endokrinologiya* 2014; 2 (16): 7-9.

4. Makhmudova G.M., Yugay S.Yu. *Rol tsitokinov peritonealnoy zhidkosti v rasprostraneniye spaychnogo protsesa [A role of cytokines of peritoneal liquid in distribution of adhesive process]*. Moscow, 2006. P. 248-249.

5. Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R. *Reactive oxygen species and adhesion formation. Clinical implications in adhesion prevention*. *Human Reproduction* 2003; 18 (12): 2503-2507.

6. Berker B., Hsu S., Nezhat C.H., Nezhat F., Nezhat C. *Laparoscopic adhesiolysis and adhesion prevention*. In: Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C.H., eds. *Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy*. 3rd edition. New York: Cambridge University Press, 2008: 304-315.

7. Charles A. Dinarello *Proinflammatory Cytokines*. *Chest* 2000; 118 (2): 503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503

8. Reddy S., Santanam N., Reddy P.P., Rock J.A., Murphy A.A., Parthasarathy S. *Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions*. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec; 177 (6): 1315-1320.

Надійшла 17.12.2014

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

О. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, О. В. Глебова

ДИНАМІКА КОПЕПТИНУ ТА MRproADM У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ УСКЛАДНЕНЬ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

А. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, О. В. Глебова

ДИНАМИКА КОПЕПТИНА И MRproADM У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — оценить работу вазоконстрикторной и вазодилаторной нейрогормональных систем на основании определения копептина и MRproADM у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ожирением (ОЖ) с учетом осложнений и проанализировать прогностические свойства данных маркеров в отношении развития острой сердечной недостаточности (ОСН).

Наличие ОИМ, осложненного развитием ОСН, у больных с ОЖ ассоциировалось с высоким уровнем MRproADM по сравнению с больными без осложнений, что свидетельствует о повышенной активности вазодилаторной нейрорегуляторной системы. Уровень копептина достоверно не отличался при наличии или отсутствии осложнений у больных с ОИМ и ОЖ, что свидетельствует об отсутствии значимых различий в исследуемых группах больных в работе вазоконстрикторной системы. MRproADM у больных с ОИМ и ОЖ обладает предикторной информативностью, что обуславливает возможность его использования в качестве маркера прогноза развития и тяжести ОСН в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ожирение, острая сердечная недостаточность, копептин, MRproADM.

UDC 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

O. S. Yermak, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, O. V. Glebova

COPEPTIN'S AND MRproADM'S DYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT OBESITY DEPENDING ON THE PRESENCE OF COMPLICATIONS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim of research is to evaluate the work of vasoconstrictive and vasodilative neurohormonal systems based on the copeptin's and MRproADM's definition in patients with acute myocardial infarction (AMI) and concomitant obesity with the complications and to analyse the prognostic properties of these markers on the development of acute heart failure (AHF).



Materials and methods. The study included 70 patients with AMI and concomitant obesity, whose average age was (66.64±1.31) years. Patients were divided into groups depending on the presence of complications of AMI — AHF (acute left ventricular failure). The first group included patients with AHF on the background of AMI with a concomitant obesity (n=38). The second group included patients with AMI and concomitant obesity without AHF (n=32).

Results and discussion. The presence of AMI complicated by AHF in patients with concomitant obesity associated with MRproADM's high levels compared with patients without complications, indicating increased vasodilatory activity of neuroregulative system. Copeptin's level did not differ significantly in the presence or absence of complications in patients with AMI and obesity, suggesting no significant differences in the studied groups of patients in the work of vasoconstrictional system. MRproADM in patients with AMI and obesity showed improved performance, which makes the possibility of its using as a marker of prognosis and severity of AHF in this cohort of patients.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, congestive heart failure, copeptin, MRproADM.

Вступ

Дестабілізація перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) у вигляді розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається важливою причиною інвалідизації та смертності в усьому світі. Каскад тромботичних подій, який виникає після розриву атеросклеротичної бляшки, викликає оклюзію коронарної артерії, результатом чого є переривання кровопостачання і доставки кисню до міокарда. Некроз міокарда тягне за собою розвиток ускладнень — серцевої недостатності, розриву міокарда або аритмії. Незважаючи на успіхи в лікуванні з використанням тромболітизму, шунтування та черезшкірного коронарного втручання, звичайно, значно поліпшили результати, але з часом стало зрозуміло, що для того, щоб такі види терапії були максимально вдалими, дуже важливою є своєчасна діагностика у вигляді розробки та випробування нових біомаркерів. У деяких випадках прогноз залишається несприятливим, що зумовлено значною мірою наявністю коморбідності.

Ожиріння (ОЖ) — фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), прогресування та дестабілізації перебігу ІХС. За оцінками ВООЗ, ОЖ визнане неінфекційною «епідемією XXI століття» і належить до п'яти основних факторів ризику смерті. Відомо, що жирова тканина секретує велику кількість біологічно активних речовин — адипоцитокінів, які здатні надавати

як місцевий авто- і паракринний вплив, так і системну ендокринну дію, а також як сприяти, так і протидіяти розвитку ССЗ [1].

Стандартним діагностичним критерієм ГІМ є тропонін, який вивільняється при необоротному ушкодженні міокарда. Позитивний тропонін пов'язаний з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ГІМ протягом 30 днів (HR 1,96; p=0,003). Проте зацікавленість дослідників привертають нові маркери для ранньої оцінки розвитку можливих ускладнень у хворих на ГІМ. У цьому зв'язку цікавими є адреномедулін (АДМ) і система аргініну — вазопресину, які характеризуються низкою ефектів [8].

Виділення АДМ можна знайти у багатьох тканинах і системах органів, у тому числі серцево-судинній, нирковій, легеневій, судинах головного мозку, шлунково-кишкового тракту та ендокринної тканини, де він функціонує як циркулюючий гормон, а також місцевий автокринний і паракринний ефектор. Біологічна активність АДМ у серцево-судинній системі полягає у розширенні судин унаслідок виробництва оксиду азоту, збільшення серцевого викиду й індукування діурезу. Втім, точне вимірювання АДМ до недавнього часу було утруднене через його дуже обмежену стабільність у пробірці, і, таким чином, було відсутнє повне розуміння його діагностичного та терапевтичного потенціалу, що зумовило пошук більш стабільного метаболіту даного параметра, яким

стала середньорегіональна ділянка молекули проадреномедуліну — MRproADM. Продемонстровано, що рівень MRproADM у плазмі крові істотно збільшується у пацієнтів із ГІМ на 2-й день від початку захворювання (p<0,001) порівняно зі здоровими людьми [9]. Відзначено підвищення вмісту MRproADM у плазмі крові при дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Експериментально встановлено, що стимулювальний вплив на синтез MRproADM *in vitro* спричиняють цитокіни, зокрема, інтерлейкін-1β і ФНП-α, вміст яких при ГІМ збільшується паралельно з ушкодженням міокарда [3]. Ці результати припускають, що і дисфункція ЛШ, і зміни периферичного судинного опору беруть участь у підвищенні концентрації MRproADM у плазмі крові пацієнтів з ГІМ [9].

Крім цього, у дослідженні BACH MRproADM порівняно з мозковим натрійуретичним пептидом виявляв більш високу чутливість (73 % проти 62 %) щодо рівня 90-денної смертності у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (ГСН) [6].

Система аргініну — вазопресину відповідає за різні гемодинамічні функції, які сприяють судинному тону та підтримці об'єму крові. Вазопресин є нестабільним, унаслідок чого знижується його прогностична цінність. Копептин є стабільною С-кінцевою частиною прогормону вазопресину. На відміну від вазопресину, копептин дуже стабільний у плазмі крові при кімнатній температурі та легкий і надійний у вимі-



руванні [2]. Він вивільняється з вазопресином після гемодинамічного або осмотичного стимулу, а також є гормоном ендокринного стресу [7]. Копептин виділяється в циркуляцію після ГІМ із негайним підвищенням, а потім швидким зниженням у межах 5 днів [7]. Він є прогностичним маркером смертності у пацієнтів із ГІМ [3]. Дослідження, яке включало велику частину пацієнтів STEMI, показало, що поєднання копептину і тропоніну мають високу прогностичну цінність [4]. Voors et al. [5] показали, що копептин є сильним маркером смертності та захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю після ГІМ.

Залишається дискусійним питання участі копептину та MRproADM у розвитку ГІМ, ускладненого ГСН, у хворих із супровідним ОЖ.

Мета дослідження — оцінити роботу вазоконстрикторної та вазодилаторної нейрогуморальних систем на підставі визначення копептину та MRproADM у хворих на ГІМ і ОЖ з урахуванням ускладнень та проаналізувати прогностичні властивості даних маркерів щодо розвитку ГСН.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було залучено 70 хворих на ГІМ і ОЖ (60 % жінок та 40 % чоловіків). Середній вік становив $(66,64 \pm 1,31)$ року. Хворих розподілили на групи згідно з наявністю ускладнень ГІМ — ГСН (а саме гостра лівошлуночкова недостатність — ГЛШН). До першої групи увійшли хворі на ГСН на тлі ГІМ у осіб із супровідним ОЖ ($n=38$). Друга група включала хворих на ГІМ та ОЖ без ГСН ($n=32$). Гостру серцеву недостатність оцінювали за класом Killip. У хворих ГСН I класу за Killip відмічалася у 23 % випадків, II — у 27 %, III — у 50 %, IV клас не виявлено у жодного пацієнта.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні

процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супровідні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Кров брали протягом першої доби захворювання.

Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human Copeptin” (Biological Technology, Shanghai); MRproADM визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)” (Biological Technology, Shanghai). Тропонін I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Troponin I” (ХЕМА, Москва). Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням пакета статистичних програм “Microsoft Excel”. Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з ускладненим перебігом ГІМ за наявності ОЖ, які увійшли до першої групи, виявлено вірогідно більш високий рівень MRproADM (на 19,85 %) порівняно з пацієнтами другої групи, представленої хворими на ГІМ і ОЖ без ускладнень (табл. 1). Що стосується рівня копептину, то концентрація даного показника виявила тенденцію до зростання

за наявності ГСН у хворих на ГІМ та ОЖ, що не досягало рівня вірогідності при зіставленні з пацієнтами з ОЖ і неускладненим перебігом ГІМ. Рівень тропоніну I вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ і ОЖ за наявності або відсутності ГСН.

З метою удосконалення аналізу отриманих результатів використано ранжування (за F критерієм) ступеня відмінності результатів у хворих на ГСН порівняно із хворими без ГСН на тлі ГІМ та ОЖ. Перше рангове місце посів MRproADM ($F=6,19$), друге — копептин ($F=1,37$), третє — тропонін I ($F=0,8$).

З метою оцінки наявності та характеру взаємозв'язків між АДМ і ГСН використана кореляція. Отримана пряма кореляційна залежність між MRproADM і класом за Killip ГСН ($r=0,51$; $p<0,05$), тобто зростання рівня MRproADM супроводжувалося розвитком ГСН у хворих на ГІМ та ОЖ. Такі результати узгоджуються з даними світової медичної літератури — зростання рівня MRproADM спостерігалось при еквівалентах ГЛШН — кардіальній астмі, набряку легень [10].

Одержані результати свідчать, що наявність ускладнень у вигляді ГСН у хворих на ГІМ і ОЖ асоціювалася з підвищеною активністю MRproADM, що дає можливість використовувати його як маркер прогнозу.

Для виявлення факторів, які незалежним чином впливають на розвиток ГСН у хворих на ГІМ і ОЖ, був проведений регресійний аналіз.

Таблиця 1

Копептин, MRproADM та тропонін I у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності або відсутності ожиріння, нг/мл

Показник	Ускладнений перебіг ГІМ (ГЛШН)	Неускладнений перебіг ГІМ	p
Копептин	179,29±13,04	149,59±13,85	0,05
MRproADM	649,21±26,38	559,77±24,49	<0,01
Тропонін I	5,42±1,35	7,06±1,13	>0,05



Найбільшу предикторну інформативність виявляв параметр MRproADM ($v=0,587$; $p=0,001$).

Предиктори прогнозу Killip класу ГСН із відповідними коефіцієнтами наведені у формулі:

$$x = 1,1499 + 0,0004 \text{ MRproADM},$$

де x — Killip клас ГСН.

Коефіцієнти та константи рівняння відображують лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають вплив на розвиток ГСН певного Killip класу у хворих на ГІМ і супровідне ОЖ. Зазначене рівняння дозволяє за відомими значеннями предикторів прогнозувати розвиток Killip класу у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ОЖ.

Висновки

Наявність ГІМ, ускладненого розвитком ГСН, у хворих на ОЖ асоціювалася з високими рівнями MRproADM порівняно із хворими без ускладнень, що свідчить про підвищену активність вазодилататорної нейрорегуляторної системи. Рівень копептину вірогідно не відрізнявся за наявності або відсутності ускладнень у хворих на ГІМ та ОЖ, що свідчить про відсутність значущих відмінностей між досліджуваними групами хворих у роботі вазоконстрикторної системи. MRproADM у хворих на ГІМ та ОЖ виявив підвищену ефективність, що зумовлює можливість його використання як маркера прогнозу розвитку та тяжкості ГСН у даної когорти хворих.

Перспективами дослідження є аналіз предикторної інформативності копептину та MRproADM у розвитку рецидиву ГІМ у хворих на ОЖ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Донцов А. В. Лептин и ишемическая болезнь сердца / А. В. Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – 115–117 с.
2. Беловол А. Н. Патологическая роль вазопрессина при сер-

дечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 46–57.

3. Беловол А. Н. Аденомедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3/4. – С. 87–93.

4. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2096–2106.

5. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study / A. A. Voors, S. von Haehling, S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1187–1194.

6. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in acute heart failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2062–2076.

7. Morgenthaler N. G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function / N. G. Morgenthaler // Congest Heart Fail. – 2010. – Vol. 16, Suppl 1. – P. 37–44.

8. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Keller, T. Zeller, D. Peetz [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 868–877.

9. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 413.

10. Value of Biomarkers in Patients with Heart Failure / D. Tousoulis, E. Oikonomou, G. Siasos; C. Chrysohoou // Predictive Current Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 19, N 16. – P. 2534–2547.

REFERENCES

1. Dontsov A.V. Leptin and coronary heart disease. *Vestnik novikh meditsinskikh technology*. 2010. 17 (2): 115–117.
2. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Vasopressin's pathophysiological role in heart failure. *Sertseva nedostatnist*. 2010. 3: 46-57.
3. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Adrenomedullin: biological properties and involvement in the pathogenesis of post-infarction heart failure. *Krovoobig ta haemostaz*. 2013. 3/4: 87-93.
4. Keller T., Tzikas S., Zeller T. et al. Copeptin improves early diagnosis

of acute myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2096–106.

5. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D. et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1187-1194.

6. Maisel A., Mueller C., Nowak R., Peacock W.F., Landsberg J.W., Ponikowski P. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in acute heart failure) trial. *J. Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2062–2076.

7. Morgenthaler N. G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail*. 2010; 16 (1): 37-44.

8. Keller T., Zeller T., Peetz D., Tzikas S., Roth A. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361: 868-877.

9. Kataoka Y., Miyazaki S., Yasuda S. et al. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56 (4): 413.

10. Tousoulis D., Oikonomou E., Siasos G., Chrysohoou C. Value of Biomarkers in Patients with Heart Failure. *Predictive Current Medicinal Chemistry*. 2012. 19 (16): 2534-2547.

Надійшла 28.01.2015



I. М. Коломицева, Д. Є. Волков¹, Д. О. Лопін¹, М. І. Яблучанський

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПАРАМЕТРИ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ У РАНЬОМУ ПІСЛЯІМПЛАНТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна,

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України
імені В. Т. Зайцева», Харків, Україна

УДК 616.12-008.315-085.817:681.5.015«712.4»

И. Н. Коломицева, Д. Е. Волков¹, Д. А. Лопин¹, Н. И. Яблучанский

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ В РАННЕМ ПОСЛЕИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина,

¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины имени В. Т. Зайцева», Харьков, Украина

Обследованы 162 пациента с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) по поводу атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады), синдрома слабости синусового узла, постоянной брадисистолической фибрилляции предсердий (ФП), дилатационной кардиомиопатии в различных режимах стимуляции. Оценивались базовая частота стимуляции, процент стимуляции правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ), импеданс с ПЖ и ЛЖ электродов, амплитуда ПЖ и ЛЖ электродов, детектированная и стимулированная AV-задержка, сенсинг R-волны в зависимости от функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН). Функциональный класс ХСН влияет на выбор параметров ЭКС, увеличение которого проявляется нарастанием процента стимуляции, амплитуды электродов обоих желудочков и импеданса с уменьшением детектированной и стимулированной AV-задержки. Делается вывод, что тщательное медикаментозное лечение ХСН с понижением ФК должно способствовать улучшению параметров ЭКС.

Ключевые слова: постоянная кардиостимуляция, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, параметры электрокардиостимуляторов, ранний послеоперационный период.

UDC 616.12-008.315-085.817:681.5.015«712.4»

I. M. Kolomytseva, D. Ye. Volkov¹, D. O. Lopin¹, M. I. Yabluchansky

FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE AND PARAMETERS OF PACEMAKER IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine,

¹ SI "V. T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Pacing significantly improves the hemodynamic and clinical parameters of patients with cardiac arrhythmias and severe functional classes of chronic heart failure (CHF FC). Their control is impossible without dynamic monitoring of its parameters.

The purpose of the work was to analyze the parameters of pacemakers in various modes of stimulation in CHF FC in the early post-implantation period after pacemaker implantation.

Methods and materials. The study included 162 patients with pacemakers about on the atrio-ventricular (AV) block and sick sinus node syndrome (SSNS) in the modes of stimulation DDD/DDDR, permanent bradysystolia atrial fibrillation (AF) in the modes of stimulation VVI/VVIR, and dilated cardiomyopathy (DCM) in the modes of stimulation CRT-P/D. There was estimated base rate of stimulation, the percentage stimulation of the right (RV) and left ventricle (LV), the impedance to LV and RV electrodes, the amplitude of the RV and LV electrodes, detected and stimulated AV-delay, R-wave sensing, depending on the functional class (FC) chronic heart failure (CHF). CHF FC affects the choice of the parameters of the pacemaker, the increase is manifested by percent rise of stimulation, the amplitude of the electrodes of both ventricles and impedance decrease detected and stimulated AV-delay. It is concluded that a thorough CHF medication with FC fall should help to improve the parameters of the pacemaker.

Key words: permanent pacing, chronic heart failure, functional class of chronic heart failure, parameters of pacemaker, the early postoperative period.

Вступ

Електрокардіостимуляція (ЕКС) істотно покращує гемодинамічні та клінічні показники

пацієнтів з порушеннями ритму і тяжкими функціональними класами (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) [3; 4]. Їх контроль неможливий без

динамічного моніторингу її параметрів. Зв'язок між ФК і ХСН практично не вивчений.

Мета роботи — аналіз параметрів електрокардіостиму-



ляторів у різних режимах стимуляції ФК ХСН у ранньому післяімплантаційному періоді ЕКС.

Матеріали та методи дослідження

На базі відділення ультразвукової та інструментальної діагностики з малоінвазивними втручаннями в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України» були обстежені 162 пацієнти (89 чоловіків і 73 жінки) віком (70±10) року, які піддалися постійній кардіостимуляції. Серед показань до імплантації кардіостимуляторів були атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) — 89 (55 %) осіб і синдром слабкості синусового вузла (СССВ) — 32 (20 %) особи з режимом стимуляції DDD/DDDR, постійна форма, брадисистолічний варіант фібриляції передсердь (ФП) — 25 (15 %) осіб з режимом стимуляції VVI/VVIR, дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) — 16 (10 %) осіб з режимом стимуляції CRT-P/D.

У ранньому післяопераційному періоді (3–5 днів) після імплантації залежно від ФК ХСН оцінювали такі параметри стимуляції, як базова частота стимуляції, відсоток стимуляції правого (ПШ) і лівого шлуночків (ЛШ), імпеданс із ПШ і ЛШ електродів, амплітуда ПШ і ЛШ електродів, детектована і стимульована АВ-затримка, сенсинг R-хвилі. Дані параметрів були виміряні за допомогою програматорів до імплантованих пристроїв Medtronic, Vitatron, Sorin, St. Jude Medical.

Пацієнти були розділені на 4 групи — I, II, III і IV ФК ХСН. Для визначення ФК ХСН були використані рекомендації Асоціації кардіологів України (2012) [6].

Одержані результати обробляли після формування бази

даних. Статистичну обробку проводили за допомогою Microsoft Excel (для параметричних даних: M — середнє значення, sd — стандартне відхилення; для непараметричних даних: абсолютні (n, кількість) і відносні (p, %) одиниці). Достовірність відмінностей між групами була визначена шляхом непараметричного U критерію Манна — Уїтні. Очікуваний результат визначався рівнем достовірності $p < 0,05$ і $p < 0,01$.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлені дані параметрів електрокардіостимуляторів у різних режимах стимуляції в ранньому післяопераційному періоді.

Базова частота стимуляції у середньому становила 60 уд/хв у всіх режимах стимуляції.

Відсоток стимуляції ПШ у режимах DDD/DDDR і VVI/VVIR та відсоток стимуляції обох шлуночків у режимі CRT-P/D був

Таблиця 1

Параметри електрокардіостимуляторів у ранньому післяопераційному періоді через 3–5 днів після імплантації у різних режимах стимуляції

Параметри електрокардіостимуляторів	Режим стимуляції	ФК ХСН			
		I	II	III	IV
Кількість пацієнтів (n, %±sP)	—	18 (11±2)	82 (51±4)	54 (33±4)	8 (5±2)
Відсоток стимуляції ПШ (M±sd), %	DDD/DDDR	76±38	82±37	88±26	91±11*
	VVI/VVIR	77±26	77±32	84±21	94±5*
	CRT-P/D	—	93±10	94±6	97±3
Відсоток стимуляції ЛШ (M±sd), %	DDD/DDDR	—	—	—	—
	VVI/VVIR	—	—	—	—
	CRT-P/D	—	93±11	96±5	99±4
Базова частота стимуляції (M±sd), уд/хв	DDD/DDDR	59±8	60±6	60±4	60±10
	VVI/VVIR	58±3	62±6	62±6	63±6
	CRT-P/D	—	58±6	58±14	63±4
Імпеданс із ПШ електрода (M±sd), ohms	DDD/DDDR	464±54	591±160	507±132**	488±56**
	VVI/VVIR	463±99	528±142	494±129	475±68
	CRT-P/D	—	532±53	652±184	557±62
Імпеданс із ЛШ електрода (M±sd), ohms	DDD/DDDR	—	—	—	—
	VVI/VVIR	—	—	—	—
	CRT-P/D	—	494±72	494±57	408±14
Амплітуда ПШ електрода (M±sd), мс	DDD/DDDR	1,9±0,4	2,4±0,5	2,2±0,9	2,75±0,9
	VVI/VVIR	2,1±1,0	2,7±0,8	2,5±0,8	2,8±1,0
	CRT-P/D	—	2,9±1,0	2,8±1,0	3,5±1,0
Амплітуда ЛШ електрода (M±sd), мс	DDD/DDDR	—	—	—	—
	VVI/VVIR	—	—	—	—
	CRT-P/D	—	3,25±0,40	3,5±0,7	3,5±0,6
Детектована АВ-затримка (M±sd), мс	DDD/DDDR	194±58	193±62	168±41	163±15
	VVI/VVIR	—	—	—	—
	CRT-P/D	—	190±14	160±42	165±21
Стимульована АВ-затримка (M±sd), мс	DDD/DDDR	156±54	156±57	135±35	127±12
	VVI/VVIR	—	—	—	—
	CRT-P/D	—	145±7	130±14	120±28
Сенсинг R-хвилі (M±sd), мВ	DDD/DDDR	2,8±0,1	2,6±0,5	2,6±0,3	3,5±1,0
	VVI/VVIR	2,5±0,4	2,6±0,3	2,4±0,5	2,8±0,5
	CRT-P/D	—	2,8±0,6	3,0±0,8	3,2±0,9

Примітка. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ у поточних значеннях між групами.



найменшим у групі I ФК ХСН і найбільшим — у групі IV ФК ХСН.

Імпеданс із ПШ електрода у режимах стимуляції DDD/DDDR і VVI/VVIR та з обох електродів у режимі CRT-P/D був більшим у групах II і III ФК ХСН, і меншим — у групах I і IV ФК ХСН.

Найбільшою амплітуда ПШ електрода у режимах стимуляції DDD/DDDR і VVI/VVIR та обох електродів у режимі CRT-P/D була у групі IV ФК ХСН і найменшою — у групах I і II ФК ХСН.

Детектована і стимульована AV-затримка виявилася найбільшою у групі I ФК ХСН режиму DDD/DDDR і в групі II ФК ХСН режиму CRT-P/D, а найменшою — у групі IV ФК ХСН обох режимів стимуляції.

Сенсинг R-хвилі був найбільшим у групі IV ФК ХСН у всіх режимах стимуляції та найменшим — у групі II режиму CRT-P/D і в групі III ФК ХСН режимів DDD/DDDR і VVI/VVIR стимуляції.

Відповідно до одержаних результатів, ФК ХСН істотно впливає на вибір параметрів ЕКС, що демонструється зростанням відсотка стимуляції й амплітуди електродів обох шлуночків зі збільшенням ФК ХСН. Вони знаходять непряме підтвердження в [1; 2].

Дані про імпеданси з електродів обох шлуночків і детектовану та стимульовану AV-затримку і зв'язок їх із ФК ХСН у літературі відсутні.

Більш високий імпеданс у групах II і III ФК ХСН проти групи I ФК ХСН при малій кількості пацієнтів із IV ФК ХСН, можливо, також визначається тяжкістю ХСН, проте потребує подальшого вивчення.

Зменшення детектованої та стимульованої AV-затримки зі збільшенням ФК ХСН також

слід пов'язувати з її прямою залежністю із тяжкістю ХСН.

Базова частота стимуляції 60 уд/хв асоціюється з її позитивним впливом на ХСН [5].

Висновки

1. Функціональний клас ХСН впливає на вибір параметрів ЕКС, збільшення якого проявляється наростанням відсотка стимуляції, амплітуди електродів обох шлуночків та імпедансу зі зменшенням детектованої і стимульованої AV-затримки.

2. Базова частота стимуляції 60 уд/хв, незалежно від ФК ХСН, пов'язана з її сприятливим впливом на перебіг ХСН.

3. Ретельне медикаментозне лікування ХСН зі зниженням ФК має сприяти поліпшенню параметрів ЕКС.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямі. Уявляється доцільним подальше вивчення в динаміці параметрів ЕКС залежно від ФК ХСН та проведення медикаментозного лікування з поліпшенням ФК ХСН у пацієнтів з постійною ЕКС у різних режимах стимуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ступаков С. И.* Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациента с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий / С. И. Ступаков, О. Н. Кислицина, А. Х. Меликулов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – № 3, т. 4. – С. 218–220.

2. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2677–2687.

3. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281–2329.

4. *Effects of AV-delay optimization on hemodynamic parameters in patients with VDD pacemakers.* / K. A. Krychtiuk, M. Nurnberg, R. Volker [et al.] // *Wien Klin Wochenschr*. – 2014. – May. – Vol. 126 (9/10). – P. 270–277.

5. *Heart rate per se impacts cardiac function in patients with systolic heart failure and pacing: a pilot study.* / D. Logeart, J. P. Gueffet, F. Rouzet [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009, Jan. – Vol. 11 (1). – P. 53–57.

6. *Recommendations on diagnostics and treatment of chronic heart failure* // *Association of Cardiology of Ukraine*. – 2012. – P. 1–52.

REFERENCES

1. Stupakov S.I., Kislitsyna O.N., Melikulov A.H. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation (case). *Bulleten Meditsinskikh internet-konferencyy* 2014; 3 (4): 218–220.

2. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal* 2010; 31: 2677–2687.

3. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; 34: 2281–2329.

4. Krychtiuk KA., Nurnberg M., Volker R. et al. Effects of AV-delay optimization on hemodynamic parameters in patients with VDD pacemakers. *Wien Klin Wochenschr* 2014, May; 126 (9–10): 270–7.

5. Logeart D., Gueffet J.P., Rouzet F. Heart rate per se impacts cardiac function in patients with systolic heart failure and pacing: a pilot study. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; Jan. 11(1): 53–57.

6. Recommendations on diagnostics and treatment of chronic heart failure. *Association of Cardiology of Ukraine* 2012: 1–52.

Надійшла 29.12.2014



М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер,
Д. З. Воробець¹, С. В. Гаврилишин², В. І. Черепанин³

ЧАСТОТА МУТАЦІЙ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО БІЛКА МУКОВІСЦИДОЗУ СЕРЕД ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПАТОСПЕРМІЄЮ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна,

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна,

² ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини МОЗ України», Івано-Франківськ, Україна,

³ Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення, Львів, Україна

УДК 576.312.332+575.224.2]:616.697

М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер, Д. З. Воробець¹, С. В. Гаврылышын², В. И. Черепаньин³

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА МУКОВИСЦИДОЗА СРЕДИ МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина,

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина,

² ГУ «Прикарпатский центр репродукции человека МЗ Украины», Ивано-Франковск, Украина,

³ Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения, Львов, Украина

Мутации гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (*ТРБМ*) определяют как при типичном течении муковисцидоза, так и при других фенотипических проявлениях, связанных с мутациями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders — *CFTR*-RD). К ним, в частности, относят врожденную аплазию семявыносящих протоков. Для молекулярно-генетического исследования мутаций гена *ТРБМ* и выявления среди обследованных мужчин случаев так называемых *CFTR*-related disorders (фенотипов, связанных с мутациям гена *ТРБМ*) сформирована группа в количестве 150 человек.

Выделение и очистку ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили методом высаливания. Для идентификации мутаций гена *ТРБМ* применяли метод рестрикционного анализа продуктов ПЦР соответствующих последовательностей.

В результате комплексного молекулярно-генетического и клинического анализа у 12,8 % человек верифицировано мужское бесплодие, обусловленное мутациями гена *ТРБМ* (генитальная форма муковисцидоза).

Ключевые слова: муковисцидоз, мужское бесплодие, *ТРБМ*, *ТРБМ*-зависимые фенотипы.

UDC 576.312.332+575.224.2]:616.697

М. Ya. Tyrkus, H. V. Makukh, N. V. Helner, D. Z. Vorobets¹, S. V. Gavrylyshyn², V. I. Cherepanyn³

MOLECULAR-GENETIC STUDIES CFTR GENE MUTATIONS AMONG MEN WITH IDIOPATHIC INFERTILITY

Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lviv, Ukraine

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Prycarpatian Center of Human Reproductions, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³ Lviv Regional Centre for Reproductive Health Population, Lviv, Ukraine

Aims. Genetic factors occupy the special place in etiology of male infertility. *CFTR* gene mutations are common cause of obstructive azoospermia.

The purpose of study to set up the frequency of *CFTR* mutations and IVS8 5T allele among idiopathic infertile males from Western Ukraine and to search for undiagnosed cases of CF.

Methods and materials. The *CFTR* mutations testing were performed among 250 azoospermic males without karyotype abnormalities and Y-chromosome AZF microdeletions. DNA from peripheral blood leukocytes was isolated and purified using a modified salting out method. Extracted DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were subsequently digested with the restriction enzyme for identification of *CFTR* gene mutations. The PCR products were subjected to electrophoresis in a 2% agarose or 10% polyacrylamide gels.

Result of research. The frequency of F508del mutation among infertile males (12.96%) higher than the frequency of F508del mutation in general population (1.67%) ($p=0.000014$; $OR=8.79$). The IVS8 5T allele frequency in studied group of infertile males was 20.37% as compared to 5% among fertile males ($p=0.000983$; $OR=4.86$). Fourteen patients were detected to have IVS8-5T with CF causing mutations: seven — F508del, two — G542X and D1152H, and once N1303K, I336K, *CFTR*dele2,3(21kb). The sweat test was performed for all the patients with identified *CFTR* mutation



or clinical data of ejaculate increased viscosity and decreased pH and/or obstructive azoospermia/ aspermia. The diagnosis of CFTR-RD was established among 12.8% infertile males.

Conclusions. The results pointed high incidence of undiagnosed CFTR-RD among infertile men from Western Ukraine and the including the data to CF registry cardinal changes surviving figures.

Key words: cystic fibrosis, male infertility, CFTR, CFTR-related disorders.

Вступ

Маніфестація муковісцидозу (МВ) має багато форм завдяки великій кількості мутацій та найрізноманітнішим порушенням у межах гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (*ТРБМ*). Частота та спектр цих мутацій варіюють залежно від географічного положення й етнічного складу вибірки [1]. Мутації гена *ТРБМ* виявляють як при класичному МВ, так і при інших фенотипових проявах, пов'язаних із мутаціями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders — *CFTR-RD*). До цієї групи фенотипів належить вроджена аплазія сім'яносних проток — ВАСП.

Відповідно до фенотипових проявів, існують мутації, характерні для класичного МВ (*CFTR*-causing), або так звані тяжкі мутації, та мутації, які асоційовані з іншими фенотиповими проявами МВ (*CFTR*-related disorders — *CFTR-RD*) — м'які мутації. Пацієнти з класичною формою МВ мають тяжкі мутації у кожній копії гена *ТРБМ* (*CFTR/CFTR*), тимчасом як пацієнти з ВАСП без будь-яких інших ознак класичного МВ мають тяжку мутацію в одній копії гена *ТРБМ* і м'яку — в іншій (*CFTR/CFTR-RD*) або м'які мутації в обох копіях (*CFTR-RD/CFTR-RD*) [2].

Дослідження варіантів ДНК у некодуючій ділянці гена *ТРБМ*, проведені у неплідних чоловіків із ВАСП, засвідчили значне зростання частоти 5Т алеля поліморфного локусу IVS8polyT серед обстежуваної групи чоловіків, що може впливати на прояви фенотипу. Оскільки 5Т/5Т гомозиготи не виявляють клінічних ознак, характерних для класичної форми МВ, то можна припустити, що 5Т є не повністю пенетрантною мутацією. З функціональної точки

зору, присутність алеля 5Т еквівалентно *CFTR-RD* мутації МВ. Більше того, комбінація 5Т алеля в одній копії гена з *ТРБМ*-мутацією в іншій копії є найпоширенішою причиною ВАСП [3].

За рекомендаціями E. Dequeker et al. [4], діагностичними критеріями для генетичного скринінгу мутацій гена МВ серед неплідних чоловіків є: азооспермія, знижений об'єм сім'яної плазми (<2,0 мл), рН<7,2, відсутність або низька концентрація фруктози й α 1–4 глюкозидази з природженим дво- або одностороннім порушенням прохідності сім'яносних проток, природженою відсутністю сім'яносних проток, нормальними показниками фолікулостимулювального гормону (*FSH*), лютенізуючого гормону (*LH*) та рівнем тестостерону.

Мета даної роботи — визначити частоту генітальної форми МВ серед чоловіків з ідіопатичною неплідністю Західного регіону України.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 250 чоловіків, які звернулися до Львівського міжобласного медико-генетичного центру з діагнозом «чоловіча неплідність» та порушенням процесів сперматогенезу нез'ясованого генезу. Порушення процесів сперматогенезу в обстежуваній групі чоловіків характеризувалися як аспермія, азооспермія, олігоспермія, олігозооспермія, олігоастенотератозооспермія. Вибірково спостерігалися зменшення об'єму еякуляту, збільшення його в'язкості та зниження рН, поява дегенеративних форм, порушення рухливості та непрохідності сім'яносних проток. У дану вибірку не входили особи з аномаліями каріо-

типу та мікроделеціями AZF регіону Y-хромосоми.

Виділення та очищення ДНК проводили методом висолювання [5]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* здійснювали, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6], яку проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик». Для ідентифікації мутацій гена *ТРБМ* застосовували метод делеційного, гетеродуплексного та рестрикційного аналізу продуктів ПЛР. Для детекції алелів у триалельній поліморфній послідовності IVS8polyT — 5Т, 7Т, 9Т використовували алель-специфічну ПЛР [7].

Електрофорез продуктів ПЛР проводили у 2 % агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202Т» та у 10 % поліакриламідному гелі в камері для вертикального електрофорезу «HELICON». Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою виявлення фенотипів, пов'язаних з мутаціями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders), проведено молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена *ТРБМ* у 250 чоловіків із клінічними ознаками, характерними для цієї нозології: аспермія, азооспермія, дво- або одностороннє порушення прохідності сім'яносних проток або їх відсутність, знижений



об'єм сім'яної плазми, патологічна в'язкість еякуляту, знижений рН, підвищений рівень електролітів хлору в поті.

Нами сформовано панель 29 мутацій гена *TRBM* для генетичного тестування чоловіків із підозрою на генітальну форму МВ: F508del, I507del, CFTRdele2,3(21kb), 2184insA, 2143delT, G542X, N1303K, W1282X, G551D, R553X, 1717-1G>A, 3849+10kbC>T, 621+1G>T, 1898-1G>A, R117H, D1152H, R347P, R347H, R347L, R347C, R334W, I336K, R560T, G551S, Q552X, Y122X, D1270N, S549I, S549N та 5T/7T/9T алелів поліморфного локусу IVS8polyT [4; 8].

У зв'язку з патономочністю потової проби для верифікації діагнозу МВ проведено вимірювання концентрації іонів хлору у поті за підозри на атипову генітальну форму МВ у чоловіків з ідіопатичною неплідністю (n=40). У 62,50 % випадків рівень хлоридів був у межах від 12,60 до 40,00 мекв/л (нормальний), у 30,00 % — від 40 до 60 мекв/л (сумнівний), понад 60 мекв/л — у 7,50 % (підвищений).

У групі осіб високого ризику генітальної форми МВ, вичлененій на підставі клінічних особливостей та базуючись на даних показників потової проби, частота носійства мутацій гена *TRBM* і алеля 5T суттєво зростала. Зокрема, частота носійства мажорної мутації F508del становила 12,96 % порівняно з контрольною групою, де частота носійства цієї мутації становила 1,66 % (p=0,000014), що підвищує ризик неплідності більше ніж у 8 разів (ВШ=8,05; 95 % ДІ: 2,92–22,13). Носійство алеля 5T поліморфного локусу IVS8polyT дорівнювало 20,37 % порівняно з групою фертильних чоловіків, де частота становить 5,00 % (p=0,000983) і підвищує ризик неплідності більше ніж у 4 рази (ВШ=4,86; 95 % ДІ: 1,76–13,40).

Як було зазначено вище, комбінація алеля 5T в одній

копії гена з *TRBM*-мутацією в іншій копії є найпоширенішою причиною *TRBM*-залежного фенотипу — ВАСП (генітальної форми МВ) [4]. У досліджуваній групі виявлено 14 таких випадків: у 7 осіб мутація F508del була поєднана з 5T алелем поліморфного локусу IVS8polyT, у двох осіб мутація G542X поєднана з 5T алелем та по одному випадку поєднання з 5T алелем мутацій N1303K, I336 і CFTRdele2,3(21kb). Слід зазначити, що ми часто виявляємо мутації F508del, G542X, N1303K у пацієнтів із МВ, проте мутація D1152H є алелем, який характерний для *TRBM*-залежних фенотипів, і вперше виявлена у двох осіб серед жителів Західного регіону України (табл. 1).

Виявлені у дослідженій групі неплідних чоловіків генотипи F508del/5T, G542X/5T, N1303K/5T, D1152H/5T, I336K/5T і CFTRdele2,3(21kb)/5T є такими, що можуть викликати розвиток *TRBM*-залежних фенотипових проявів, до яких належить вроджена аплазія сім'яносних проток. Ці випадки можна верифікувати як чоло-

вічу неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* (генітальна форма МВ) уже на основі молекулярно-генетичного аналізу, а клінічні дані узгоджуються із *TRBM*-залежним фенотипом ВАСП.

Виявлення лише однієї мутації або лише алеля 5T не може бути трактоване однозначно, зважаючи на велику кількість мутацій гена *TRBM* та на високу частоту гетерозиготного носійства у загальній популяції. Тому допоміжним є аналіз фенотипу щодо типу порушень з боку репродуктивної системи. Серед осіб з ідентифікованою мутацією F508del в одному алелі: у п'ятих пацієнтів діагностовано аспермію, непрохідність сім'яносних проток і підвищений рівень хлоридів у поті (65,18–68,9 мекв/л); у чотирьох осіб — аспермію та непрохідність сім'яносних проток; у трьох пацієнтів — азооспермію та знижений об'єм сім'яної плазми, збільшену в'язкість та знижений рН еякуляту. Серед осіб з ідентифікованим лише алелем 5T: у чотирьох осіб спостерігали аспермію/азооспермію та

Таблиця 1

Верифіковані випадки *TRBM*-залежної ізольованої неплідності у чоловіків

Генотип	n	Фенотип (репродуктивна система)
F508del/5T	7	Аспермія/азооспермія, непрохідність сім'яносних протоків, знижений об'єм, знижений рН та збільшена в'язкість еякуляту, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
G542X/5T	2	
D1152H/5T	2	
N1303K/5T	1	
I336K/5T	1	
CFTRdele2,3(21kb)/5T	1	
F508del/X	7	Аспермія/азооспермія; непрохідність сім'яносних протоків, збільшена в'язкість і знижений рН еякуляту
F508del/X	5	Аспермія/азооспермія, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
X/5T	5	Аспермія/азооспермія, знижений об'єм і збільшена в'язкість еякуляту, знижений рН, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
X/X	1	Аспермія, непрохідність сім'яносних проток, підвищений рівень хлоридів (Cl=90 мекв/л)

Примітка. X – невідома мутація або її відсутність.



непрохідність сім'яносних проток, у одного пацієнта — азооспермія та підвищений рівень хлоридів у поті (69,38 мекв/л). Ці випадки при сукупності даних генетичного аналізу та клінічної характеристики можна верифікувати як неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* (генітальна форма МВ).

В одного пацієнта з аспермією триразове проведення потової проби показало підвищений (90,1 мекв/л) рівень іонів хлору за відсутності вищенаведених мутацій гена *TRBM* і порушень з боку травної або дихальної системи. Порушення прохідності сім'яносних проток і достовірно підвищений рівень електролітів у поті дозволили верифікувати у цього пацієнта генітальну форму МВ.

У решти осіб з детектованою мутацією F508del або алелем 5T в одній копії діагностували аспермію або азооспермію нез'ясованого генезу. Ці випадки потребують поглибленого клінічного дослідження та секвенування усєї послідовності гена *TRBM*. Хоча ми не виключаємо наявності у цих пацієнтів неплідності, пов'язаної з наявністю специфічних алелів гена *CFTR*, оскільки, згідно з даними літератури, у половини чоловіків з ВАСП виявляють одну мутацію гена *TRBM* або ж не ідентифікують жодної мутації [9].

Отже, у результаті сукупного молекулярно-генетичного та клінічного аналізу у 32 із 250 осіб верифіковано чоловічу неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* — генітальну форму МВ, що становить 12,8 %.

Оскільки МВ передається автосомно-рецесивним шляхом, то обоє в подружній парі можуть бути носіями мутацій гена *TRBM*. Метод ІКСІ може забезпечити можливість мати дітей чоловікам з ВАСП. Проте при цьому підвищується ризик народження не тільки хлопчиків із ВАСП, але і дітей, хво-

рих на класичний МВ [7]. Тому всім пацієнтам, залученим у програму лікування безплідності методом ЕКО/ІКСІ, і чоловікам, що мають різні відхилення у спермограмі, необхідно проводити генетичний скринінг. Якщо при проведенні такого обстеження з'ясується, що чоловік є носієм однієї з мутацій муковісцидозу, то дружина також повинна пройти генетичне тестування, оскільки існує велика ймовірність народження хворої дитини.

Виходячи з результатів досліджень, діагностичними критеріями для генетичного скринінгу мутацій гена *TRBM* серед неплідних чоловіків є: азооспермія/аспермія, знижений об'єм сім'яної плазми (<2,0 мл), рН <7,2, збільшена в'язкість еякуляту, природжене дво- або одностороннє порушення прохідності сім'яносних проток або їх відсутність, а також чоловіки, які планують застосувати допоміжні репродуктивні технології.

Висновки

1. У результаті сукупного молекулярно-генетичного та клінічного аналізу у 12,8 % неплідних чоловіків верифіковано *TRBM*-зумовлений фенотип, а саме ізольовану генітальну форму МВ, що свідчить про вагомий внесок мутацій гена *TRBM* в етіології чоловічої неплідності.

2. Частота носійства мажорної мутації F508del у групі осіб високого ризику генітальної форми МВ становила 12,96 % порівняно з групою здорових індивідів західноукраїнської популяції, де частота носійства мутації F508del дорівнювала 1,66 %.

3. Носійство алеля 5T поліморфного локусу IVS8polyT сягало 20,66 % чоловіків з патоспермією порівняно з групою фертильних чоловіків, де частота становить 5,00 %.

4. Рекомендовано проводити дослідження мутацій гена *TRBM* при ідіопатичній неплід-

ності у чоловіків, особливо при клінічно встановленій вродженій патології сім'яносних проток, підвищеному рівні іонів хлору у поті, зниженому об'ємі сім'яної плазми, патологічній в'язкості еякуляту, зниженому рН.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations — correlation with incidence data and application to screening* / J. L. Bobadilla, J. M. Macek, J. P. Fine [et al.] // *Human Mutation*. — 2002. — Vol. 19. — P. 575–606.
2. *CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens* / R. Radpour, I. Salahshourifar, H. Gourabi [et al.] // *Iranian Journal of Fertility and Sterility*. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P. 1–10.
3. *Comprehensive and Rapid Genotyping of Mutations and Haplotypes in Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens and Other Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders* / C. Bareil, C. Guittard, J. P. Altieri [et al.] // *Journal of Molecular Diagnostics*. — 2007. — Vol. 9. — P. 582–588.
4. *Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders — updated European recommendations* / E. Dequeker, M. Stuhmann, M. A. Morris [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. — 2009. — Vol. 17. — P. 51–65.
5. *Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006. 01) Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові* / Макух Г. В., Заставна Д. В., Тиркус М. Я. [та ін.]; заявник та патентовласник ДУ «Інститут спадкової патології АМН України». — № u200801896; заявл. 14.02.2008; опубл. 25.04.2008, Бюл. № 8.
6. *Mc. Pherson M. J. PCR a Practical Approach*. Oxford University press / M. J. Mc. Pherson, P. Quirke, G. R. Taylor. — N. Y. : Oxford University press, 1993. — 253 p.
7. *Rapid Characterization of the Variable Length Polythymidine Tract in the Cystic Fibrosis (CFTR) Gene: Association of the 5T Allele With Selected CFTR Mutations and Its Incidence in Atypical Sinopulmonary Disease* / K. J. Friedmann, R. A. Heim, M. R. Knowles, L. M. Silverman // *Human Mutation*. — 1997. — Vol. 10. — P. 108–115.
8. *A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing* / H. Makukh, M. Tyrkus, L. Bober [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2010. — Vol. 9, N 5. — P. 371–375.



9. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2008. – Vol. 7. – P. 179–196.

REFERENCES

1. Bobadilla J. L., Macek M., Fine J.P., Farrell P.M. et al. Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations — correlation with incidence data and application to screening. *Human Mutation* 2002; 19: 575-606

2. Radpour R., Salahshourifar I., Gourabi H. et al. CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens. *Iranian Journal of Fertility and Sterility* 2007; 1 (1): 1-10.

3. Bareil C., Guittard C., Altieri J.P. et al. Comprehensive and Rapid Genotyping of Mutations and Haplotypes in Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens and Other Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Reg-

ulator-Related Disorders. *Journal of Molecular Diagnostics* 2007; 9: 582-588.

4. Dequeker E., Stuhmann M., Morris M., Casals T., Castellani C., Claustres M., Cuppens H., Georges M., Ferrec C., Macek M., Pignatti P., Scheffer H., Schwartz M., Witt M., Schwarz M., Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders — updated European recommendations. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 51-65.

5. Makukh G.V., Zastavna D.V., Tyrkus M.Ya., Tretyak B.I., Chorna L.B. Sposib vydilennya DNK z leykotsytiv peryferiynoi krovi. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01). Zayavnik DU "Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences". N u200801896. Zayavl. 14.02.2008. Opubl. 25.04.2008, Byul. N 8.

6. Mc. Pherson M.J., Quirke P., Taylor G.R. PCR a Practical Approach.

Oxford University press. New York: Oxford University press. 1993; 253: p. 22.

7. Friedman K.J., Heim R.A., Knowles M.R., Silverman L.M. Rapid Characterization of the Variable Length Polythymidine Tract in the Cystic Fibrosis (CFTR) Gene: Association of the 5T Allele With Selected CFTR Mutations and Its Incidence in Atypical Sinopulmonary Disease. *Human Mutation*. 1997; 10: 108-115.

8. Makukh H., Krenkova P., Tyrkus M., Bober L., Hancarova M., Hnateyko O., Macek M. A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010; 9 (5): 371-375.

9. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-196.

Надійшла 27.01.2015

УДК 618.145-007.61-097-074:576.3

С. А. Фетеску

РОЛЬ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН У РЕГУЛЯЦІЇ ТКАНИННОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-007.61-097-074:576.3

С. А. Фетеску

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКИ В РЕГУЛЯЦИИ ТКАНЕВОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Целью исследования было определение особенностей иммунологического профиля женщин, больных доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ). Показано, что иммунологический статус пациенток с ГПЭ характеризуется повышением содержания естественных киллеров (CD16+/CD56+) до (13,2±0,6) % у пациенток II группы, до (11,9±0,6) % в III группе и до (11,3±0,8) % в контроле. Определена корреляция степени выраженности морфологических изменений и уровней CD16+/CD56+ ($r=0,71$; $p<0,01$). Доказано, что дендритные клетки в эндометрии больных атипичной гиперплазией женщин демонстрируют достоверно высокий уровень экспрессии — до 2–3 баллов. Обсуждаются перспективы дальнейших исследований функционального состояния дендритных клеток в качестве критерия дифференциального диагноза и прогнозирования течения ГПЭ.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, иммунитет, дендритные клетки, диагностика.

UDC 618.145-007.61-097-074:576.3

S. A. Fetesku

THE ROLE OF DENDRITIC CELLS IN THE REGULATION OF TISSUE PROLIFERATIVE POTENTIAL IN HYPERPLASTIC ENDOMETRIUM

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of the study was to determine the characteristics of the immunological profile of women with benign endometrial hyperplasia (EH).

Methods and materials. The research was conducted at the Regional Hospital (Odesa). The total number of surveyed was 180 women of reproductive age. All patients were performed a comprehensive survey, which included clinical and paraclinical methods, according to the order of Ministry of Health



of Ukraine N 620 from 29.12.2003 and N 676 from 31.12.2004. "On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care". Additionally the expression of activation markers CD16+/CD56+, CD1a, CD85k and CD123 on the surface of lymphocytes was studied by flow cytometry using the device "FACScan" company "Becton Dickinson".

Determination of CD receptors in endometrial biopsy was performed by immunohistochemical method using monoclonal antibodies LIR, Dardilly (France) to CD56 (+), CD83 (+), CD1a (+).

Patients with simple EH without atypia had increased number of glands and change their shape, a slight change in the ratio of stromal and glandular components (0.55 ± 0.09) in the absence of cytological atypia. Integrated (adenomatous) EH differed with more pronounced proliferation and close location glands, which acquired architectonics complex and characterized by papillary growths and more pronounced increased ratio of glandular and stromal components (0.68 ± 0.08).

Atypical EH cytological atypia was characterised by the lack of polarity, increasing the nuclei and change their shape, increasing glandular-stromal ratio to (0.92 ± 0.09). In 38 (76.0 %) patients from III group there was diagnosed atypical hyperplasia (adenomatosis with atypia), in which the number of irregularly shaped glands enlarged, they are tight, epithelial lining glands little rough inner contour.

Dendritic cells (DCs) are specialized antigen presenting cells that are highly involved in the stimulation and modulation of the immune response within mucosal surfaces, including the female reproductive tract.

It is shown that the immunological status of patients suffering from endometrial hyperplasia with a higher content of natural killer cells (CD16+/CD56+) to (13.2 ± 0.6) % in the patients of group II, to (11.9 ± 0.6)% in group III and to (11.3 ± 0.8)% in control. There was determined the correlation degree of morphological changes and levels of CD16+/CD56+ ($r = +0.71$; $p < 0,01$).

It is proved that the dendritic cells in the endometrium of patients with atypical hyperplasia women show significantly higher level of expression — 2–3 scores.

There are studied the prospects for further research study of the functional state of dendritic cells as a criterion for differential diagnosis and prognosis of the proliferative potential in hyperplastic endometrium.

Key words: endometrial hyperplasia, immunity, dendritic cells, diagnostics.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) трапляються у 50–70 % жінок. Для цієї патології характерні рецидивний перебіг та труднощі терапії [1–3]. Наслідками ГПЕ є стійкі порушення менструальної та репродуктивної функцій, що робить проблему оптимізації діагностики і прогнозування перебігу ГПЕ особливо актуальною [1; 2].

Сьогодні ГПЕ розглядаються як біологічний процес, який стосується усіх ланок нейрогуморальної регуляції, включаючи генетичні та імунологічні [4–7]. Патологічними основами їх розвитку можуть бути ановуляція і дефіцит прогестерону, порушення процесів проліферації, пригнічення процесів апоптозу і зміна рецепторного фенотипу ендометрія. Проте досі залишалася недостатньо вивченою роль дендритних клітин (ДК) у регуляції тканинного проліферативного потенціалу при ГПЕ.

Метою дослідження було визначення функціональної активності дендритних клітин жінок і вмісту основних популяцій клітин імунної системи у хворих на доброякісні гіпер-

пластичні процеси ендометрія.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на базі Обласної клінічної лікарні (Одеса). Загальна чисельність обстежених становила 180 жінок репродуктивного віку, з яких було сформовано 4 групи спостереження:

— контрольна група — 30 практично здорових жінок;

— I група — 50 жінок, хворих на просту гіперплазію ендометрія (ГЕ);

— II група — 50 жінок, хворих на комплексну ГЕ;

— III група — 50 жінок, хворих на просту — 12 (24,0 %) випадків — або комплексну — 38 (76,0 %) випадків — атипову ГЕ.

При розподілі пацієнток за групами використовували гістологічну верифікацію згідно з Ліонським переглядом класифікації ВООЗ (2003).

Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження, що включало клінічні та параклінічні методи дослідження, згідно з наказом МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. та

№ 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [8; 9].

Ультрасонографію здійснювали у I та II фази менструального циклу за допомогою сканерів Aloka-SSD 550, Aloka SSD-1700 (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5–7,0 МГц) з функцією кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії.

Дослідження імунологічного профілю проведено з визначенням субпопуляцій імунокомпетентних клітин і функціонального стану гуморальної та клітинної ланки імунітету.

Експресію активаційних маркерів CD16+/CD56+, CD1a(+), CD85(+) та CD123(+), які, за даними літератури, є спорідненими з ДК [6], на поверхні лімфоцитів вивчали методом проточної цитофлуориметрії за допомогою приладу "FACScan" фірми "Becton Dickinson" і набору прямих моноклональних антитіл та ізотипічних контролів цієї ж фірми.

Визначення експресії CD-рецепторів у біоптатах ендометрія



метрія проведено імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл LIR, Dardilly (Франція) до CD56(+), CD83(+), CD1a(+), які є маркерами відповідно зрілих і незрілих ДК.

При оцінці ступеня експресії використовували трибальну рангову шкалу за такою схемою: 0 балів — відсутність експресії, 1 бал — слабка експресія, 2 бали — помірна експресія, 3 бали — виражена експресія.

Біологічний матеріал для досліджень одержували шляхом виконання біопсії слизової оболонки тіла матки пацієнток за 2–3 дні до передбачуваного терміну менструації кюреткою типу Пайпель або фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу.

Вираженість морфологічних змін в ендометрії оцінювали за залозисто-стромальним коефіцієнтом.

Статистична обробка одержаних результатів проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При порівнянні даних, які не відповідали нормальному розподілу, використовували непараметричні критерії Манна — Уїтні і Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Основними проявами ГПЕ були менометрорагії, які спостерігалися у 42 (84,0 %) жінок I групи, у 38 (76,0 %) II групи та у 43 (86,0 %) III групи. При цьому гіперполіменорея й альгоменорея зафіксовані відповідно у 14,0, 22,0 і 16,0 % пацієнток I, II та III груп. Статистично значущі відмінності між пацієнтками I та II груп були відсутні ($p > 0,05$).

На тлі зазначеної симптоматики частими були скарги на загальну слабкість, запаморочення, вторинну анемію. Крім того, у 6,0 % обстежених жінок

в анамнезі були вказівки на часті інфекційні захворювання, що можна розглядати як додатковий чинник щодо компрометації стану імунної відповіді. Запальні захворювання геніталій в анамнезі відзначалися у 36,0 %, оперативні втручання на органах репродуктивної системи — у 8,0 %. Частим явищем були доброякісні захворювання молочних залоз, які відзначалися у 22,0 % обстежених жінок з ГПЕ.

При УЗД-моніторингу структура гіперплазованого ендометрія найчастіше була гомогенною (109 випадків, або 72,7 %), рідше — з ехонегативними вклученнями (35 випадків, або 23,3 %).

Дендритні клітини відіграють чільну роль в ініціації та модуляції імунної відповіді на рівні всіх органів і систем організму. Відповідно до програми дослідження, нами проведена оцінка функціонального стану антигенпрезентуючих клітин ендометрія. Виходячи з того, що як плазмодні, так і мієлоїдні ДК впливають на процеси клітинної проліферації та диференціації тканин, нами досліджувалися маркери обох ліній ДК. При цьому ми зважали на те, що плазмодні ДК переважно залучені у процеси розпізнавання вірусів і продукції інтерферону 1-го типу. Натомість, мієлоїдні ДК відповідають безпосередньо за презентацію антигену й ініціацію Т-клітинної відповіді.

При аналізі показників клітинного імунітету встановлено, що для хворих на ГПЕ було притаманне підвищення вмісту природних кілерів (CD16+/CD56+) до (13,2±0,6) % у пацієнток II групи та до (11,3±0,8) % — I групи, а у контролі даний показник не перевищував (9,4±0,4) % ($p < 0,05$). Натомість у хворих III групи даний показник становив (11,9±0,6) %. Таким чином, звертає на себе увагу чітка кореляція ступеня вираженості морфологічних змін та рівнів CD16+/CD56+ ($r = 0,71$; $p < 0,01$).

Для пацієнток із ГПЕ була характерною зміна кількості Т-супресорів і цитотоксичних клітин: (0,8±0,05) % у I групі, (0,90±0,08) % — у II групі, (0,70±0,06) % — у III групі та (1,3±0,1) % — у контролі ($p < 0,05$). Водночас спостерігалось збіднення популяції CD1a(+) та зростання популяції клітин CD85(+) і CD123(+), відповідно до (0,60±0,03), (9,20±0,90) % й (4,4±0,5) % — у I групі, (0,70±0,05), (9,12±0,80) й (4,3±0,4) % — у II групі та до (9,18±0,70) й (4,5±0,3) % — у III групі. У контролі кількість CD1a(+) клітин дорівнювала (1,20±0,05) % ($p < 0,05$), CD85(+) — 7,1±0,4) %, CD123(+) — (3,9±0,4) % ($p > 0,05$).

Ці спостереження узгоджуються з даними про те, що ДК контролюють розпізнавання та захоплення антигенів у периферійних тканинах (незрілі ДК) або презентують антигени Т-клітинам (зрілі ДК) разом з молекулами головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex, МНС) [10]. Крім того, ДК регулюють розвиток і забезпечують периферійну толерантність шляхом захоплення аутоантигенів.

Лейкоцитарний пул матки відіграє ключову роль у підтриманні нормального стерильного стану внутрішньоматкового середовища протягом усього менструального циклу. Антигенпрезентуючі клітини, до яких належать ДК, забезпечують координацію імунної відповіді через прямі та непрямі впливи на інші типи лейкоцитів, включаючи Т- та В-лімфоцити, природні кілери та макрофаги.

Встановлено, що дендритні клітини CD56(+) та CD83(+) демонстрували високий (2–3 бали) рівень експресії (табл. 1). Відмінності з контролем були достовірними у II та III групах ($p < 0,05$).

При простій гіперплазії зміни експресії маркерів ДК були помірними й мало відрізнялися від контрольних значень, але достовірно відрізнялися



**Експресія маркерів антигенпрезентуючих клітин
у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія**

Показник		I група	II група	III група	Контроль
Незрілі мієлоїдні ДК (CD1a(+))	Me	1,0 (1,0; 1,0)	2,0(1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)
	min	1,0	1,0	1,0	0
	max	2,0	3,0	3,0	1,0
Плазмодні ДК (CD56(+))	Me	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 1,0)
	min	1,0	1,0	1,0	0
	max	2,0	3,0	3,0	2,0
Зрілі мієлоїдні ДК (CD83(+))	Me	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 1,0)
	min	1,0	1,0	1,0	0
	max	2,0	3,0	3,0	1,0

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

від показників, одержаних у II та III групах.

Подальший аналіз показав, що вираженість морфологічних змін в ендометрії корелює як з рівнем CD16+/CD56+ ($r=0,71$; $p < 0,01$), так і з експресією ДК (CD1a(+), CD56(+)) та CD83(+) — відповідно $r=+0,68$; $r=+0,59$; $r=+0,65$.

Для простої GE без атипії було характерне збільшення кількості залоз і зміна їх форми, незначна зміна співвідношення стромального і залозистого компонентів ($0,55 \pm 0,09$) за відсутності цитологічної атипії. Комплексна (аденоматозна) GE відрізнялася більш вираженою проліферацією і тісним розташуванням залоз, які набувають складної архітектоники та характеризуються папілярними розростаннями, а також більш вираженим збільшенням співвідношення залозистого і стромального компонентів ($0,68 \pm 0,08$). Атипова GE відрізнялася наявністю цитологічної атипії, яка полягає у відсутності полярності, збільшенні ядер і зміні їх форми, підвищенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення до $0,92 \pm 0,09$, визначенні нерегулярних комплексів хроматину.

У 38 (76,0 %) пацієнток III групи була діагностована складна атипова гіперплазія (аденоматоз з атипією), при якій кількість неправильної форми залоз збільшена, вони щільно розташовуються, епітеліальна

вистілка залоз мала нерівний внутрішній контур.

У нашому дослідженні максимальна вираженість патоморфологічних змін в ендометрії спостерігалася у жінок з найбільш вираженими зрушеннями у функціональному стані ДК і цитотоксичних клітин. Це свідчить про необхідність оцінки стану клітинного імунітету при визначенні прогнозу ГПЕ.

Висновки

Дендритні клітини в ендометрії хворих на атипову гіперплазію жінок демонстрували достовірно високий рівень експресії — до 2–3 балів

Визначена кореляція ступеня вираженості морфологічних змін в ендометрії та рівнів природних кілерів CD16+/CD56+ ($r=+0,71$; $p < 0,01$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия. Дифференцированный подход к лечению / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Гинекология. — 2012. — № 1. — С. 20–23.
2. Гиперплазия эндометрия: атипия и ангиогенез / В. А. Бурлев, С. Э. Саркисов, Н. И. Ильцова, А. В. Бурлев // Проблемы репродукции. — 2007. — № 5. — С. 21–27.
3. Некоторые характеристики рецептивности и реактивных свойств эндометрия у пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия / Е. Н. Носенко, Ю. А. Малова, И. Ю. Гошкодеря [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2008. — Т. 9, № 2. — С. 179–183.

4. Дубинина В. Г. Иммуно-эндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 215–220.

5. Метельская М. А. Сравнительная иммуноморфологическая характеристика гиперпластических процессов эндометрия и аденокарцином / М. А. Метельская, Ю. И. Рогов // Медицинские новости. — 2012. — № 9 (216). — С. 40–44.

6. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? / G. Acmaz, H. Aksoy, D. Unal [et al.] // Asian Pacific journal of cancer prevention. — 2014. — Vol. 15, N 4. — P. 1689–1692.

7. Куценко И. И. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии простых гиперпластических процессов эндометрия с использованием иммунокоррекции / И. И. Куценко, Ю. С. Сафронова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 5. — С. 89–92.

8. Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 620 від 29.12.2003. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6201>.

9. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=15187>.

10. Mutter G. L. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. L. Mutter, R. J. Zaino, J. P. A. Baak [et al.] // In-



ternational Journal of Gynecological Pathology. – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 103–114.

REFERENCES

1. Sheshukova N.A., Makarov I.O. Hyperplastic processes of endometrium. *Ginecologiya* 2012; 1: 20-23.

2. Burlev V.A., Sarkisov S.E., Il'iasova N.A., Burlev A.V. Hyperplasia of eutopic endometrium: atypia and angiogenesis. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2007; 5: 21-27.

3. Nosenko E.N., Malov Yu., Goshkoderya I.Yu. Some characteristics of receptivity and reactive properties of the endometrium in patients with simple neoplasmic endometrial hyperplasia. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny* 2008; 9 (2): 179-183.

4. Dubinina V.G., Rybin A.I. Immune-endocrine relationships among women of reproductive age with different kinds of transformation of the endometrium. *Bukovynskyy medychnyy visnyk* 2002; 6 (3): 215-220

5. Metelskaya M.A., Rogov Yu.I. Comparative immunomorphological characteristics of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Meditsynskiye novosti* 2012; 9 (216): 40-44.

6. Acmaz G., Aksoy H., Unal D., Ozyurt S., Cingillioglu B., Aksoy U., Muderris I. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(4):1689-92

7. Kutsenko I.I., Safronova Yu.S. Clinical and immunological efficacy of com-

bined therapy of simple endometrial hyperplasia with immunomodulation. *Kubanskiy nauchnyy meditsynskiy vestnik* 2011; 5: 89-92.

8. Mandate on 29.12.2003 N 620 "About organization of in-patient obstetrical and gynecological care in Ukraine" [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6201>.

9. Mandate of the Ministry of Health on 31.12.2004 N 676 "On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care" [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=15187>.

10. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P., Bentley R.C., Robboy S.J. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol. Pathol.* 2007; 26(2): 103-114.

Надійшла 9.12.2014

УДК 616.314-77-06:616.316-008.8-07

В. Г. Штурминский

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВЫХ ПЛАСТМАСС, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ СОПОЛИМЕРА ПОЛИПРОПИЛЕНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.314-77-06:616.316-008.8-07

В. Г. Штурминский

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВЫХ ПЛАСТМАСС, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ СОПОЛИМЕРА ПОЛИПРОПИЛЕНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель работы — улучшение качества протезирования больных с частичным отсутствием зубов (менее 6 зубов на челюсти) при помощи пластиночных протезов, изготовленных с применением безаллергенной пластмассы — сополимера полипропилена. Клиническому исследованию подлежали конструкции зубных пластиночных протезов из сополимера полипропилена "Tirple R 359", который имеет ряд преимуществ перед другими аналогами. Для улучшения ряда качеств сополимера "Tirple R 359" после полимеризации и подгонки протеза обрабатывали в плазме тлеющего разряда.

Результаты проведенных клинических исследований протезов убедительно доказывают, что эти материалы лишены основных недостатков акриловых базисных материалов, а именно: обладают высокой степенью химической безопасности, повышенными прочностными характеристиками; отличаются низкой усадкой, что обеспечивает высокую точность протезов и высокую гигиеничность.

Низкий процент осложнений в виде протезных стоматитов клинически характеризуется отсутствием изменений на слизистой оболочке протезного поля при обследовании как в непосредственные сроки (через 1 сут., 7 дней и 1 мес.), так и в отдаленные — 1 год.

Ключевые слова: сополимер полипропилена, съемные зубные протезы, протезный стоматит, базисный материал.



CLINICAL EVALUATION OF REMOVABLE PLATE DENTURES APPLICATION WITH INTOLERANCE OF ACRYLIC PLASTIC MADE OF POLYPROPYLENE COPOLYMER*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Purpose: improving the quality of prosthetic patients with partial absence of teeth (more than 6 teeth in the jaw) using plate denture made with using allergen-free plastic-polypropylene copolymer.

Methods. Clinical studies were subject to the design of denture copolymer polypropylene "Tiplene R 359", which has a number of advantages over other counterparts. To improve the quality range of copolymer "Tiplene R 359" after polymerization and fitting prosthesis treated in glow discharge plasma.

Results. The minimum values of the shrinkage of the developed materials ensure high precision of the made prostheses that, in turn, it makes it possible to avoid significant trimmings and corrections of prostheses. The results of the investigations conducted by us testify about very low water absorption of polypropylene materials in comparison with the acrylic plastics. Being located in the cavity of mouth, polypropylenes, especially copolymer "Tiplene R 359", will be less subjected down the action of moist medium, which is expressed before the penetration into the depths of the material of moisture with the located before it microorganisms and different chemical compounds. Furthermore, it is known that with the absorption as far as 1.5–2% of water the strength of material decreases. Consequently, minimum water absorption of the created materials profitably distinguishes them based on the widely used basic acrylic plastics.

Conclusions. The low rate of complications in the form of prosthetic stomatitis clinically characterized by the absence of changes in the mucosa of the prosthetic area at the survey at the immediate terms (within 1 day, 7 days and 1 month) and during the long-term period — 1 year.

Key words: polypropylene copolymer, dentures, prosthetic stomatitis, base material.

Вступление

Ухудшение экологической обстановки в мире, высокая техногенность и ускоренный темп жизни, постоянное использование химических добавок в пищу и с водой приводят к значительной аллергизации организма уже в молодом возрасте [1]. В возрасте, когда чаще всего применяют пластиночные съемные протезы, организм человека уже сенсibilизирован к большинству известных раздражителей, среди которых не последнее место занимают компоненты акриловых базисных пластмасс [2].

Проблема протезных стоматитов аллергической этиологии особенно остро проявляется при протезировании вторичной адентии больших дефектов зубных рядов (утрата более 6 зубов на челюсти). С одной стороны, это связано с частой сменой съемных протезов (каждые 3 года), с другой — большой площадью базиса протеза, образованием под ним парникового эффекта и рядом других причин [3; 4].

Последние годы в ортопедической стоматологии ознаменовались широким внедрением

новых материалов для изготовления базисов зубных протезов [5–7]. Однако применение протезов из некоторых видов альтернативных материалов (например полипропилена) затруднено из-за ряда широко известных недостатков [8].

Разработке и клинической апробации пластиночного съемного протеза, изготовленного из разработанного нами сополимера полипропилена (ПП), применяемого у больных, посвящена эта работа.

Цель данного исследования — улучшение качества протезирования больных с частичным отсутствием зубов (более 6 зубов на челюсти) при помощи пластиночных протезов, изготовленных с применением безаллергенной пластмассы — сополимера ПП.

Материалы и методы исследования

Мы исследовали влияние на развитие протезных стоматитов (в том числе и аллергической этиологии) при протезировании съемными протезами, изготовленными по разработанной технологии.

Предложенная технология заключается в следующем. Мы провели модификацию технологии изготовления полипропиленового зубного протеза, ранее предложенной в Украине [9]. Модернизация технологии была выполнена с целью уменьшения применения сложного и дорогостоящего оборудования, повышения скорости изготовления протезов без ущерба для их качества.

Технология выглядит следующим образом. После соответствующего опроса, осмотра, диагностических исследований, выбора конструкции протеза, подготовки полости рта к протезированию снимали полные анатомические оттиски альгинатным материалом. В случае изготовления одного протеза — 3 оттиска (2 рабочие, 1 вспомогательный), в случае изготовления ПП протезов на обе челюсти — 4 оттиска (по 2 рабочие с каждой челюсти). Оценивали их и передавали в лабораторию в течение 30 мин.

По оттискам отливали рабочие модели из супергипса 4-го класса, вспомогательные модели — из обычного медицинского гипса. На рабочую



модель наносили границы протеза. При этом обращали внимание на анатомические сложности на протезном ложе и их изолировали либо проводили равировку по дистальному краю протеза и в буферных зонах, изготавливали восковые шаблоны с прикусными валиками. В клинике проводили стандартный этап определения центрального соотношения челюстей по общепринятой методике, наносили ориентиры для постановки зубов, определяли их цвет.

Полученные модели с прикусными валиками фиксировали в окклюдатор, загипсовывали. При анализе вышеуказанной методики мы определили, что дублирование приводит к сильному сжатию тканей и не является рациональным. Далее проводили подбор искусственных зубов и их подготовку. Учитывая отсутствие химической связи между акриловой и безакриловой пластмассами, в искусственных зубах выполняли сквозные отверстия в сходящихся плоскостях. Выполняли постановку зубов. Учитывали тот факт, что зубы не должны располагаться непосредственно на альвеолярном гребне, толщина воска между моделью и нижней частью зуба должна быть значительной, чтобы ПП попал в эти диаторические отверстия. В клинике осуществляли примерку постановки зубов, после чего проводили окончательное моделирование кламмеров, окклюзионных накладок, приливали базис и области расположения кламмеров расплавленным воском к модели. Загипсовывали верхнюю часть кюветы и прогревали кювету в сушильном шкафу.

После выплавления воска и дополнительного прогрева модели во второй печи выполняли в специальном тигле расплавление подготовленного сополимера ПП в смеси с красителем при температуре 250 °С. Плавным перемеще-

нием шкива пресса добивались полного впрыскивания термопласта в модель на кювете. Остывание кюветы при комнатной температуре происходило в течение 10–15 мин. После этого кювету помещали в холодную воду, извлекали протез из кюветы, проводили обрезку литниковой системы, очистку от гипса. Далее на второй модели производили припасовку протеза, его подгонку и коррекцию. Для обработки и полировки использовали мягкие щетки. В клинике перед наложением протеза его опускали в горячую воду (65–80 °С) на 5–10 мин, после чего эластичность протеза увеличивалась, и его первое наложение происходило достаточно свободно.

Больной получал рекомендации по пользованию протезом, уходу и первичной адаптации. На второй день выполняли коррекцию протеза специальной фрезой, проводили повторную полировку мест коррекции и передавали протез для обработки в плазме тлеющего разряда.

В вакуумно-плазменной камере на протез воздействовали постоянным электрическим током плотностью 65–70 мА/см² при экспозиции 15–17 мин и температуре 39–40 °С. Протез извлекался из камеры, дезинфицировался в растворе антисептика. После этого происходило окончательное наложение протеза.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные клинические и клинико-лабораторные исследования продемонстрировали, что ткани полости рта по-разному реагируют на акриловые и безакриловые зубные протезы.

Применение протезов из сополимеров, обработанных в плазме тлеющего разряда, позволяет уменьшить тяжесть, сократить количество вызываемых ими протезных стоматитов.

Именно об этом свидетельствуют приведенные ниже выписки из историй болезней пациентов, запротезированных данным видом съемных зубных протезов.

1. Больной П., 1961 г. р. История болезни № 5755. К конструктивным особенностям данного протеза (рис. 1), кроме уменьшения площади базиса, относятся элементы пластмассового орального кламмера, позволяющего перераспределить нагрузку, шинировать опорные зубы.

После наложения протеза был проведен ряд исследований, результаты которых представлены ниже.

Исследован микробиоценоз пациента П. (табл. 1).

Проведена проба Шиллера — Писарева (ед.): до протезирования — 2,0, через 1 мес. — 2,1; через 3 мес. — 2,2; через 6 мес. — 2,2; через 1 год — 2,1. Получены результаты исследования структуры и морфологии эпителия (табл. 2). Проанализированы эстетические результаты протезирования. Адаптация к протезу заняла 3 сут., после одной коррекции больной не предъявлял жалоб на дискомфорт, боли при пользовании протезом, отсутствовали также другие сопутствующие жалобы.

Следовательно, мы не отмечаем явлений протезного стоматита уже через сутки после начала адаптации к нему. У больного отсутствовали как воспалительные явления на слизистой оболочке, так и субъективные жалобы.



Рис. 1. Внешний вид протеза пациента П.



Таблица 1

**Обсемененность протеза у пациента П.,
история болезни № 5755, колоний/см²**

Вид микрофлоры	1-е сутки	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Стрептококки	10 ²	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵
Пародонтопатогенные виды микроорганизмов	0	0	10 ²	10 ²	0
Резидентная флора	10 ²	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁹	10 ⁷
Сапрофитная флора	10 ²	10 ³	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁸
Грибы рода <i>Candida</i>	0	10 ²	10 ²	0	0



Рис. 2. Внешний вид протеза пациентки Д.

Таблица 2

**Динамика изменений
в структуре эпителиоцитов эпителия протезного ложа
у пациента П., история болезни № 5755, клеток**

Группа клеток	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
Парабазальные	0	2	3	3	1
Промежуточные	29	61	59	55	58
Поверхностные	11	29	34	42	41

2. Больная Д., 1950 г. р. История болезни № 5747. Конструктивная особенность данного протеза (рис. 2), кроме введения в конструкцию пластмассового опорно-удерживающего кламмера, позволяющего перераспределить нагрузку как на слизистую оболочку, так и на опорные зубы, — то, что площадь базиса уменьшена вдвое по сравнению с акриловым пластиночным протезом. После наложения протеза был проведен ряд исследований, результаты которых представлены ниже.

Исследован микробиоценоз пациентки Д. (табл. 3). Проведена проба Шиллера — Писарева (ед.): до протезирования — 2,0; через 1 мес. — 2,22; через 3 мес. — 2,25; через 6 мес. — 2,25; через 1 год — 2,15. Получены результаты исследования структуры и морфологии эпителия (табл. 4). Проанализированы эстетические результаты протезирования.

В течение первых 3 сут. после начала ношения протеза у больной наблюдались незначительные по интенсивности очаги гиперемии в области краев протезов. На следующий день после фиксации

протеза были назначены полоскания раствором «Ротокана». Явления травматического протезного стоматита на третий день значительно уменьшились. К 5-м суткам после двух коррекций больная не предъявляла жалоб на дискомфорт, боли при пользовании протезом, отсутствовали и другие сопутствующие жалобы.

3. Больная Ч., 1962 г. р. История болезни № 2093. Обра-

тилась в клинику с целью протезирования. Ранее (более 5 лет назад) протезировалась частичным пластиночным акриловым протезом, который не носит около 3 лет. Причина (со слов пациентки) — невозможность жевания, боль и жжение в области дистальных краев протеза. При объективном осмотре частичного акрилового протеза видимых нарушений технологии изготовления (муара, пористости, необработанных краев) не обнаружено. На слизистой оболочке протезного ложа — высокое прикрепление щечных уздечек и тяжей. Было принято решение изготовить частичный пластиночный протез из ПП.

Конструктивная особенность данного протеза (рис. 3) — на-

Таблица 3

**Обсемененность протезов у пациентки Д.,
история болезни № 5747, колоний/см²**

Вид микрофлоры	1-е сутки	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Стрептококки	10 ³	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁶
Пародонтопатогенные виды микроорганизмов	0	0	10 ²	10 ²	0
Резидентная флора	10 ²	10 ³	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁶
Сапрофитная флора	10 ³	10 ²	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁷
Грибы рода <i>Candida</i>	0	10 ²	10 ²	0	0

Таблица 4

**Динамика изменений
в структуре эпителиоцитов эпителия протезного ложа
у пациентки Д., история болезни № 5747, клеток**

Группы клеток	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
Парабазальные	0	1	2	3	2
Промежуточные	32	59	57	57	61
Поверхностные	12	33	38	40	39



**Обсемененность протезов у пациентки Ч.,
история болезни № 2093, колоний/см²**

Виды микрофлоры	1-е сутки	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Стрептококки	0	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴
Пародонтопатогенные виды микроорганизмов	0	0	10 ²	10 ³	0
Резидентная флора	10 ³	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁶
Сапрофитная флора	0	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁶
Грибы рода <i>Candida</i>	0	10 ³	10 ³	0	0

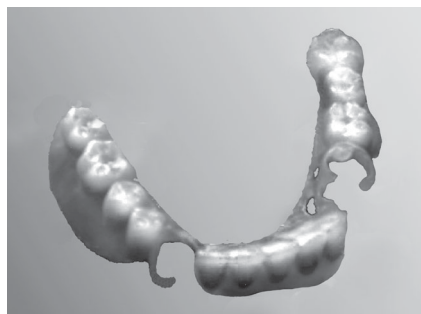


Рис. 3. Внешний вид протеза пациентки Ч.

личие двойного эластичного пластмассового опорно-удерживающего кламмера и телескопической конструкции с покровной коронкой, встроенной в базис протеза. Учитывая, что 38-й зуб был с низкой клинической коронкой, со сложным анатомо-топографическим состоянием корневых каналов, что осложняло изготовление опорной конструкции, он был реставрирован стеклоиономерным цементом и подготовлен как телескопическая опора¹.

После наложения протеза был проведен ряд исследований, результаты которых представлены ниже. Исследован микробиоценоз пациентки Ч. (табл. 5). Проведена проба Шиллера — Писарева (ед.): до протезирования — 1,97; через 1 мес. — 2,23; через 3 мес. — 2,21; через 6 мес. — 2,23; через 1 год — 2,17. Получены результаты исследования структуры и морфологии эпителия (табл. 6).

Адаптация протеза заняла 4 сут., после трех коррекций больная не предъявляла жалоб на дискомфорт, боли при пользовании протезом, отсутствовали и другие сопутствующие жалобы. Следует отметить, что в первые сутки протез достаточно сильно «сжимал» альвеолярный отросток, что требовало дополнительной психологической коррекции состояния пациентки.

¹ Данная конструкция защищена декларационным патентом Украины 42634 «Телескопична система фіксації знімних часткових протезів».

Таблица 6

**Динамика изменений
в структуре эпителиоцитов эпителия протезного ложа
у пациентки Ч., история болезни № 3787, клеток**

Группы клеток	7-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год
Парабазальные	0	1	2	3	2
Промежуточные	29	62	55	54	65
Поверхностные	10	31	37	44	36

Вывод

Представленные выписки из историй болезней продемонстрировали отличные клинические результаты пользования частичными съемными протезами из сополимера ПП по разработанной нами технологии изготовления. Низкий процент осложнений в виде протезных стоматитов клинически характеризуется отсутствием изменений на слизистой оболочке протезного поля при обследовании как в непосредственные сроки (через 1 сут., 7 дней и 1 мес.), так и в отдаленные — 1 год. Примечательна достаточно быстрая адаптация к протезам и сдержанная психоэмоциональная реакция на них у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Девдера О. І. Аналітичний огляд факторів та профілактичних заходів щодо запально-реактивних змін тканин протезного ложа при користуванні зубними пластинковими акриловими протезами / О. І. Девдера // Український стоматологічний альманах. — 2008. — № 5. — С. 20–23.
2. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review / J. Y. Jorge, E. T. Giampaolo, A. L. Machado, S. E. Vergani // J. Prosthet Dent. — 2003. — Vol. 90, N 2. — P. 190–193.

3. Чулак Л. Д. Технология изготовления биоинертных зубных протезов / Л. Д. Чулак, А. А. Бас, В. В. Вальда. — Одесса : ОДМУ, 2005. — 206 с.

4. Зabloцкий Я. В. Повышение биологической индифферентности съемных зубных протезов из акриловых пластмасс : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «стоматология» / Я. В. Зabloцкий. — Львов, 1990.

5. Григорян А. С. Применение базисного материала веллапласта при съемном зубном протезировании в качестве альтернативы применения полиметилметакрилата / А. С. Григорян, М. З. Каплан // Стоматология. — 2006. — № 11. — С. 46–51.

6. Warner E. Гибридный протез с эллиптической матрицей / E. Warner // Новое в стоматологии. — 2007. — № 6. — С. 118–126.

7. Рыжова И. П. Изготовление временных ортопедических конструкций современной технологией термического прессования / И. П. Рыжова // Современная ортопедическая стоматология. — 2006. — № 5. — С. 96–97.

8. Kaplan P. Flexible removable partial dentures: design and clasp concepts / P. Kaplan // Dent Today. — 2008, Dec. — N 27 (12). — P. 120–123.

9. Кедровский Г. И. Практическое руководство по изготовлению зубных протезов из термопластов / Г. И. Кедровский, Э. Я. Варес. — Запорожье, 2009. — 90 с.



REFERENCES

1. Devdera O.I. Analytical review of factors and preventive measures for inflammatory and reactive changes of prosthetic area tissues using dental plate acrylic dentures. *Ukrainskiy stomatologichnyy almanakh* 2008; 5; 20-23.
2. Jorge J.Y., Giampaolo E.T., Machado A.L., Vergani C.E. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review. *J. Prosthet Dent.* 2003; 90 (2): 190-193.
3. Chulak L.D., Bas A.A., Valda V.V. *Tekhnologia izgotovleniya bioinertnykh zubnykh protezov* [Technology of the production of the bioinert dental prostheses] Odessa, OGMU, 2005, 206 p.
4. Zablotskiy Y.V. An increase in the biological indifference of removable dental prostheses made of the acrylic plastics: thesis for the competition of the Ph. D. degree speciality 14.01.21 "Dentistry"; Lviv, 1990. 354 p.
5. Grigorian A.S., Kaplan M.Z. Application of the base material at Vella-plast removable dentures alternatively applying polymethylmethacrylate. *Stomatolog* 2006; 11; 46-51.
6. Warner E. The hybrid prosthesis with an elliptical matrix. *Novoye v stomatologii* 2007; 6; 118-26.
7. Ruzhova I.P. Making of temporary prosthetic modern technology thermal compression. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya* 2006; 5; 96-97.
8. Kaplan P. Flexible removable partial dentures: design and clasp concepts. *Dent Today* 2008; Dec; 27 (12); 120-3.
9. Kedrovskiy G.I., Vares E.Ya. *Practicheskoe rukovodstvo po izgotovleniyu zubnykh protezov iz termoplastov* [A practical guide for the making of thermoplastic dentures] Zaporozhie, 2009. 90 p.

Поступила 12.01.2015

УДК 616.127:577.15:616.12-008.331.1:1-085-055.1

М. Ю. Колесник

ДИНАМІКА ДЕФОРМАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІОКАРДА ТА С-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛАГЕНУ 1 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАТОРІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.127:577.15:616.12-008.331.1]-085-055.1

М. Ю. Колесник

ДИНАМИКА ДЕФОРМАЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИОКАРДА И С-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛЛАГЕНА 1 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из ведущих механизмов гипертонического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Было изучено влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла с амлодипином и комбинации антагониста рецепторов ангиотензина-II лозартана с амлодипином на показатели деформации миокарда, а также метаболизма коллагена в миокарде. Всем пациентам была выполнена спекл-трекинг эхокардиография и определена плазменная концентрация С-терминального фрагмента проколлагена 1 типа в начале и через 6 мес. терапии. Установлено, что терапия периндоприлом и амлодипином приводила к увеличению циркулярного стрейна и стрейн рейта базальных сегментов ЛЖ, а также к снижению на 51,9 % концентрации маркера миокардиального фиброза. Терапия лозартаном и амлодипином не влияла на показатели деформации миокарда и уровень С-терминального фрагмента проколлагена 1 типа.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, деформация миокарда, С-терминальный фрагмент проколлагена 1 типа, периндоприл, лозартан.

UDC 616.127:577.15:616.12-008.331.1]-085-055.1

M. Yu. Kolesnyk

THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL DEFORMATION AND C-TERMINAL PROPEPTIDE OF PROCOLLAGEN TYPE I UNDER TREATMENT WITH RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS IN HYPERTENSIVE MALES

The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Introduction. Abnormal activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the cornerstone mechanisms of hypertensive left ventricular (LV) remodeling. The increased RAAS activity leads to cardiac hypertrophy, fibrosis, apoptosis and enhanced oxidative stress. There is insufficient clinical evidence whether RAAS inhibitors can induce regression of myocardial fibrosis. The dynamics of myocardial deformation under antihypertensive treatment is not well established.

The aim of the study — to compare the effects of two antihypertensive combinations (perindopril + amlodipine and losartan + amlodipine) on LV myocardial deformation parameters and level of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I (PICP) in hypertensive males.



Material and methods. 138 patients were divided into 2 groups according to the antihypertensive treatment strategy. The first group included 108 hypertensives on the fixed combination of perindopril and amlodipine. The second group had 30 participants on combination of losartan and amlodipine. The LV myocardial deformation was assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. The plasma level of PICP was determined by ELISA. All measurements were performed at baseline and after 6 months of treatment.

Results. Perindopril/amlodipine therapy was associated with increases in basal circular strain (baseline: $-18,6 \pm 3,98$ % versus 6-months: $-19,7 \pm 4,65$ %; $p=0,026$) and circular strain rate (baseline: $1,26$ ($1,13-1,47$) s^{-1} versus 6-months: $1,35$ ($1,17-1,61$) s^{-1} ; $p=0,049$). The perindopril/amlodipine combination reduced significantly PICP (from 109 to 66 ng/ml; $p=0,003$). The median of percentage change was $-51,9$ %. These findings were associated with regression of LV hypertrophy and improvement of diastolic function.

The LV deformation and PICP level remained unchanged in losartan/amlodipine group after treatment.

Conclusions. The six-month treatment with fixed-dose combination of perindopril and amlodipine has a pronounced effect on improvement of LV myocardial deformation properties and prevention of excessive cardiac fibrosis compared with a combination of losartan and amlodipine.

Key words: arterial hypertension, myocardial deformation, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I, perindopril, losartan.

Вступ

Гіпертензивне ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) є багатокомпонентним процесом, що включає взаємодію генетичних, гемодинамічних, запальних, метаболічних, нейрогуморальних, імунних та інших чинників. Одним із центральних механізмів ураження міокарда при гіпертонічній хворобі (ГХ) є висока активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [10]. Центральним медіатором її вважають ангіотензин-II, який бере участь на багатьох етапах ремоделювання кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу. Блокування РААС є одним з головних напрямів корекції підвищеного артеріального тиску (АТ) та профілактики ускладнень із боку органів-мішеней. У клінічній практиці використовують 4 класи препаратів для вирішення цього завдання [2; 12]. Найбільш уживаними є інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів до ангіотензину-II 1-го типу. Численні порівняльні дослідження не змогли надати беззаперечних результатів щодо переваги однієї групи над іншою [17]. Тим же часом, вважається недоцільним використання обох класів одночасно, бо це може погіршувати функцію нирок [2].

Ключовою вимогою до сучасних антигіпертензивних за-

собів є не тільки здатність нормалізувати підвищений АТ, але й позитивно впливати на органи-мішені. Регулярна оцінка їх стану у процесі лікування — один з аспектів ведення хворих на ГХ. Якщо контроль АТ є простою діагностичною процедурою, яку пацієнти здатні проводити самостійно, то динамічне спостереження за станом органів ураження досить складне завдання. Існуючі методи фокусуються переважно на гіпертрофії ЛШ, хоча вона є тільки однією зі складових процесу ремоделювання міокарда та виявляється у 36–41 % хворих [14]. Потенційні переваги над іншими методиками має спекл-трекінг ехокардіографія. Ця технологія ґрунтується на відстеженні руху маленьких фрагментів сірошкального ультразвукового зображення — спеклів. Перевагами її є незалежність від кута сканування, можливість дослідження руху серцевого м'яза у трьох вимірах, оцінки його деформаційних властивостей. У низці робіт було продемонстровано, що спекл-трекінг ехокардіографія дозволяє виявляти ранні субклінічні прояви ураження міокарда навіть у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ [8].

Іншим аспектом гіпертензивного ураження міокарда є формування надлишкового фіброзу. Позаклітинний простір кардіоміоцитів — організо-

вана система зі складною архітектонікою, що забезпечує структурну та функціональну цілісність серцевого м'яза. При ГХ відбувається надмірний синтез колагену, переважно 1 типу з паралельним зниженням його біодеградації. Це призводить до розвитку фіброзу, збільшення жорсткості та маніфестації діастолічної дисфункції ЛШ. Важливий стимулювальний вплив на фібробласти, які є головним джерелом утворення колагену, здійснює ангіотензин-II. Оцінити баланс колагену в екстрацелюлярному просторі міокарда неінвазивним шляхом можна за допомогою дослідження концентрації його метаболітів у плазмі крові. Одним з таких маркерів є карбокситермінальний фрагмент проколагену 1 типу [6]. Установлено також наявність кореляції між маркерами ремоделювання міокарда та показниками спекл-трекінг ехокардіографії [11]. Порівняльні дослідження впливу блокаторів РААС різних класів на деформаційні властивості серця та динаміку неінвазивних маркерів кардіального фіброзу не проводилися.

Метою дослідження стало визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл + амлодипін і лозартан + амлодипін) на параметри деформації міокарда та вміст біохімічного маркера синтезу колагену (карбокситермі-



нального фрагмента проколагену 1 типу) у чоловіків із ГХ.

Матеріали та методи дослідження

У відкрите проспективне контрольоване дослідження було залучено 138 чоловіків із неускладненою ГХ. До критеріїв включення належали синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були визначені вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 типу та 2 типу на інсулінотерапії, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45 %, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Обстеження учасників здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 р.). Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditect, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок маси міокарда ЛШ з індексцією до площі поверхні тіла індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) проводили за формулою Американського товариства ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [15].

Для аналізу деформаційних властивостей міокарда ЛШ проводили спекл-трекінг ехокардіографію. Здійснювали запис відеокліпів у парастер-

нальній позиції за короткою віссю на базальному й апікальному рівнях ЛШ, а також поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом трьох серцевих циклів. Кількісну обробку отриманих зображень проводили у режимі on-line за допомогою програмного модуля X-Strain (Esaote, Італія). Вивчали глобальний поздовжній стрейн і стрейн рейт ЛШ у систолу та діастолу, а також систолічний циркулярний та радіальний стрейн і стрейн рейт на базальному й апікальному рівнях. Для дослідження спіралеподібного руху досліджували базальну, апікальну ротацію та твіст ЛШ.

Плазмову концентрацію С-термінального фрагмента проколагену 1 типу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору (Uscn Life Science Inc., США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One International GmbH, Австрія) з EDTA й інгібітором протеолізу апротиніном та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хв. Отриману плазму зберігали за умов 70 °С. Визначення концентрації маркера здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Залежно від стратегії антигіпертензивної терапії, хворих було розподілено на дві групи. Так, 108 учасників дослідження (перша група) приймали фіксовану комбінацію периндоприлу дозою 5 мг і амлодипіну дозою 5 мг (бі-престаріум, Servier, Франція), а у 30 (друга група) застосовували комбіновану терапію з лозартану стартовою дозою 50 мг (лозап, Zentiva, Чехія) й амлодипіну дозою 5 мг (аген, Zentiva, Чехія). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 міс. і через 3 міс. шляхом аналізу щоденника само-

контролю АТ і офісного вимірювання. За необхідністю хворим першої групи змінювали дозу фіксованої комбінації на 10 мг периндоприлу і 10 мг амлодипіну. Пацієнтам із другої групи за потребою підвищували дозу лозартану до 100 мг і амлодипіну до 10 мг. При недостатній ефективності терапії додатково хворим обох груп призначали індапамід дозою 1,5 мг (аріфон ретард, Servier, Франція). Через 6 міс. пацієнтам амбулаторно проводили добовий моніторинг АТ, трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення аналіз деформації міокарда було виконано у 78 (72 %) пацієнтів першої групи та у 23 (76 %) хворих другої групи.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США, ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз розподілу показників виконували за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики подавали як середнє арифметичне та стандартне відхилення або медіана та міжквартильний розмах залежно від розподілу ознаки. Якісні показники подано в абсолютних значеннях і відсотках. Динаміку досліджуваних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для зв'язаних груп, а в разі ненормального розподілу ознаки — за критерієм Вілкоксона. Усі статистичні тести були двохвибірковими, значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти були порівнювані за віком, тривалістю хвороби, основними антропометричними характеристиками, рівнем АТ, стандартними біохімічними показниками та частотою призначення статинів (табл. 1). У першій групі питома вага активних курців була достовірно вищою.



Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Перша група, n=108	Друга група, n=30	P
Вік, роки	52±8	52±8	0,73
Тривалість хвороби, роки	5 (2–10)	8 (4–12)	0,18
Активні курці, абс. (%)	49 (45)	4 (14)	0,002
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,4 (25,7–31,2)	31 (26,9–32,3)	0,13
Обвід талії, см	102±11	102±9	0,88
Офісний АТ, мм рт. ст.			
систоличний	155±20	151±24	0,41
діастолічний	98±13	100±14	0,64
Середньодобовий АТ, мм рт. ст.			
систоличний	146±15	147±19	0,83
діастолічний	90±11	92±13	0,26
Креатинін плазми, мкмоль/л	80 (74–87)	73 (68–93)	0,3
Швидкість клубочкової фільтрації за МВКХ, мл/хв	95±17	99±20	0,28
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,4 (4,8–6,1)	5,5 (5,1–6,1)	0,22
Загальний холестерин, ммоль/л	5,80±1,28	6,2±1,5	0,1
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,10±1,16	4,2±1,2	0,67
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312–430)	358 (303–417)	0,6
Прийом статинів, абс. (%)	89 (85)	24 (80)	0,37

Усі хворі добре переносили призначену терапію. Потреби у відміні препаратів не виникало. Середньодобові показники систолічного та діастолічного АТ достовірно знизилися в обох клінічних групах (табл. 2). Цільовий рівень АТ, за даними

офісного вимірювання, був досягнутий у 71 % хворих першої групи й у 55 % — другої ($\chi^2=1,87$; $p=0,12$).

У пацієнтів, що вживали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну, спостерігали достовірно зниження

рівня карбокситермінального фрагмента проколагену 1 типу. Медіана проценту зниження становила -51,9 % ($p=0,003$). У групі комбінованої терапії із застосуванням лозартану й амлодипіну статистично значущої динаміки пептиду зафіксовано не було.

Учасники на початку дослідження були зіставними за ехокардіографічними характеристиками (табл. 3). Через 6 міс. лікування у хворих першої групи зафіксовано зменшення кінцево-систоличного розміру ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки, а також ІММЛШ. Фракція викиду ЛШ достовірно збільшилася. Швидкість трансмітрального потоку та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу збільшилася. У пацієнтів другої групи визначали статистично значуще зниження товщини задньої стінки ЛШ без достовірного зниження розрахункової ІММЛШ, а також збільшення фракції викиду ЛШ. Параметри діастолічної функції ЛШ залишилися без змін.

Деформаційні властивості міокарда достовірно не відрізнялися між хворими двох груп на початку дослідження (див. табл. 3). У результаті проведеного лікування у пацієнтів першої групи зафіксовано збільшення циркулярного стрейну та стрейн реїту базальних сег-

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску та С-термінального фрагмента проколагену 1 типу

Показник	Перша група, n=108			Друга група, n=30			
	До лікування	Після лікування	p [#]	До лікування	Після лікування	p [#]	p [*]
Офісний АТ, мм рт. ст.							
систоличний	154±20	134±16	<0,0001	151±24	138±21	<0,0001	0,23
діастолічний	98±13	86±10	<0,0001	100±14	93±14	<0,0001	0,004
Середньодобовий АТ, мм рт. ст.							
систоличний	146±16	131±11	<0,0001	147±19	138±19	<0,0001	0,008
діастолічний	90±11	80±8	<0,0001	92±13	86±13	<0,0001	0,002
Карбокситермінальний фрагмент проколагену 1 типу, нг/мл	109 (61–170)	66 (33–151)	0,003	65 (60–155)	66 (63–71)	0,08	0,98

Примітка. У табл. 2, 3: p[#] — порівняно з параметрами на початку лікування; p^{*} — порівняно з параметрами 1-ї та 2-ї груп після лікування.



Динаміка показників традиційної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії

Показник	Перша група, n=108			Друга група, n=30			
	До лікування	Після лікування	p [#]	До лікування	Після лікування	p [#]	p [*]
КДР, см	5,2±0,54	5,20±0,58	0,77	5,10±0,45	5,2±0,47	0,21	0,9
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,21 (1,05–1,37)	1,17 (1,04–1,30)	0,004	1,2 (1,00–1,37)	1,15 (1,06–1,38)	0,25	0,72
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08 (0,90–1,23)	0,99 (0,90–1,15)	0,001	1,16 (0,97–1,24)	1,03 (0,93–1,17)	0,004	0,52
ІММЛШ, г/м ²	138 (105–164)	124 (104–147)	<0,0001	128 (106–155)	129 (113–152)	0,7	0,54
Фракція викиду ЛШ, %	68±7	70±7	0,01	68±9	71±5	0,01	0,41
E, м/с	0,59±0,14	0,64±0,13	0,002	0,63±0,16	0,62±0,12	0,72	0,45
E септ., см/с	7,60±2,18	8,3±2,2	0,00005	8,10±2,43	7,6±2	0,1	0,11
E/e' септ. спокою	7,8 (6,7–9,7)	7,7 (6,6–9,2)	0,14	8,1 (6,7–9,4)	8,3 (6,6–9,1)	0,86	0,59
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, абс. (%)	58 (55,8)	32 (31)	<0,0001	13 (43)	11 (37)	0,69	0,65
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,1±2,48	-16,2±2,2	0,89	-15,30± ±2,78	-15,1±2,8	0,76	0,07
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ в систолу, с ⁻¹	0,95 (0,88–1,05)	0,95 (0,85–1,02)	0,96	0,94 (0,78–1,02)	0,9 (0,77–0,98)	0,61	0,14
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, с ⁻¹	0,92 (0,77–1,15)	0,95 (0,78–1,16)	0,23	0,82 (0,66–1,11)	0,88 (0,66–1,13)	0,43	0,29
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у пізню діастолу, с ⁻¹	0,69±0,20	0,67±0,17	0,65	0,64±0,17	0,66±0,17	0,66	0,64
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, %	-18,60± ±3,98	-19,70± ±4,65	0,026	-17,30± ±4,04	-18,4± ±4,67	0,22	0,27
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	1,26 (1,13–1,47)	1,35 (1,17–1,61)	0,049	1,17 (1,03–1,48)	1,29 (1,11–1,42)	0,22	0,32
Базальний радіальний стрейн ЛШ, %	25,2 (18,2–32,1)	23,6 (17,7–34,7)	0,6	24,6 (15,1–31,6)	25,9 (23,9–32,8)	0,48	0,29
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	2,04 (1,65–2,28)	2,07 (1,79–2,39)	0,15	1,82 (1,69–2,07)	2,06 (1,8–2,4)	0,09	0,8
Базальна ротація, °	4,89 (3,79–6,24)	4,6 (3,58–5,84)	0,21	4,3 (3,17–5,60)	4,6 (3,7–5,9)	0,32	0,97
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, %	-28,3 (24,3–35,1)	-29,2 (24,6–33,7)	0,24	-30,3 (22,5–33,1)	-28,6 (24–33,1)	0,55	0,72
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	1,75 (1,43–2,13)	1,77 (1,49–2,10)	0,42	1,76 (1,36–2,30)	1,63 (1,43–1,98)	0,83	0,41
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, %	24,8 (18,3–34,9)	25,8 (19,2–35,9)	0,68	21,4 (19,3–29,7)	21,5 (16,2–30)	0,53	0,11
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	1,53 (1,18–1,85)	1,61 (1,30–1,92)	0,23	1,43 (1,29–1,68)	1,44 (1,26–1,88)	0,86	0,34
Апікальна ротація, °	6,3 (4,35–8,58)	5,9 (4,29–7,72)	0,7	5,2 (3,80–8,33)	6,1 (3,59–8,12)	0,59	0,9
Твіст, °	11,4 (9,2–14,0)	11,5 (9,4–14,0)	0,58	10,8 (8,8–12,9)	11 (7,65–14,00)	0,43	0,44



ментів ЛШ. Достовірних змін систолічних та діастолічних параметрів поздовжнього стрейну ЛШ не визначено. Значущої динаміки радіальної деформації та параметрів ротації ЛШ також не виявлено. У пацієнтів, які отримували при терапії лозартан і амлодипін, динаміка деформаційних властивостей міокарда ЛШ була відсутня.

Причиною більш виражених позитивних змін структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у хворих першої групи можна вважати унікальні властивості інгібітора АПФ периндоприлу. Зокрема, цей препарат здатний попереджати інактивацію брадикініну краще, ніж інші представники класу [3]. Периндоприл має найвищу афінність до тканинної РААС порівняно з іншими інгібіторами АПФ [16]. Позитивні ефекти периндоприлу щодо ремоделювання міокарда ЛШ також полягають у запобіганні активації апоптозу кардіоміоцитів. Ця властивість є унікальною для периндоприлу серед інших представників інгібіторів АПФ. Експериментально була доведена здатність препарату підвищувати активність антиапоптичного протеїну bcl-XL, а з іншого боку — блокувати елевацію проапоптичних факторів bax і bcl-XS [13]. Терапія периндоприлом продемонструвала наявність антиоксидантних ефектів [9]. Доведеним є також вплив препарату на ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, нормалізацію співвідношення між матриксною металопротеїназою-1, та її тканинним інгібітором [1].

У нашій роботі терапія периндоприлом і амлодипіном знижувала у плазмі крові концентрацію циркулюючого С-термінального фрагмента проколагену 1 типу. Динаміку цього маркера міокардіального фіброзу на фоні медикаментозного лікування аналізували у кількох попередніх дослідженнях. Так, 6-місячна терапія спі-

ронолактоном дозою 25 мг на добу у пацієнтів із гіпертензією та субклінічною діабетичною кардіоміопатією не приводила до достовірних змін маркера [5]. У невеликому порівняльному дослідженні в когорті хворих із неускладненою ГХ оцінювали динаміку міокардіального фіброзу за даними біопсії та циркулюючого С-термінального фрагмента проколагену 1 типу на фоні річної терапії лозартаном дозою 50 мг або амлодипіном дозою 10 мг [18]. Тривалість терапії становила 12 міс. У групі із застосуванням у хворих лозартану спостерігали статистичне значуще зниження маркера, а також об'єму фракції колагену у фрагментах міокарда. Тим же часом, терапія амлодипіном не впливала на вказані параметри. У нашому дослідженні, а також у роботі M. M. Ciulla et al. не було виявлено динаміки С-термінального фрагмента проколагену 1 типу та деформаційних властивостей міокарда на фоні лозартану [7].

Позитивні антифібротичні ефекти комбінації периндоприлу й амлодипіну можуть розглядатися як причина відновлення деформаційних властивостей міокарда ЛШ. У дослідженні S. J. Kang et al. [11] були встановлені кореляційні зв'язки між маркерами фіброзу (зокрема тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-1) із поздовжньою деформацією та скручуванням ЛШ [8]. Порушення параметрів деформації міокарда за відсутності гіпертрофії ЛШ може бути зумовлене надмірним фіброзом. Це дає також підстави розглядати спекл-трекінг ехокардіографію як перспективну методику неінвазивної оцінки стану позаклітинного матриксу.

Результати нашої роботи й інших досліджень дають підстави вважати, що динаміка показників деформації та колагенуутворення в міокарді можуть залежати від стратегії антигіпертензивної терапії. Так, у

трирічному проспективному дослідженні групи грецьких дослідників виявлено збільшення глобального поздовжнього стрейну у пацієнтів з гіпертензією, що приймали раміприл. Тим же часом, у хворих, які приймали ірбесарт, динаміка показників деформації міокарда була відсутня. Достовірних відмінностей між раміприлом та ірбесартаном щодо впливу на АТ, ІММЛШ і швидкість пульсової хвилі не виявлено [4].

Висновки

Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну протягом 6 міс. має багатofакторний вплив на процес ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ГХ. Він полягає не тільки у регресі гіпертрофії ЛШ, але й покращанні параметрів діастолічної функції та деформаційних властивостей міокарда. Терапія периндоприлом й амлодипіном достовірно збільшувала циркулярний стрейн і стрейн рейт базальних сегментів ЛШ. Уперше визначено, що комбінація може позитивно впливати на стан екстрацелюлярного матриксу міокарда шляхом пригнічення процесу надмірного колагенуутворення. Використання комбінації лозартану й амлодипіну має менш виражений вплив на динаміку гіпертрофії ЛШ. Терапія лозартаном і амлодипіном не асоціювалася з покращанням параметрів діастолічної функції та деформації міокарда, а також не впливала на плазмову концентрацію маркера колагенуутворення карбокситермінального фрагмента проколагену 1 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лискова Ю. В. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина / Ю. В. Лискова, С. П. Саликова, А. А. Стадников // Кардиология. — 2014. — № 54 (9). — С. 52–56.



2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.

3. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE* / C. Ceconi, G. Francolini, A. Olivares [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 577. – P. 1–6.

4. *Angiotensin converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in hypertensives: a 3 year follow-up study* / I. Ikonomidis, P. Trivilou, H. Triantafyllidi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 378.

5. *Biomarker and imaging responses to spironolactone in subclinical diabetic cardiomyopathy* / C. L. Jellis, J. V. Sacre, J. Wright [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 693–702.

6. *Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure?* / P. Collier, C. J. Watson, V. Voon [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (10). – P. 1087–1095.

7. *Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial* / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (5). – P. 552–557.

8. *Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study* / M. Galderisi, V. S. Lomoriello, A. Santoro [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (11). – P. 1190–1198.

9. *Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension* / K. Kedziora-Komatowska, J. Czuczejko, K. Szewczyk-Golec [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33 (8). – P. 751–756.

10. *An evolving story of angiotensin II forming pathways in rodents and humans* / C. M. Ferrario, S. Ahmad, S. Nagata [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2014. – Vol. 126 (7). – P. 461–469.

11. *Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibro-*

sis, in patients with hypertension / S. J. Kang, H. S. Lim, B. J. Choi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 907–911.

12. *Nishiyama A. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system* / A. Nishiyama, S. Kim-Mitsuyama // *J. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 13(4). – P. 289–291.

13. *Perindopril regulates beta-agonist-induced cardiac apoptosis* / A. S. Galvez, J. L. Fiedler, M. P. Ocaranza [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 255–261.

14. *Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies* / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 343–349.

15. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography* / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

16. *Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system* / R. Ferrari, G. Pasanisi, P. Notarstefano [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 142–154.

17. *Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension* / D. B. Matchar, D. C. McCrory, L. A. Orlando [et al.] // *Ann Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148 (1). – P. 16–29.

18. *Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioprotective ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients* / B. Lopez, R. Querejeta, N. Varo [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (3). – P. 286–291.

REFERENCES

1. Liskova Yu.V., Salikova S.P., Stadnikov A.A. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle in rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. *Kardiologiya* 2014; 54 (9): 52–56.

2. Mancia G., Fagerd R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.

3. Ceconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.

4. Ikonomidis I., Trivilou P., Triantafyllidi H., Tzortzis S., Papadopoulos C., Pavlidis G., Paraskevaidis I., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in hypertensives: a 3 year follow-up study. *Eur Heart J.* 2014; 35 (1): 378.

5. Jellis C.L., Sacre J.W., Wright J., Jenkins C., Haluska B., Jeffriess L., Martin J., Marwick T.H. Biomarker and imaging responses to spironolactone in subclinical diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4 (6): 693–702.

6. Collier P., Watson C. J., Voon V., Phelan D., Jan A., Mak G., Martos R., Baugh J.A., Ledwidge M. T., McDonald K.M. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (10): 1087–1095.

7. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A., Diez J., Lopez B., Dahlof B., Nicholls M. G., Smith R.D., Gilles L., Magrini F., Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110 (5): 552–557.

8. Galderisi M., Lomoriello V.S., Santoro A., Esposito R., Olibet M., Raia R., Di Minno M. N., Guerra G., Mele D., Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (11): 1190–1198.

9. Kedziora-Komatowska K., Czuczejko J., Szewczyk-Golec K., Motyl J., Szadujkis-Szadurski L., Komatowski T., Pawluk H., Kedziora J. Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33 (8): 751–756.

10. Ferrario C.M., Ahmad S., Nagata S., Simington S. W., Varagic J., Kon N, Dell'italia L. J. An evolving story of angiotensin II forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126 (7): 461–469.

11. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., Choi S.Y., Hwang G. S., Yoon M. H., Tahk S. J., Shin J.H. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimen-



sional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 907-911.

12. Nishiyama A., Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J PharmacolSci* 2010; 113 (4): 289-291.

13. Galvez A.S., Fiedler J.L., Ocaranza M.P., Jalil J.E., Lavandero S., Diaz-Araya G. Perindopril regulates beta-agonist-induced cardiac apoptosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46 (3): 255-261.

14. Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancina G., Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (6): 343-349.

15. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J. K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Ear J Echocardiogr* 2009; 10: 165-193.

16. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P., Campo G., Gardini E., Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005; 18: 142-154.

17. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A., Patel M.R., Patel U.D., Patwardhan M.B., Powers B., Sarnsa G.P., Gray R.N. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148 (1): 16-29.

18. Lopez B., Querejeta R., Varo N., Gonzalez A., Larman M., Martinez Ubago J.L., Diez J. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104 (3): 286-291.

Надійшла 29.04.2015

УДК 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

О. І. Ісайкова, А. С. Сон

ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

Е. І. Ісайкова, А. С. Сон

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Обследовано 27 мужчин и 35 женщин в возрасте 46–72 лет: 32 больным проведено 10 сеансов по 10 мин низкоинтенсивной высокочастотной (0,3 Тл, 20 Гц) стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры слева, 30 больных получили аналогичный курс высокоинтенсивной низкочастотной (1,6 Тл, 1 Гц) стимуляции. Состояние когнитивных функций определяли с помощью теста MMSE. В первой группе после курса стимуляции улучшение когнитивных функций наблюдали у 14 (43,75 %) больных. Во второй группе после курса стимуляции когнитивные функции улучшились у 8 (26,67 %) больных. В первой группе количество правильных ответов увеличилось на 8,9 %, а во второй — на 5,4 %. Таким образом, транскраниальная магнитная стимуляция положительно влияет на состояние когнитивных функций у больных хронической ишемией мозга, более выражено на когнитивные нарушения влияет низкоинтенсивная высокочастотная повторяющаяся стимуляция.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, транскраниальная магнитная стимуляция

UDC 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

О. І. Ісайкова, А. С. Сон

DYNAMICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The number of chronic cerebral ischemia patients for the past 10 years were doubled in Ukraine. One of the main manifestations of chronic cerebral ischemia are cognitive impairment but we found only a few reports on the application of transcranial magnetic stimulation for cognitive disorders correction in chronic cerebral ischemia patients.

Objective: To study the dynamics of cognitive disorders under the influence of transcranial magnetic stimulation in patients with chronic cerebral ischemia.

Materials and methods. The study involved 62 patients aged 46–72 years, male — 27, female — 35: 32 patients underwent 10 sessions by 10 min of low-intensity high-frequency (0.3 T, 20 Hz) stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex left, 30 patients received a similar course of high-intensity low-frequency (1.6 T, 1 Hz) stimulation. Sessions of transcranial magnetic stimulation was performed on the machine Neuro-MS/D production of "Neurosoft". Cognitive functions studied using test MMSE.



Results. In the first group before the course of stimulating cognitive impairments were absent in 3 patients, minor disorders were in 17, mild ones — 12, disturbances to the degree of dementia were absent. After completing the course the improvement of cognitive function was observed in 14 patients — 9 of the subgroup with minor impairment and 5 with moderate impairment. In the second group there were no cognitive impairment before the start of the course of stimulation in 2 patients, the minor disturbances were in 16, moderate — in 12, there were no disturbances to the degree of dementia. After stimulating course cognitive function improved in 8 patients — in 6 of the subgroup with minor disorders and 2 of the subgroup with moderate impairment. In addition, the use of low-level high-frequency stimulation showed an increase in the number of correct responses to 8.9 % (from 24.1 to 26.8 points), and after a course of high-intensity low-frequency stimulation — by 5.4 % (from 23.7 to 25.3 points).

Conclusions. Transcranial magnetic stimulation has a positive effect on the cognitive function in patients with chronic cerebral ischemia. The application of low-level high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation has more expressive effect on cognitive impairment.

Key words: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, transcranial magnetic stimulation.

Цереброваскулярні захворювання є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено їх значною часткою в структурі захворюваності, інвалідизації та смертності. Найбільш поширеним цереброваскулярним захворюванням є хронічна ішемія мозку (ХІМ). Нині в Україні зареєстровано понад 3 млн людей із цереброваскулярними захворюваннями, велику частку в їх структурі займають хронічні судинні захворювання головного мозку. За останні 10 років, за даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, кількість хворих з дисциркуляторною енцефалопатією майже подвоїлася [1]. Незважаючи на зростання кількості захворюваності на цереброваскулярну патологію, на ранніх стадіях вона не завжди діагностується, а на пізніх стадіях важко піддається лікуванню, що призводить до втрати активності працездатного населення [2]. Одним з основних проявів ХІМ є когнітивні порушення, що, безсумнівно, позначається на якості життя пацієнтів і на пізніх стадіях призводить до соціальної дезадаптації.

Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) — метод діагностики та лікування в неврології, що ґрунтується на законі електромагнітної індукції та являє собою стимуляцію нервової тканини з використанням змінного магнітного поля. Він здатний пригнічувати

або активувати різні ділянки кори головного мозку, спинномозкові корінці та периферичні нерви. Важливими позитивними рисами цього методу є неінвазивність і безболісність [3]. Сьогодні транскраніальна магнітна стимуляція — метод лікування в неврології, який застосовується при великій різноманітності патологічних станів [4; 5]. У доступній літературі нами знайдені лише поодинокі повідомлення, присвячені застосуванню ТМС для корекції когнітивних розладів при ХІМ, які свідчать про поліпшення когнітивних функцій під впливом ТМС і про безпеку такого впливу при ХІМ [6–8].

Мета роботи — вивчити динаміку когнітивних порушень під впливом ТМС при ХІМ.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 62 хворих на ХІМ у віці 46–72 років. Чоловіків було 27, жінок — 35. Діагноз ХІМ підтверджували скарги хворих, дані неврологічного обстеження, дуплексна ультразвукова доплерографія брахіоцефальних артерій, комп'ютерна томографія та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку. Хворі були розподілені на дві групи: 32 хворим проведено 10 сеансів по 10 хв низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) ТМС дорсолатеральної префронтальної кори (ДЛПФК) зліва, інші 30 пацієнтів одержали аналогічний курс високоінтенсивної низькочастотної

(1,6 Тл, 1 Гц) ТМС. Усім пацієнтам проводили сеанси ТМС через однакові проміжки часу, в один і той же час доби. Даний протокол вибраний не випадково, він ґрунтується на даних, які доводять, що стимуляція ДЛПФК здатна змінювати метаболізм нейротрансмітерів і покращувати стан когнітивних функцій пацієнтів з ХІМ [6–8].

Дослідження проведено на базі лікувально-діагностичного центру «ВІТА-МЕД І» (Одеса). Транскраніальну магнітну стимуляцію проводили апаратом НЕЙРО-МС/Д виробництва компанії «Нейрософт», оснащеним восьмиподібним індуктором («метелик») з максимальною індуктивністю 1,6 Тл і максимальною частотою магнітних стимулів у режимі повторюваної ТМС (пТМС) 20 Гц. Експлуатацію апарата, а також процедуру стимуляції здійснювали відповідно до керівництва безпечного і адекватного застосування ТМС у медицині, прийнятого в 2009 р. [3].

Перед початком і після закінчення курсу пТМС визначали стан когнітивних функцій за допомогою тесту MMSE (minimal mental state examination). Шкала MMSE є чутливою, достовірною та надійною анкетною з 30 пунктів, яка використовується в клінічних і наукових дослідженнях для оцінки когнітивних порушень [9]. Вона широко застосовується в медицині для визначення тяжкості та прогресування когнітивних порушень і вивчення динаміки когнітивних змін, що робить її



ефективним способом оцінки результатів лікування [10]. Результат тесту одержують шляхом сумачії балів за кожним з 30 пунктів, максимальний результат 30 балів.

Оцінка стану когнітивних функцій відбувається так:

— 28–30 балів — норма, когнітивні порушення відсутні;

— 24–27 балів — когнітивні порушення;

— 20–23 бали — легка деменція;

— 11–19 балів — помірна деменція;

— 0–10 балів — тяжка деменція.

Ми використовували запропонований співробітниками Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України розподіл когнітивних порушень на «легкі» (27–26 балів) і «помірні» (25–24 балів) [11]. Крім того, ми використовували модифіковану MMSE, яка є більш інформативною і дозволяє виявити деменцію з чутливістю 94–96 % і специфічністю 92 % [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка стану когнітивних функцій у першій групі (низькоінтенсивна високочастотна (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС) перед курсом ТМС показала, що когнітивні порушення були відсутні (результат 28–30 балів) у 3 хворих, легкі порушення (27–26 балів) виявлено у 17, помірні (25–24 бали) — у 12. Порушень до ступеня деменції не визначено у жодного хворого. Тестування після закінчення курсу пТМС показало поліпшення когнітивних функцій у 14 хворих — у 9 з підгрупи з легкими порушеннями і у 5 з підгрупи з помірними порушеннями.

У другій групі (високоінтенсивна низькочастотна (1,6 Тл, 1 Гц) пТМС) одержані такі результати: когнітивні порушення були відсутні (28–30 балів) перед початком курсу ТМС у 2 хворих, легкі порушення (27–

26 балів) зареєстровано у 16, помірні (25–24 бали) — у 12. Порушень до ступеня деменції також не виявлено у жодного хворого. Тестування після курсу пТМС показало поліпшення когнітивних функцій у 8 хворих — у 6 з підгрупи з легкими порушеннями і у 2 з підгрупи з помірними порушеннями.

Крім того, тестування після застосування низькоінтенсивної високочастотної ТМС показало збільшення кількості правильних відповідей на 8,9 % (з 24,1 до 26,8 бала), а після курсу високоінтенсивної низькочастотної ТМС — на 5,4 % (з 23,7 до 25,3 бала).

Висновки

Транскраніальна магнітна стимуляція позитивно впливає на стан когнітивних функцій у хворих на ХІМ. Більш виразним є вплив на когнітивні порушення у хворих на ХІМ при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної пТМС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мищенко Т. С. Епидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине / Т. С. Мищенко // Практична ангиология. — 2009. — № 1/1. — С. 5
2. Крылова В. Ю. Хроническая ишемия мозга / В. Ю. Крылова, Т. И. Насонова, Н. С. Турчина // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 3 (13).
3. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone // *Clin Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 120. — P. 2008–2039.
4. Wassermann E. M. Transcranial Magnetic Brain Stimulation. Therapeutic Promises and Scientific Gaps / E. M. Wassermann, T. Zimmermann // *Pharmacol Ther.* — 2012, January. — Vol. 133 (1). — P. 98–107.
5. Евтушенко С. К. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии / С. К. Евтушенко, Н. Э. Казарян, В. А. Симонян // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 5 (15).
6. Григорьева С. Е. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции больных с дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дис. ... канд. техн. наук : спец. 14.00.13 / С. Е. Григорьева. — М., 2007. — 24 с.
7. Когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией в процессе воздействия транскраниальной магнитной стимуляцией / А. В. Степанченко, С. Е. Крымшаухалова, Т. Р. Мамедов [и др.] // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. — М., 2004. — С. 171–172.
8. Guse B. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review / B. Guse, P. Falkai, T. Wobrock // *J. Neural Transm.* — 2010. — Vol. 117. — P. 105–122.
9. Folstein M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician" / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research.* — 1975. — Vol.12 (3). — P. 189–198.
10. Pangman V. C. An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: Implications for Clinical Practice / V. C. Pangman, J. Sloan, L. Guse // *Applied Nursing Research.* — 2000. — Vol. 13 (4). — P. 209–213.
11. Волошин П. В. Судинна деменція / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, О. В. Дмитрієва // Мистецтво лікування. — 2004. — 5 (11). — С. 36–39.
12. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline / G. Waldemar, B. Dubois, M. Emre [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1–26.

REFERENCES

1. Mishchenko T.S. Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine. *Praktychna angiologia* 2009; 1/1: 5.
2. Krylova V.Yu, Nasonova T.I., Turchina N.S. Chronic cerebral ischemia. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* 2007; 3 (13).
3. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120: 2008-2039.
4. Wassermann E.M., Zimmermann T. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and Scientific Gaps. *Pharmacol Ther.* 2012 January; 133 (1): 98-107.
5. Yevtushenko S.K., Kazaryan N.E., Simonyan V.A. Application of transcranial magnetic stimulation in clinical neurology. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* 2007; 5 (15).



6. Grigorieva S.E. Effect of transcranial magnetic stimulation on cognitive function of patients with encephalopathy dyscirculatory. Abstract of thesis for cand. of tech. sciences spec. 14.00.13 "nervovi hvorobi". Moscow, 2007. 24 p.

7. Stepanchenko A.V., Krymshaukhalova S.E., Mamedov T.R., Sharov M.N., Savushkin A.N. The cognitive function of patients with encephalopathy in dyscirculatory effects of transcranial magnetic stimulation. *Actualnye problemy experimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. Moscow 2004, Apr., p.171-172.

8. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm* 2010; 117: 105-122.

9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12 (3): 189-198.

10. Pangman V.C., Sloan J., Guse L. An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Men-

tal State Examination: Implications for Clinical Practice. *Applied Nursing Research* 2000; 13 (4): 209-213.

11. Voloshin P.V., Mishchenko T.S., Dmitriyeva O.V. Vascular dementia. *Mistetstvo likuvannya* 2004; 5 (11): 36-39.

12. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur. J. Neurol* 2007; 14: 1-26.

Надійшла 20.05.2015

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 616.329/.33-008.17-07-089

М. М. Велигоцький, О. В. Горбуліч, В. В. Комарчук

ПРОФІЛАКТИКА НЕСПРИЯТЛИВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ АНТИРЕФЛЮКСНОЇ ФУНКЦІЇ КАРДІЇ ПРИ ГРИЖАХ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ Й АХАЛАЗІЇ СТРАВОХОДУ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

УДК 616.329/.33-008.17-07-089

Н. Н. Велигоцький, А. В. Горбуліч, В. В. Комарчук

ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИИ ПРИ ГРЫЖАХ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ И АХАЛАЗИИ ПИЩЕВОДА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Среди неблагоприятных результатов антирефлюксных процедур наиболее распространенными являются дисфагия и рецидив рефлюкса. Исследование электрической и двигательной активности НПС позволили вычислить вклад диафрагмального компонента и разработать модификации традиционных методов (Ниссена и Дора). Выполнение круорографии и фиксация манжеты к ножке диафрагмы в обеих методиках позволили усилить диафрагмальную часть замыкательного аппарата кардии и тем самым надежно корректировать рефлюкс, при этом сохраняется способность кардии к релаксации, что подтверждалось данными манометрии и мониторинга рН пищевода.

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ахалазия пищевода, лапароскопическая фундопликация.

UDC 616.329/.33-008.17-07-089

M. M. Velygotsky, O. V. Gorbulich, V. V. Komarchuk

PREVENTION OF ADVERSE OUTCOMES OF LAPAROSCOPIC CORRECTION OF ANTIREFLUX FUNCTION IN PATIENTS WITH REFLUX DISEASE AND ACHALASIA

The Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Kharkiv, Ukraine

Background. Postoperative dysphagia (ranges from 3.7 to 14.3 %) and recurrence of reflux (occurs in 4.5-8.0 % of cases) are most common among the adverse results of antireflux procedures. One of the options to improve the results of operative treatment is adaptation of surgical methods to the mechanisms of functioning of the lower esophageal sphincter (LES).

Materials and methods. The study of electrical and motor activity of LES allowed to calculate the contribution of the diaphragmal crura and to develop modifications of traditional methods with fixation of fundic wrap to cruroplasty zone. Traditional methods — 27 laparoscopic Nissen fundoplication (GERD patients), and 20 laparoscopic Dor patients (achalasia) are performed in investigation groups. We performed modified methods of surgical correction in 35 patients with GERD and 15 with achalasia of comparison groups.

Results. Esophageal manometry showed that mean relaxation LES pressure in traditional and modified Nissen procedure were (97.2±1.7) and (4.3±1.2) mm Hg respectively ($p<0.05$), basal LES tone was (26.4±3.8) and (27.5±4.6) mm Hg respectively ($p>0.05$). In achalasia group basal pressure were (15.8±2.1) mm Hg in Dor and (23.5±2.3) mm Hg modified Dor procedure ($p<0.05$), relaxation pressure were (7.7±1.8) and (4.5±0.8) ($p<0.05$). DeMeester index and dysphagia incidence were significantly lower in investigation groups.

Conclusion. Cruroplasty with wrap fixation is significant component in antireflux procedure, which allows use crus of the diaphragm to recreate the functionally active cardia that provides good functional results of operations, allowing to achieve good antireflux function of the cardia and keep its ability to relax.

Key words: hiatal hernia, achalasia of the esophagus, laparoscopic fundoplication.

Вступ

Незважаючи на значний прогрес, досягнутий останніми роками у розробці нових способів корекції недостатності кардії, що застосовуються для лікування гастроєзофагеальної рефлюкс-

ної хвороби (ГЕРХ), існує низка нерозв'язаних проблем [1; 5]. Серед несприятливих результатів лікування найчастіше трапляється післяопераційна дисфагія, яка навіть при виконанні флоппі-Ниссен фундоплекції становить від 3,7 до 14,3 %, а також рецидив рефлюксу, що ви-



вляється у 4,5–8,0 % випадків [1; 3; 5]. Відновлення замикального апарату кардії виконується і після корекції ахалазії стравоходу (АС), якщо цього не зробити, то після кардіоміотомії у 20–28 % хворих виникає патологічний рефлюкс [4].

Одним із варіантів поліпшення результатів лікування є урахування функціональних особливостей стравохідно-шлункового переходу і механізмів функціонування нижнього стравохідного сфінктера (НСС) при формуванні антирефлюксних бар'єрів [1; 2], що і було завданням нашого дослідження

Матеріали та методи дослідження

Вивчено результати лікування 98 хворих, яким виконувалася лапароскопічна корекція антирефлюксної функції кардії: 63 хворих на ГЕРХ, яким здійснювалася хірургічна корекція недостатності кардії, та 35 хворих на АС, яким виконували хірургічну корекцію замикального апарату кардії після езофагокардіоміотомії.

До досліджуваних груп увійшли 35 пацієнтів з ГЕРХ і 15 хворих на АС, у яких проводили корекцію з використанням розроблених у клініці методик. До групи порівняння включено 27 пацієнтів з ГЕРХ і 20 — з АС, яким виконували традиційні операції (операція Ніссена і Дора відповідно). Для оцінки ефективності хірургічного лікування проводили моніторинг рН стравоходу.

З метою визначення спроможності замикальних механізмів кардії пацієнтам виконували манометрію стравохідно-шлункового переходу (рис. 1, а) разом із електроміографією НСС і аналізом спектра у двох спектральних діапазонах (рис. 1, б і в), що дозволяло кількісно розрахувати участь ніжок діафрагми та гладком'язової частини у підтримці тонуусу НСС і розслабленні його при ковтанні. Для оцінки спроможності замикального апарату кардії виконували моніторинг рН.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз функціональних особливостей підтримки замикальної функції кардії дозволив розробити модифіковані методики корекції (рис. 2), що враховують роль діафрагмальної частини НСС у підтримці базального тонуусу, а також її релаксацію під час ковтання. Модифіковану флорпі-Ніссен фундоплікацію подано на рис. 2, б і в, модифіковану геміфундоплікацію (прототип операції Дора) — на рис. 2, г, д і е.

Сформульовано такі принципи хірургічної корекції кардії:

1. Обов'язковим елементом оперативної корекції замикального апарату кардії вважаємо виконання круорографії та фундоплікації: круорографія, на нашу думку, дозволяє посилювати замикальний апарат кардії, а також зберігати

функцію релаксації кардії після антирефлюксних операцій (див. рис. 2, а).

2. При формуванні антирефлюксної манжети, за винятком випадків з вираженими порушеннями перистальтики, охоплення стравоходу манжетю проводили на 360°, довжина манжети при цьому становила 2–3 см (за принципами формування флорпі-Ніссен фундоплікації — див. рис. 2, б).

3. Фундоплікаційну манжетю фіксували до ніжок діафрагми, що запобігало дислокації манжети і дозволяло ніжкам діафрагми здійснювати її тракцію під час тонічного скорочення, при цьому натяг стінки шлунка передавався на абдомінальний відділ стравоходу і посилював замикальний потенціал кардії (див. рис. 2, б і в).

4. Вибір методики оперативної корекції також враховував стан перистальтичної функції стравоходу — при порушенні перистальтичної

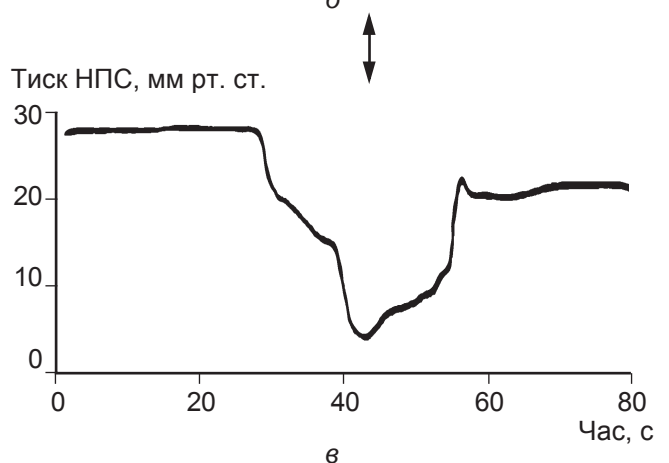
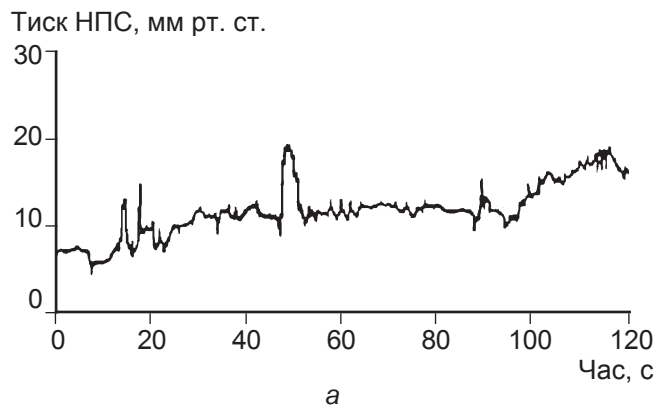


Рис. 1. Визначення спроможності замикальних механізмів кардії: а — моніторинг тиску у зоні нижнього стравохідного сфінктера; б — спектр електроміограми діафрагмальної частини нижнього стравохідного сфінктера; в — релаксація зони нижнього стравохідного сфінктера. Стрілками показано релаксацію нижнього стравохідного сфінктера та синхронне зменшення активності електроміограми



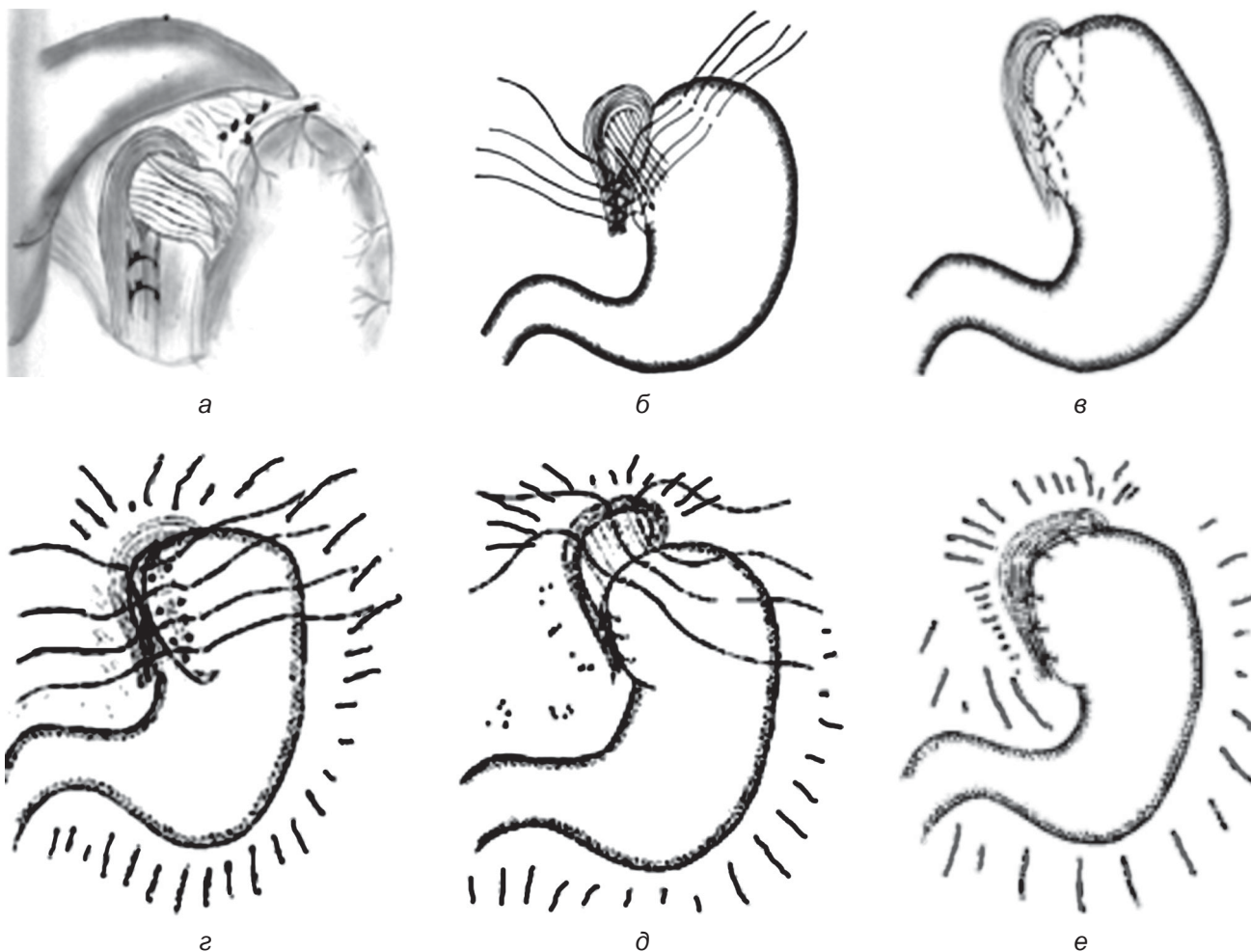


Рис. 2. Модифікована флоппі-Ніссен фундоплікація: а — крурорафія; б, в — модифікована методика корекції замикального апарату при гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі (патент України № 5667); г, д, е — варіант формування геміфундоплікаційної манжети при порушенні перистальтики або ахалазії стравоходу (патент України № 44717)

функції і високому ризику дисфагії виконували геміфундоплікації (див. рис. 2, г, д і е).

5. Ахалазія стравоходу — це стан з початковим порушенням перистальтичної функції, тому її корекцію виконували з використанням модифікованої передньої геміфундоплікації (див. рис. 2, г, д і е).

Порівняльну характеристику манометричних показників, що характеризували замикальний потенціал і функціональну активність зони стравохідно-шлункового переходу, а також індекс ДеМейстера у хворих в групах із різними методиками оперативної корекції представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Показники моторики стравохідно-шлункового переходу при виконанні флоппі-Ніссен фундоплікації й розробленої методики

Показник	Антирефлюксні методики			
	При корекції ГЕРХ		При ахалазії	
	Ніссена, n=27	Модифікація, n=35	Дора, n=20	Модифікація, n=15
Базальний тиск, мм рт. ст.	26,4±3,8	27,5±4,6	15,8±2,1	23,5±2,3
Тиск релаксації, мм рт. ст.	7,2±1,7	4,3±1,2*	7,7±1,8	4,5±0,8
Індекс ДеМейстера	19,2±2,3	8,6±1,2*	31,2±4,1	18,6±3,4*
Дисфагія, абс. (%)	3 (11)	1* (3)	—	—
Рецидив рефлюксу, абс. (%)	2 (7)	1 (3)	5 (25)	1* (7)

Примітка. * — відмінності між групами вірогідні (p<0,05).

Дані, наведені в табл. 1, показують, що виконання крурорафії та фіксація манжети до нижки діафрагми в обох методиках дозволяли підсилити діафрагмальну частину замикального апарату кардії і таким чином надійно контролювати рефлюкс, при цьому зберігалася достатня здатність кардії до релаксації.

Висновки

1. Найефективнішими для корекції замикальної функції кардії є фундоплікаційні процедури.

2. Обов'язковим елементом при корекції замикального апарату кардії вважаємо крурорафію, яка дозволяє використовувати нижки діафрагми для відтворення функціонально активного замикального апарату кардії, що забезпечує добрі функціональні результати операцій, сприяючи відновленню антирефлюксної функції кардії і збереженню її здатності до релаксації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Велигоцкий Н. Н. Рефлюксная болезнь / Н. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич. – Харків : Прапор, 2009. – 240 с.
2. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease / J. A. Broeders, F. A. Mauritz, U. Ahmed Ali [et al.] // Br. J. Surg. – 2010. – Vol. 97, N 9. – P. 1318–1330.
3. Comparison of results from a randomized trial 1 year after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications / O. O.

Koch, A. Kaindlstorfer, S. A. Antoniou [et al.] // Surg Endosc. – 2013. – Vol. 27, N 7. – P. 2383–2390.

4. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. / A. Rawlings, N. J. Soper, B. Oelschlager [et al.] // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 18–26.

5. Laparoscopic floppy Nissen fundoplication: 11-year follow-up / M. Schietroma, F. De Vita, F. Carlei [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 281–285.

REFERENCES

1. Veligotsky N.N., Gorbulich A.V. *Refluxnaya bolezn* [Reflux disease]. Kharkov, Prapor, 2009. 240 p.
2. Broeders J.A., Mauritz F.A., Ahmed Ali U. et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2010; 97 (9): 1318-1330.
3. Koch O.O., Kaindlstorfer A., Antoniou S.A. et al. Comparison of results from a randomized trial 1 year after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (7): 2383-2390.
4. Rawlings A., Soper N.J., Oelschlager B., et al. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc* 2012; 26 (1): 18-26.
5. Schietroma M., De Vita F., Carlei F., et al. Laparoscopic floppy Nissen fundoplication: 11-year follow-up. *Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23 (3): 281-285.

Надійшла 17.02.2015

УДК 616.329-072.1-089.168

О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, А. С. Лаврик,
О. П. Дмитренко, А. Ю. Згонник, Б. Б. Мовчан

РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СТРАВОХОДУ

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

УДК 616.329-072.1-089.168

А. Ю. Усенко, А. С. Тивончук, А. С. Лаврик, Е. П. Дмитренко, А. Ю. Згонник, Б. Б. Мовчан
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВОДА

ГУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені А. А. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

В статье приведен опыт выполнения лапароскопических оперативных вмешательств на пищеводно-желудочном переходе у 254 пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода. Лапароскопические эзофагокардиомиотомия и фундопликация выполнены 148 пациентам; лапароскопические фундопликация и крурорафия — 89 больным, 9 больным проведены различные виды рефундопликации, 7 — лапароскопические энуклеации миомы пищевода или желудка, торакоскопическая дивертикулектомия эпифренального дивертикула пищевода выполнена 1 пациенту. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности лапароскопического доступа в хирургическом лечении пациентов с патологией кардиоэзофагеальной зоны.

Ключевые слова: ахалазия кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, лейомиома пищевода, лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, лапароскопическая фундопликация.



Background. The most common benign diseases of the esophagus are achalasia cardia and hiatal hernia. Benign tumors of the esophagus are rare. The choice of surgical approach and a number of technical points when performing operations on the esophagus is important today.

The aim is studying results of surgical treatment of patients with benign diseases of the esophagus.

Methods. Laparoscopic myotomy and fundoplication was performed in 148 patients; laparoscopic fundoplication and crural closure — 89 patients, various types of refundoplication — 9 patients, laparoscopic enucleation of leiomyoma of the esophagus or stomach — 7 patients, thoracoscopic resection of esophageal diverticulum — 1 patient.

Results. Term follow-up was 1–13 years. Excellent and good results after laparoscopic myotomy were obtained in 144 (97.3 %) patients, intraoperative complications were observed in 8 patients, relapsed achalasia — 3 patients, developed reflux esophagitis — 1 patient. Excellent and good results after laparoscopic fundoplication were obtained in 84 (94.4 %) patients. Intraoperative complications were observed in 10 (7 %) patients. Poor treatment results were obtained in 4 patients; 3 (3.4 %) patients had relapsed hiatal hernia. Intensified expression of Barrett's esophagus was observed in 2 (2.2 %) patients after 1 and 2 years after antireflux surgery; 2 patients were performed Nissen refundoplication, 1 of them also was made stem vagotomy; 3 patients performed laparoscopic refundoplication; 4 patients with partial fundoplication were performed complete fundoplication.

Conclusions. Laparoscopic method allows to get excellent and good results in 93–96 % of patients in the remote period. Laparoscopic fundoplication and myotomy is the operation of choice in the surgical treatment of achalasia cardia and hiatal hernia.

Key words: esophageal achalasia, hiatal hernia, esophageal leiomyoma, laparoscopic myotomy, laparoscopic fundoplication.

Вступ

Найбільш розповсюджені доброякісні захворювання стравоходу — ахалазія кардії (АК) і грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Доброякісні пухлини стравоходу трапляються рідко. Найчастіше у стравоході розвиваються лейоміоми. Невеликі пухлини стравоходу звичайно перебігають безсимптомно і виявляються випадково при рентгенологічному дослідженні шлунково-кишкового тракту [1; 2]. Ахалазія є найбільш частим первинним порушенням моторики стравоходу, що потребує оперативного лікування і реєструється у одної людини на 100 тис. населення у рік, характеризується порушенням перистальтики стравоходу та неповним розслабленням нижнього стравохідного сфінктера під час ковтання [3]. Таке захворювання, як ГСОД, характеризується зміщенням органів черевної порожнини, крім стравоходу, у грудну порожнину через стравохідний отвір діафрагми [4].

Питання вибору хірургічного доступу та низка технічних моментів при виконанні опера-

цій на стравоході актуальні й нині. Упроваджені 23 роки тому відеоендохірургічні технології при лікуванні доброякісних захворювань стравоходу сьогодні розглядаються як метод вибору при хірургічному лікуванні хворих на ГСОД і АК. Проте незважаючи на досить великий досвід виконання лапароскопічних оперативних втручань на кардіоезофагеальній ділянці, питання профілактики виникнення ускладнень та розвитку рецидиву захворювання так остаточно й не вирішено.

Мета роботи — вивчення результатів хірургічного лікування хворих на доброякісні захворювання стравоходу.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні хірургії стравоходу та реконструктивної гастроентерології НІХІТ імені О. О. Шалімова НАМН України з 2001 по 2014 рр. лапароскопічні технології при виконанні операцій на кардіоезофагеальній ділянці були застосовані у 258 хворих. Серед них виконані лапароскопічні езофагокардіоміотомія та фундоплікація (ЛЕКМТФ) — 148 пацієнтам на

АК; лапароскопічні фундоплікація та круорофія (ЛФ) — 89 хворим на ГСОД; лапароскопічна енуклеція лейоміоми стравоходу або шлунка — 7 хворим; торакокопічна дивертикулектомія епіфренального дивертикула стравоходу — 1 пацієнту. Крім того, 13 хворим із рецидивами ГСОД виконані різні способи лапароскопічної рефундоплікації, серед них 8 пацієнтів, прооперованих раніше в інших лікувальних закладах країни.

Серед 148 хворих на АК було 88 жінок і 60 чоловіків, середній вік — $43,2 \pm 12,6$ (від 19 до 73 років). Так, II тип АК (S-подібний стравохід) спостерігали у 7 (4,7 %) хворих. Ще 68 % пацієнтів мали в анамнезі по два і більше курсів пневмокардіодилатації або введення ботулотоксину. Симультанні операції виконані у 23 % хворих. Конверсія — у 2 (1,4 %) пацієнтів.

Серед хворих на ГСОД жінок було 53, чоловіків — 45 осіб, середній вік становив $49,9 \pm 11,6$ (від 18 до 73 років). Показаннями до оперативного втручання були: дисфагія — у 3 хворих, рецидив гастроєзофагеальної рефлюксної хворо-

би — у 4, за грудинний біль — у 2. Серед пацієнтів, оперованих уперше, діагноз аксіальна ГСОД (type I) встановлений 38 (42,7 %) пацієнтам; параезофагеальна ГСОД (type II) — 28 (31,5 %) хворим; змішана грижа з укороченням стравоходу (type III) — 20 (22,5 %) пацієнтам; type IV — 3 (3,4 %) пацієнтам. Симультанні операції виконані у 11 (12,4 %) хворих; конверсія — у 2 (2,2 %) хворих; ЛФ за Nissen — у 55; за Nissen — Rossetti — у 5; за Toupet — у 23; за Nissen — Donahue (позавагусна) — у 6 пацієнтів. Крурорафія була виконана 92 %, у 5 (4,45 %) хворих було застосовано сітчастий протез Proceed.

Результати дослідження та їх обговорення

Термін спостереження становив від 1 до 13 років. Летальних випадків не зафіксовано. Відмінні та добрі результати після ЛЕКМТФ отримані у 144 (97,3 %) пацієнтів, відзначено зниження тиску в порожнині стравоходу, звуження його діаметра, нормалізація евакуації через стравохідно-шлунковий перехід. Спостерігалися такі інтраопераційні ускладнення, як пневмомедіастинум — у 3 (2,0 %) пацієнтів, лівобічний пневмоторакс — у 1 (0,7 %) хворого, перфорація слизової оболонки у 4 (2,7 %) пацієнтів. Віддалені ускладнення: рецидив ахалазії — у 3 (2,0 %) хворих, рефлюкс-езофагіт — 1 (0,7 %) пацієнта. Рецидив АК виник при спостереженні від 3 до 5 років. Повторно виконано лапароскопічне оперативне втручання 2 (1,4 %) хворим — через 4 та 5 років після первинної операції. Через 3 роки після повторної операції у жодного з них не було рецидиву. Крім того, 1 (0,7 %) пацієнт відмовився від оперативного втручання, йому було проведено курс ендоскопічної пневмокардіодилатації через 4 роки після оперативного втручання. При спостереженні протягом 2 років цей хворий почував себе добре, даних щодо рециди-

ву захворювання не реєстрували.

Відмінні та добрі результати після ЛФ отримані у 84 (94,4 %) пацієнтів, відзначена позитивна рентгенологічна, рН-метрична динаміка, відсутність або істотне зниження клінічних проявів (печія, відрижка, регургітація).

Інтраопераційні ускладнення мали місце у 10 (7 %) хворих: у 5 (6 %) — пневмомедіастинум, у 3 (3,4 %) — пневмоторакс, у 1 (0,7 %) — кровотеча з короткої судини шлунка, у 1 (0,7 %) хворого — травматичне ушкодження печінки. Кровотеча з короткої судини шлунка та печінки була зупинена лапароскопічно під час операції.

У 5 (5,6 %) хворих протягом перших 6 міс. спостереження періодично з'являлася дисфагія I ступеня, але це істотно не впливало на якість життя хворих і не потребувало додаткової медичної корекції.

Незадовільні результати лікування зафіксовані у 4 хворих у термін спостереження від 1,5 до 2 років. У 3 (3,4 %) пацієнтів виник рецидив ГСОД, у 2 з них у стравоході діагностували рефлюкс-езофагіт LA-B. У 2 (2,2 %) хворих через 1 та 2 роки після антирефлюксного оперативного лікування посилилися прояви стравоходу Барретта. Через 1 рік у одної хворої була виконана селективна проксимальна ваготомія та парціальна рефундоп्लीкація. Через 2 роки їй провели 3 курси ендоскопічної абляції слизової оболонки стравоходу Барретта з призначенням інгібіторів протонної помпи (ІПП). Ще одному пацієнту було проведено 2 курси абляції стравоходу Барретта та призначено ІПП.

При рецидивах ГСОД 4 хворим, яким раніше виконали парціальну фундоп्लीкацію, проведено лапароскопічну повну рефундоп्लीкацію, решті (9 хворим) — лапароскопічні крурорафія та рефундоп्लीкація за Nissen, серед них: 1 — передня стовбурава ваготомія, 3 — крурорафія з тефлоновими прокладками, 4 — фундоп्लीка-

ція з тефлоновими прокладками.

У 2 пацієнтів із 7 під час енуклеації лейоміоми стравоходу була перфорована слизова оболонка. Дефект слизової оболонки було ушито під час оперативного втручання без переходу на конверсію. У віддалені терміни спостереження за цими хворими даних щодо рецидивів лейоміоми не виявлено.

Висновки

Прецизійність лапароскопічного доступу дозволяє отримати відмінні та добрі результати більш ніж у 93 % пацієнтів у віддаленому періоді. Лапароскопічні міотомія і фундоп्लीкація є операціями вибору у хірургічному лікуванні ахалазії кардії та грижі стравохідного отвору діафрагми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pohl D. Achalasia: an Overview of Diagnosis and Treatment / D. Pohl, R. Tutuian // *Journal of Gastrointestinal and liver diseases*. – 2007. – Vol. 16, N 3. – P. 297–303.
2. Spechler S. Classification of oesophageal motility abnormalities / S. Spechler, D. Castell // *Gut*. – 2001. – Vol. 49, N 1. – P. 145–151.
3. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis / G. M. Campos, E. Vittinghoff, C. Rabl [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol 249, N 1. – P. 45–57.
4. Hiatal hernias / C. Dean, D. Etienne, B. Carpentier [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 291–300.

REFERENCES

1. Pohl D., Tutuian R. Achalasia: an Overview of Diagnosis and Treatment. *Journal of Gastrointestinal and liver diseases*. 2007; 3 (16): 297-303.
2. Spechler S., Castell D. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 1 (49): 145-151.
3. Campos G.M., Vittinghoff E., Rabl C., Takata M., Gadenstatter M., Lin F., Ciovisca R. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 2009; 1 (249): P 45-57.
4. Dean C., Etienne D., Carpentier B., Gielecki J., Tubbs R.S., Loukas M. Hiatal hernias. *Surgical and Radiologic Anatomy* 2012; 4 (34): 291-300.

Надійшла 17.02.2015



М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, Г. Ю. Мошківський,
А. В. Гоман, А. Г. Дейниченко, М. С. Загрийчук, І. І. Булик, А. І. Гуцуляк

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЖОВЧОТЕЧ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ МАЛОІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова
НАМН України», Київ, Україна

УДК 616.366-002-072.1-089.819-089.87

М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, Г. Ю. Мошковский, А. В. Гоман, А. Г. Дейниченко,
М. С. Загрийчук, И. И. Булик, А. И. Гуцуляк
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЙ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

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

Проведен аналіз результатів лікування больних з желчеистечениями після холецистэктомии за последние 10 лет. Проанализированы результаты хирургического лечения 285 больнх с желчеистечениями. Выделены две группы больнх. Первая — 247 (86,7 %) больнх с желчеистечениями по наружному дренажу холедоха (НДХ), вторая — 38 (13,4 %) больнх без НДХ. В первой группе эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнена у 228 (92,3 %) больнх, литоэкстракция — у 191 (77,3 %), в т. ч. с механической литотрипсией — у 47 (19,0 %) больнх. Оперативное лечение лапаротомным доступом перенесли 11 (4,5 %) пациентов. Умерла 1 (0,4 %) больная. Во второй группе у 17 (44,8 %) больнх выполнили эндоскопическую папиллосфинктеротомию со стентированием или без него. Чрескожное дренирование перенесли 10 (26,3 %) больнх. Релапароскопия и лапаротомия выполнены у 8 (21,0 %) и 9 (23,6 %) больнх соответственно. Умер 1 (2,6 %) больнои.

Эндоскопические транспапиллярные и чрескожные вмешательства, релапароскопия являются малотравматическими, эффективными методами при желчеистечениях после холецистэктомии и вытеснили лапаротомию, которая применялась ранее.

Ключевые слова: желчеистечение, холецистэктомия, релапароскопия, эндоскопическая ретроградная холангиография.

UDC 616.366-002-072.1-089.819-089.87

М. Yu. Nychytaylo, P. V. Ogorodnyk, G. Yu. Moshkivskyy, A. V. Goman, A. G. Deynychenko,
M. S. Zagriychuk, I. I. Bulyk, A. I. Hutsulyak
SURGICAL TREATMENT OF BILE LEAKAGE AFTER CHOLECYSTECTOMY WITH USE OF MINIINVASIVE METHODS

State Institute "National Shalimov Institute of Surgery and Transplantation NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

Introduction. We studied efficacy of minimally invasive treatment of postcholecystectomy bile leak.

Materials and methods. Results of treatment of 285 patients with bile leakage after cholecystectomy were analyzed. All patients were treated in the Ukrainian National Institute of Surgery from 2005 to 2014; 79 patients were treated in the Institute for the first time, the others had therapy different hospitals before. Two main groups were created. First group with external biliary drainage, the second group without external bile drainage. Ultrasound, CT, MRCP, fistulography, ERCP were used as diagnostic methods. We determined the source and intensity of bile leakage, localization of liquid formations, the state of the bile ducts. After diagnosing percutaneous drainage, endoscopic sphincterotomy with/without endobiliary stenting were performed. If patient's condition did not improve, relaparoscopy was performed, but at the early stages of study we used laparotomy.

Results. In first group retrograde pancreaticholangiography, papillosphincterotomy and litoextraction were performed in 93.2 % of all cases. Bile leakage stopped in 6 (15.8%) patients of second group. Endoscopic sphincterotomy with/without endobiliary stenting were performed in 17 patients. Percutaneous drainage was performed in 10 patients. Relaparoscopy and laparotomy were performed in 8 and 9 patients correspondently. One patient died.

Conclusions. Endoscopic and percutaneous intervention, relaparoscopy are mini-invasive and effective methods in every kind of postcholecystectomy bile leakage.

Key words: bile leak, cholecystectomy, relaparoscopy, endoscopic retrograde cholangiography.

Вступ

Жовчотечі по зовнішньому дренажу холедоха (ЗДХ) виникають унаслідок наявності ок-

люзії жовчних проток, що не була діагностована або адекватно ліквідована до або під час холецистектомії. Їх частота залежить від якості хірургіч-

ної допомоги — рівня доопераційної діагностики та хірургічного втручання. Причинами жовчотеч у післяопераційному періоді бувають: резидуаль-



ний холедохолітиаз, стенозувальний папіліт, хронічний індуративний панкреатит і недіагностовані пухлини периампулярної зони.

Жовчотечі у хворих без ЗДХ після холецистектомії виникають у 0,3–2,7 % випадків [1]. Значну роль в їх виникненні відіграють указані вище причини біліарної обструкції, а крім того, особливості оперативного втручання. Джерелом їх буває часткове ушкодження магистральних жовчних протоків, але найчастіше — культі міхурової та субвезикальних протоків. Жовчотеча може призводити до утворення біломи, зовнішньої нориці, місцевого або розповсюдженого перитоніту, що може значно подовжувати терміни лікування, спричиняти серйозні ускладнення і навіть летальний кінець, особливо якщо не діагностується і не лікується на ранніх стадіях [2; 3]. У початковому періоді, коли досвід малоінвазивних методик був невеликий, жовчотечі лікували консервативно, а при невдачі — виконували лапаротомію. Зі зростанням досвіду та підвищенням рівня довіри до лапароскопії та малоінвазивних методик стало зрозуміло: жовчотечі необхідно лікувати з малоінвазивного доступу, що потенційно знижує летальність і покращує результати [4–6]. Ми представляємо свій досвід застосування малоінвазивних методик у хворих із жовчотечами в післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

За період 2005–2014 рр. були проліковані 285 хворих із жовчотечами після холецистектомії. Першу групу утворили 247 (86,6 %) хворих з жовчотечею із ЗДХ, другу — 38 (13,3 %) хворих із внутрішньою жовчотечею без ЗДХ. Із першої групи у клініці НІХТ оперовано 68 (27,5 %) хворих, 179 (72,5 %) направлено з інших лікувально-профілактичних закладів. У другій групі 11 (28,9 %) пацієнтів оперували в інституті, а 27 (71,1 %) направлені з інших клінік.

Чоловіків було 97 (34,0 %), жінок 188 (66,0 %), середній вік — $(57,4 \pm 10,5)$ року (37–76 років). Основними симптомами були виділення жовчі через підпечінковий дренаж або в черевну порожнину, біль, нудота, гарячка і здуття живота, загальна слабкість. У 20 (52,6 %) хворих другої групи без ЗДХ діагноз був встановлений за вмістом жовчі в інтраопераційно встановленому дренажі у підпечінковий простір. У 9 (23,6 %) хворих діагностували жовчний перитоніт, у 9 (23,6 %) — біломи. Після загальноклінічного і лабораторного дослідження, включаючи печінкові тести, усім виконували УЗД. Тактика для хворих із ЗДХ включала виконання черездренажної фістулографії на 2-гу–3-тю післяопераційну добу, і при вільній прохідності жовчних шляхів дренаж перекривали. За наявності ознак стенозуючого папіліту, резидуального холедохолітиазу виконували папілосфінктеротомію, літоекстракцію, за необхідності — механічну літотрипсію.

У другій досліджуваній групі при невеликому дебіті жовчі (<300 мл) по дренажу черевної порожнини та відсутності явищ перитоніту, без проявів резидуального холедохолітиазу проводили консервативне лікування. При виявленні явищ біліарної гіпертензії, конкрементів у загальній жовчній протоці (ЗЖП) виконували ендоскопічну ретроградну холангіопапілографію (ЕРХПГ), папілосфінктеротомію з ревізією та санацією жовчних шляхів або ендобіліарне стентування. Якщо у черевній порожнині виявляли рідинні скупчення, то виконували їх дренажування під УЗД-контролем за методикою Сельдінгера. При дебіті жовчі ≥ 300 мл та відсутності зменшення за 2–3 доби виконували ендоскопічні декомпресивні втручання — папілосфінктеротомію, ендобіліарне стентування.

При великих скупченнях жовчі у черевній порожнині, явищах жовчного перитоніту виконували релапароскопію з

санацією та дренажуванням черевної порожнини, виявляли та лігували джерело жовчотечі шляхом кліпування або прошивання.

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість жовчотечі у пацієнтів першої групи становила від 3 до 18 діб, у середньому 16 діб, у другій групі — від 6 до 27 днів, у середньому 11 днів. Середній об'єм жовчотечі — 580 і 270 мл у хворих першої та другої груп відповідно.

Усім 247 хворим першої групи після УЗД виконували черездренажну фістулографію. У 19 хворих патологію жовчних протоків не діагностували, тому дренаж був перекритий. Резидуальний холедохолітиаз діагностовано у 132 (53,4 %) хворих, стенозувальний папіліт — у 17 (6,9 %), їх поєднання — у 79 (31,9 %), тубулярний стеноз ЗЖП — у 2 (0,8 %), пухлини периампулярної зони — у 2 (0,8 %). Ендоскопічна папілосфінктеротомія виконана у 228 (92,3 %) хворих, літоекстракція — у 191 (77,3 %), у тому числі з механічною літотрипсією через транспапілярний доступ — у 47 (19,0 %) хворих. Черезшкірне дренажування рідинних скупчень під УЗ-контролем виконане у 9 (3,6 %) хворих (табл. 1). У 7 (2,8 %) пацієнтів множинні ендоскопічні спроби видалити великі множинні конкременти ЗЖП були неефективними. З лапаротомного доступу оперовані 11 (4,5 %) хворих, холедохолітотомія виконана у 7 (2,8 %) пацієнтів, холедоходуоденотомія — у 2 (0,8 %) пацієнтів, гепатикоєюностомія також у 2 (0,8 %) хворих.

Серед хворих другої групи черезшкірно-черезпечінкове дренажування скупчень під УЗ-контролем проведено у 10 (26,3 %) хворих, у 3 (7,8 %) із них попередньо виконана ЕРХПГ + папілосфінктеротомія та літоекстракція. У 2 (5,2 %) хворих ЕРХПГ виконана після черезшкірного дренажування, враховуючи дебіт жовчі більше 300 мл, що був спричинений холедохолітиазом та стенозу-



Таблиця 1

Малоінвазивні втручання у хворих з жовчотечами, абс. (%)

Вид втручання	Перша група, n=247	Друга група, n=38
Черезшкірне дренивання	9 (3,6)	10 (26,3)
ЕПСТ	37 (15,0)	5 (13,1)
ЕПСТ + літоекстракція	144 (58,3)	9 (23,7)
ЕПСТ + літотрипсія + літоекстракція	47 (19,0)	3 (7,9)
Релапароскопія	0	8 (21,0)
Відкриті втручання	11 (4,4)	9 (23,7)

Примітка. У деяких хворих виконували декілька втручань одночасно, наприклад черезшкірне дренивання та ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) або ЕПСТ та відкрите втручання.

вальним папілітом. У 6 (15,7 %) хворих із зовнішніми жовчотечами дебіт жовчі був менше 300 мл, поступово зменшився і жовчотеча припинилася самостійно протягом 5–14 днів. Серед інших 14 (36,8 %) хворих, у яких дебіт жовчі становив ≥ 300 мл та не зменшувався, ЕРХПГ виконали у 12 (31,6 %) випадках. Холедохолітаз був діагностований у 8 (21,0 %) хворих, жовчні протоки сановані ендоскопічно. Ендобіліарні стенти встановлені у 6 (15,8 %) хворих. ЕРХПГ виконана у 17 (44,7 %) пацієнтів, у всіх випадках успішно (див. табл. 1).

В однієї хворої при дослідженні фістулограми, ЕРХПГ і магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) виявлено рідкісне ушкодження лівої часткової протоки з утворенням біломи, яка була дренована черезшкірно. Дебіт жовчі становив 280 мл і поступово зменшувався, а жовчотеча припинилася. При спостереженні через рік стан задовільний, спостерігається атрофія лівої частки (рис. 1, 2). У 8 (21,0 %) хворих виконані релапароскопічні санації та дренивання черевної порожнини, показанням до яких був жовчний перитоніт, у 6 (15,8 %) з них після черезшкірного дренивання та ендоскопічних втручань, що були недостатньо ефективні. У 2 (5,3 %) хворих релапароскопія була виконана одразу після виявлення рідини у черевній порожнині та відсутності патології магістральних жовчних

проток за даними МРХПГ. Джерелами жовчотечі у 2 (5,3 %) хворих були культя міхурової протоки без кліпси, у 4 (10,6 %) — субвезикальні протоки в ложі жовчного міхура, у 1 (2,6 %) — ушкодження аберантної протоки, у 1 (2,6 %) пацієнта патології не виявлено. На початкових етапах дослідження, з 2005 по 2007 рр., у 9 (23,7 %) хворих виконано лапаротомію (показаннями були явища перитоніту чи тривала жовчотеча). Джерелами жовчотечі у 4 (10,6 %) хворих виявилися некліпована культя міхурової протоки, у 2 (5,3 %) — субвезикальні протоки в ложі жовчного міхура, у 1 (2,6 %) — аберантна протока, у 2 (5,3 %) — патології не виявлено (табл. 2). При цьому холедохолітаз був діагностований та ліквідований у 4 (10,5 %) хворих. Помер 1 (2,6 %) пацієнт, у якого розвинулася гостра серцево-судинна недостатність на фоні санованого під час лапаротомії жовчного перитоніту. Серед ускладнень ендоскопічних втручань у 2 (5,3 %) хворих спостерігались явища гострого панкреатиту помірної тяжкості, черезшкірні втручання проведені без ускладнень.

Наявність ЗДХ рятує хворого від наслідків біліарної гіпертензії, дає змогу провести фістулографію та виявити причини біліарного блоку. У більшості випадків це резидуальний холедохолітаз, стенозуювальний папіліт або їх поєднання, що ефективно лікуються ендоскопічним транспапілярним

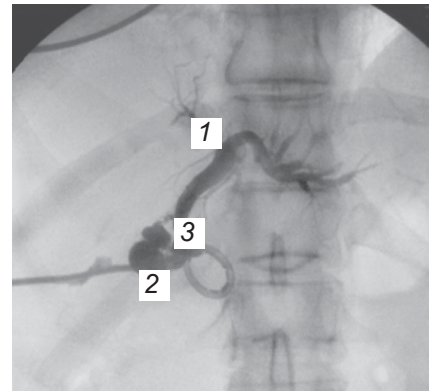


Рис. 1. Фістулографія хворої Б. через 8 днів після черезшкірного дренивання біломи дренажем pigtail. Контрастування тільки лівої часткової протоки: 1 — протока IV сегмента; 2 — залишкова порожнина біломи, протоки правої частки (правіше першої стрілки) не контрастуються; 3 — кліпси на культі лівої часткової протоки

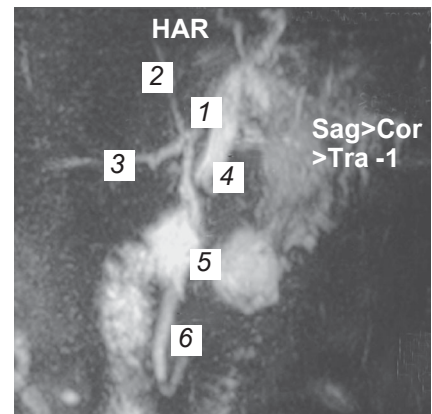


Рис. 2. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія хворої Б.: 1, 2 — праві передні сегментарні протоки; 3 — права задня секторальна протока; 4 — розширена ліва часткова протока; 5, 6 — гепатикохоledох без ознак гіпертензії

Таблиця 2

Джерела жовчотеч у хворих другої групи, абс. (%)

Джерело жовчотечі	Кількість хворих
Культя міхурової протоки	13 (34,2)
Ложе жовчного міхура	6 (15,8)
Крайове ушкодження холедоха	1 (2,6)
Аберантна протока	2 (5,3)
Не виявлено	16 (42,1)
Усього	38 (100)



доступом. Тільки у деяких випадках не вдається ендоскопічно видалити конкременти, тоді необхідна повторна операція, що є неприємним моментом як для хворого, так і для хірурга. Ефективність ендоскопічного лікування залежить від досвіду спеціаліста, що виконує втручання, та технічного забезпечення. Рідко причиною жовчотечі по ЗДХ є не діагностовані до операції тубулярний стеноз ЗЖП, періампулярні пухлини.

Більшість жовчотеч із субвезикальних проток (проток Люшка) не діагностуються під час лапароскопічної холецистектомії, що зумовлено підвищеним тиском у черевній порожнині при лапароскопічній операції та уповільненим виділенням жовчі під час загального наркозу. Тому слід ретельно оглядати ложе жовчного міхура на предмет можливого ушкодження дрібних ходів Люшка, корисним є застосування для цього марлевого тупфера. Крім того, спайковий процес у ложі жовчного міхура після лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) незначний, тому жовчотеча з ушкоджених дрібних жовчних проток не може швидко припинитися [7]. Це пояснює більшу кількість жовчотеч із ложа жовчного міхура після ЛХЕ порівняно з відкритими операціями, коли ложе зашивається. Труднощі післяопераційної діагностики джерела жовчотечі полягають ще й у тому, що при діагностичній ЕРХПГ не виникає екстравазації контрасту при перерізанні аберантної протоки і кліпуванні її центральної культи та при пересіченні печінково-міхурових проток, проток Люшка. Також при тангенціальному ушкодженні субвезикальних проток рідко досягається достатній тиск контрастної речовини для її екстравазації через віддалений та невеликий дефект. Такі види ушкодження можна діагностувати тільки при релапароскопії або лапаротомії. Для діагностики жовчотеч з аберантних проток слід одночасно порівняти МРХПГ та ЕРХПГ, при

цьому на ЕРХПГ буде відсутнє контрастування пересіченої сегментарної або секторальної протоки порівняно з МРХПГ, де вона візуалізуватиметься. Крім того, на жовчотечу з аберантної протоки буде вказувати відсутність зменшення дебіту жовчі після ендобіліарної декомпресії [8].

У діагностично-лікувальному алгоритмі ми орієнтувалися на дебіт жовчі та наявність ознак перитоніту. Якщо дебіт жовчі був ≥ 300 мл і не зменшувався в динаміці, це вказувало на достатньо великий дефект у ЗЖП або наявність біліарної гіпертензії (резидуальний холедохолітиаз, стенозувальний папіліт). У таких випадках виконували ЕРХПГ у плановому порядку з метою діагностики та одночасного лікувального втручання (літоекстракція, папілосфінктеротомія, ендобіліарне стентування). У разі появи ознак жовчного перитоніту на 2-гу–3-тю післяопераційну добу необхідна ургентна ЕРХПГ. З діагностичною метою потрібно невідкладно виконувати МРХПГ, що є неінвазивним методом, який надає повну інформацію щодо прохідності жовчних проток, наявності холедохолітазу, біліарної гіпертензії, локалізації рідинних скупчень. При виявленні вказаних станів, невідкладно виконували ЕРХПГ з лікувальною метою та налагоджували адекватне дронування черевної порожнини. При збереженні чи наростанні явищ перитоніту проводили релапароскопічне втручання. Якщо дані МРХПГ вказували на відсутність холедохолітазу та біліарної гіпертензії за наявності ознак жовчного перитоніту, виконували релапароскопію без ЕРХПГ [9; 10]. Доброякісні властивості жовчного перитоніту сприяють ефективності малоінвазивного лікування. Слід відмітити, що особливо при тяжких холецистектоміях дронування підпечінкового простору полегшує діагностику та лікування жовчотеч, його слід проводити при гострому холециститі та технічних склад-

нощах при хронічному холециститі. Водночас при неадекватному встановленні дренажу або його зміщенні, перекритті просвіту, передчасному видаленні жовчотеча може не проявитися, що й спостерігали у 4 (10,5 %) з 20 (52,6 %) хворих із дронуванням черевної порожнини.

Висновки

Застосування МРХПГ, черезшкірно-черезпечінкових втручань, ендоскопічної транспапільярної декомпресії жовчних проток, релапароскопії дає можливість проводити лікування післяопераційних жовчотеч із використанням малоінвазивних технологій та уникати виконання лапаротомії.

2. Впровадження малоінвазивних транспапільярних і лапароскопічних втручань, черезшкірно-черезпечінкових дронувань під контролем УЗД знизило кількість лапаротомій у першій групі до 4,5 %.

3. Запропоновані методи лікування жовчотеч у хворих другої групи дозволили уникнути виконання лапаротомій за останні 8 років. Лише на етапі освоєння методики, у перші 2 роки, лапаротомію виконано у 9 (23,7 %) хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Диагностика и лечение ранних билиарных осложнений после холецистэктомии* / Н. А. Кузнецов, А. А. Соколов, А. Т. Бронтвейн, Э. Н. Артемкин // Хирургия. – 2011. – № 3. – С. 3–7.
2. *Профилактика поврежденных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии: клинические рекомендации* / М. Е. Ничитайло, В. В. Грубник, А. В. Скумс [и др.] // Клиническая хирургия. – 2013. – № 6. – С. 5–9.
3. *Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective* / L. Way, L. Stewart, W. Gantert [et al.] // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 237. – P. 460–469.
4. *Endoscopic management of postcholecystectomy biliary leakage* / V. Singh, G. Singh, G. R. Verma, R. Gupta // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 409–413.



5. Treatment of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy / A. Nordin, J. M. Gronroos, H. Maki-salo [et al.] // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 100. – P. 42–48.

6. Relaparoscopy in Minor Bile Leakage After Laparoscopic Cholecystectomy: An Alternative Approach? / A. R. Barband, A. Daryani, M. Bassir, A. Fakhree // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2011. – Vol. 21, N 4. – P. 288–291.

7. Bile leakage following laparoscopic cholecystectomy / J. L. Albasini, V. S. Aledo, S. P. Dexter [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 9, N 12. – P. 274–277.

8. Non-Operative Management of Right Posterior Sectoral Duct Injury Following Laparoscopic Cholecystectomy / L. M. Mazer, E. B. Tapper, J. M. Sarmiento [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1237–1242.

9. An algorithm for the management of bile leak following laparoscopic cholecystectomy / F. Ahmad, R. N. Saunders, G. M. Lloyd [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2009. – Vol. 89, N 1. – P. 51–56.

10. Zerem E. Minimally invasive management of biliary complications

after laparoscopic cholecystectomy / E. Zerem, S. Omerovic // *European Journal of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 20. – P. 686–689.

REFERECES

1. Kuznetsov N.A., Sokolov A.A., Brontvein A.T., Artemkin E.N. Diagnostics and treatment of postcholecystectomy biliary complications. *Khirurgiia* 2011; 3: 3-7.

2. Nichitailo M.E., Grubnik V.V., Skums A.V., Ogorodnik P.V., Tkachenko A.I., Malinovskiy A.V. Prophylaxis of injuries of biliary ducts in laparoscopic cholecystectomy: clinical recommendations of Ukrainian association of specialists for miniinvasive, endoscopic and laser technologies. *Klin Khir* 2013; 6: 5-10.

3. Way L.W., Stewart L., Gantert W., Liu K., Lee C.M., Whang K., Hunter J.G. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2009; 237: 460-469.

4. Singh V., Singh G., Verma G. R., Gupta R. Endoscopic management of postcholecystectomy biliary leakage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9 (4): 409-413.

5. Nordin A., Gronroos J. M., Maki-salo H. et al. Treatment of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. *Scandinavian Journal of Surgery* 2011; 100: 42-48.

6. Barband A.R., Daryani A., Bassir M., Fakhree A. Relaparoscopy in Minor Bile Leakage After Laparoscopic Cholecystectomy: An Alternative Approach? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21(4): 288-291.

7. Albasini J.L., Aledo V.S., Dexter S.P., Marton J., Martin I.G., Mc Mahon M. Bile leakage following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2010; 9(12): 274-277.

8. Mazer L.M., Tapper E.B., Sarmiento J.M. et al. Non-Operative Management of Right Posterior Sectoral Duct Injury Following Laparoscopic Cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1237-1242.

9. Ahmad F., Saunders R. N., Lloyd G.M., Lloyd D.M., Robertson G. An algorithm for the management of bile leak following laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 89 (1): 51-56.

10. Zerem E., Omerovic S. Minimally invasive management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 686-689.

Надійшла 17.02.2015

УДК 616.366-002.1-089.87-072.1

К. І. Шаповалова, В. В. Грубник, О. С. Дюжев, Р. П. Ромак

РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАНКРЕАТИТІВ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПРОТОВОЇ СИСТЕМІ ПЕЧІНКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

УДК 616.366-002.1-089.87-072.1

Е. И. Шаповалова, В. В. Грубник, А. С. Дюжев, Р. П. Ромак
РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПАНКРЕАТИТОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПРОТОВОЙ СИСТЕМЕ ПЕЧЕНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

Представлены результаты различных транспиллярных вмешательств у больных с желчно-каменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, обусловленным наличием мелких конкрементов в холедохе. Группа исследуемых больных составила 94 пациента в возрасте от 35 до 75 лет, которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Ревизия протоковой системы печени проводилась под контролем интраоперационной холангиографии и интраоперационной холангиоскопии. Конкременты удалялись с помощью корзинки Дормиа, путем «сцеживания» и вымыванием. Для обеспечения полного вымывания конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки у 22 больных были применены методика баллонной дилатации большого дуоденального сосочка. В последующем проведено сравнение частоты возникновения транзиторной гиперамилаземии в послеоперационном периоде при различных транспиллярных вмешательствах.

Ключевые слова: послеоперационный панкреатит, желчнокаменная болезнь, большой дуоденальный сосок.



THE RISK OF POSTOPERATIVE PANCREATITIS AFTER LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN THE DUCTAL SYSTEM OF THE LIVER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In the real work results of various transpapillary interventions at patients suffering from biliary stones complicated with choledocholithiasis, the existence of small concretions in the choledochus are presented. One of the most dangerous complications of biliary surgery is the development of acute pancreatitis after the transpapillary interventions both in the laparoscopic and endoscopic surgery. The analysis of materials at our clinic for the past 5 years revealed that acute pancreatitis occurs after transpapillary intervention development. The reasons for this are various complications but according to most authors, this is due primarily to the injuries of ampullar and periampullar area as well as large duodenal papilla and Virsung's duct injury which leads to inflammation of the pancreatic head parenchyma with the development of further complications.

The **aim** of our study was to reduce the risk of postoperative pancreatitis using balloon dilatation.

Materials and methods. During 2014 at the Sumy Regional Hospital there was conducted a comparative study of laparoscopic interventions for choledocholithiasis, which included 94 patients. The age of patients was 35–75 years, mean age was (52.0±5.4) years. Urgently there were admitted (29.8%) with an attack of acute calculous cholecystitis, other patients were hospitalized in a planned manner with the presence of chronic calculous cholecystitis. The presence of jaundice with increased total bilirubin blood from 45 to 200 mmol/l was noted in 57 patients (60.6%). In the preoperative stage choledocholithiasis was diagnosed in 61 (64.8%) patients, and 26 (27.6%) patients anticipated with more probability, and 7 (7.4%) patients with choledocholithiasis diagnosis was established intraoperatively. All patients were operated laparoscopically by the standard method.

In the first group of patients that were 35 (37.2%) patients, common bile duct revision was carried out without transpapillary interventions, and in the second group, 59 (62.7%) patients with common bile duct revision were carried out transpapillary intervention (balloon dilatation — 28 patients, bouginage — 18 patients, pushing calculus end with the fibrocholedoscope into the lumen of the duodenum — 8 patients, ERCP and partial papillosphinctrotomy followed with lytoextraction — 5 patients). Laparoscopic intervention was ended by Pykovski drainage in 74 patients, and Kerry's — 20 patients.

Results. In the first group there were no complications but in 4 patients of this group during the first 3–4 days after surgery there was observed a small (20–30 ml) bile leakage from catching drainages, 6 patients of this group were observed transient increase blood amylase 1–2 days after surgery that did not require significant medical correction. The second group — 47 (79.6%) patients were noted transient increase in blood amylase to 80–100 IU/l in the first 3 days after surgery. In 26 patients who performed bouginage and pushing calculus with end of the fibrocholedoscope there was registered transient increase in blood amylase accompanied by steady increase in pressure in the ductal system of the liver, leading to increased external loss of bile from 7–14 days.

The increase in pressure in the ductal system of the liver was observed in 14 patients who were performed balloon dilatation. The pressure in the ductal system of the liver stabilized within 2–3 days. The development of acute pancreatitis with increased blood amylase 120 U/L in the second group of patients was observed in 9 cases: in two cases after partial papilotomy and ERCP followed by removal of concretions herniation, in 4 patients who were performed balloon dilatation, and in 3 patients with bouginage of distal choledochus and VDS. It should be noted that removal of calculus in the lumen of the duodenum is greatly facilitated in patients who underwent balloon dilatation, and these patients were not detected residual choledocholithiasis and unselected cases of acute pancreatitis in the postoperative period.

Key words: postoperative pancreatitis, cholelithiasis, large duodenal nipple.

Вступ

Одним з небезпечних ускладнень біліарної хірургії є розвиток гострого панкреатиту після виконання транспапільярних втручань як при лапароскопічних, так і ендоскопічних операціях [1; 4].

Під час аналізу матеріалів нашої клініки за останні 5 років встановлено, що розвиток гострого панкреатиту після транспапільярних втручань відповідає аналогічним висновкам укра-

їнських фахівців, а також колег клінік Європи і США [9].

Причини цього ускладнення досить різноманітні [2; 5], але, на думку більшості авторів, це викликано, насамперед, травматизацією ампулярної та періампулярної зон великого дуоденального сосочка (ВДС), а так само травмою Вірсунгової протоки [6], що призводить до виникнення запального процесу в паренхімі головки підшлункової залози з розвитком подальших ускладнень [3].

У деяких публікаціях [7] є цілеспрямовані рекомендації саме про «дбайливіше» ставлення до структури ВДС і дистальних відділів холедоха. Також неоднозначна думка щодо застосування різних способів транспапільярних втручань, одним з яких є метод балонної дилатації ВДС [8].

Проте, незважаючи на критику і стримане ставлення до методики балонної дилатації, останнім часом почали з'являтися публікації, у яких прагнен-



ня зберегти цілісність сфінктерного апарату ВДС сприяло поверненню інтересу для більш широкого використання цієї методики при втручаннях з приводу холедохолітіазу [2].

На жаль, сьогодні, не визначено єдиних показань і остаточно не розроблені параметри використання методу балонної дилатації, що залишає цю тематику актуальною.

Мета нашої роботи — зниження ризику розвитку післяопераційного панкреатиту при використанні балонної дилатації.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2014 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було проведено порівняльне дослідження лапароскопічних втручань із приводу холедохолітіазу, яке включало 94 пацієнти. Вік хворих становив 35–75 років, середній вік — $(52 \pm 5,4)$ року. Ургентно до клініки надійшли 28 (29,8 %) хворих з нападом гострого калькульозного холециститу, інші хворі були госпіталізовані в плановому порядку з хронічним калькульозним холециститом. Наявність жовтяниці з підвищенням загального білірубіну крові від 45 до 200 мкмоль/л зазначалася у 57 (60,6 %) хворих. На передопераційному етапі холедохолітіаз діагностовано у 61 (64,8 %) хворого, а у 26 (27,6 %) хворих передбачався з більшим ступенем імовірності, у 7 (7,4 %) хворих діагноз холедохолітіазу був встановлений інтраопераційно.

Усі хворі оперовані лапароскопічно за стандартною методикою.

У першій групі хворих, яка склалася із 35 (37,2 %) пацієнтів, ревізію загальної жовчної протоки проводили без транспапільярних втручань, а у дру-

гій групі — 59 (62,7 %) хворих — ревізію загальної жовчної протоки виконували з транспапільярними втручаннями (балонна дилатація ВДС — у 28 хворих, бужування ВДС — 18, проштовхування конкрементів кінцем фіброхоледоскопа в просвіт дванадцятипалої кишки — у 8, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) і часткова папілосфінктеротомія з подальшою літоекстракцією конкрементів — у 5).

Лапароскопічні втручання на протоковій системі печінки закінчувалися дренажуванням холедоха за Піковським у 74 хворих, а у 20 хворих — дренажуванням холедоха за Керром.

Результати дослідження та їх обговорення

У 7 хворих, у яких на передопераційному етапі не передбачали наявність конкрементів у загальній жовчній протоці, холедохолітіаз діагностовано інтраопераційно. У цих пацієнтів зафіксовано помірне розширення холедоха до 8–10 мм у діаметрі та розширення протоки міхура, у просвіті холедоха виявлені множинні конкременти діаметром від 3 до 5 мм.

У 5 хворих були виявлені поодинокі вклинені конкременти діаметром до 7 мм. Цим хворим була вконана ендоскопічна папілосфінктеротомія. У решти хворих, у яких на момент надходження до стаціонару було діагностовано холедохолітіаз або він передбачався з більшим ступенем імовірності, діагноз підтверджений інтраопераційно. У цих хворих діаметр конкрементів не перевищував 5–6 мм. За даними холангіографії та холангіоскопії, у 14 хворих виявлено звуження вічка ВДС унаслідок набряку на тлі гострого папіліту або хронічного стенозувально-

го папіліту. Резидуальний холедохолітіаз у післяопераційному періоді виявлено у 3 хворих. Цим хворим у подальшому ендоскопічно була проведена балонна дилатація з видаленням конкрементів за допомогою ендоскопічного холедохоексTRACTора.

У першій групі хворих у післяопераційному періоді яких-небудь серйозних ускладнень не відмічалось, у 4 пацієнтів цієї групи у перші 3–4 доби після операції відзначалося незначне (20–30 мл) витікання жовчі по уловлюючих дренажах, у 6 хворих цієї групи було відзначено транзиторне підвищення амілази крові на 1-шу–2-гу добу після операції, що не потребувало суттєвої медикаментозної корекції. У другій групі у 47 (79,6 %) пацієнтів відмічалось транзиторне підвищення амілази крові до 80–100 ОД/л протягом перших трьох діб з моменту операції. У 26 хворих, яким виконували бужування і проштовхування конкрементів кінцем фіброхоледоскопа, транзиторне підвищення амілази крові супроводжувалося стійким підвищенням тиску в протоковій системі печінки, що призводило до зростання зовнішніх втрат жовчі від 7 до 14 діб.

Підвищення тиску в протоковій системі печінки спостерігалось у 14 хворих, яким виконувалася балонна дилатація ВДС. Тиск у протоковій системі печінки стабілізувався на 2-гу–3-тю добу.

Розвиток гострого панкреатиту з підвищенням амілази крові понад 120 ОД/л у другій групі хворих відмічено у 9 випадках: у 2 пацієнтів після проведення часткової папілотомії та ЕРХПГ з подальшим видаленням вклиненого конкремента, у 4 хворих, яким виконувалася балонна дилатація, і у 3 хворих після бужування ди-



стальних відділів холедоха і ВДС.

Видалення (вимивання) конкрементів у просвіт дванадцятипалої кишки значно полегшувалось у хворих, яким була виконана балонна дилатація. У цих хворих у післяопераційному періоді не було виявлено резидуального холедохолітіазу та не відмічено випадків розвитку гострого панкреатиту.

Висновки

Вищевикладене показує, що при виконанні транспапільярних втручань ризик розвитку гострого післяопераційного панкреатиту різко зростає. При використанні методики балонної дилатації ризик розвитку гострого післяопераційного панкреатиту не відрізняється від ризику при інших транспапільярних втручаннях. У зв'язку з цим доцільна розробка нових методик балонної дилатації, що запобігають розвитку деструктивного панкреатиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis* / H. Amano, T. Takada, S. Isaji [et al.] // *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*. – 2010. – Vol. 17. – P. 53–59.
2. *Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных доброкачественными заболеваниями желчных протоков* / С. В. Тарасенко, Е. М. Брянцев, С. Л. Мароховский, А. А. Копейкин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – № 15. – С. 21–26.
3. *Ранние и поздние осложнения после эндоскопических транспапиллярных вмешательств* / М. Е. Ничитайло, П. В. Огородник, А. Г. Дейниченко, С. Н. Леоненко // *Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии*. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 38–39.
4. *Пути повышения эффективности эндоскопических методов лечения острого холецистита и его осложнения* / П. М. Назаренко, Д. П. Назарен-

ко, О. Н. Тарасов, Я. В. Янголенко // *Хирургия*. – 2010. – № 9. – С. 42–46.

5. *Мищенко В. В. Желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом — тактика лечения* / В. В. Мищенко, П. И. Пустовойт, Д. В. Герасимов // *XXII з'їзд хірургів України, 2–5 черв. 2010 р., Вінниця: матеріали*. – Вінниця, 2010. – Т. 2. – С. 47–48.

6. *Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillary balloon dilation: long-term follow-up study* / A. Ohashi, K. Tamada, S. Wada [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2009. – Vol. 21. – P. 73–77.

7. *Immune dysregulation in patients with severe acute pancreatitis* / Y. Shen, N. Cui, B. Miao, E. Zhao // *Inflammation*. – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 36–42.

8. *Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones* / J. Lu, Y. Cheng, X. Z. Xiong [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, N 24. – P. 3156–3166.

9. *Васильев А. А. Пути профилактики острого панкреатита после эндоскопических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки* / А. А. Васильев // *Український журнал хірургії*. – 2011. – № 1 (10). – С. 152–156.

REFERENCES

1. Amano H., Takada T., Isaji S., Takeyama Y., Hirata K., Yoshida M., Mayumi T., Yamanouchi E., Gabata T., Kadoya M., Hattori T., Hirota M., Kimura Y., Takeda K., Wada K., Sekimoto M., Kiriya S., Yokoe M., Hirota M., Arata S. *Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences* 2010; 17: 53-59.
2. Tarasenko S.C., Bryantsev E.M., Marakhovsky S.L., Kopeikin A.A. *Complications of endoscopic transpapillary interventions in patients with benign diseases of the bile ducts. Annaly khirurg. gepatologii* 2010; 15: 21-26.
3. Nychitailo M.E., Ogorodnik P.V., Deynichenko A.G., Leonenko S.N. *Early and late complications after endoscopic transpapillary interventions. Ukr. Zhurnal maloinvazivnoy i endoskopicheskoy khirurgii* 2009; 13 (3): 38-39.
4. Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Tarasov O.N., Yangolenko Ya.V.

Ways of increasing the effectiveness of endoscopic techniques in the treatment of acute cholecystitis and its complications. *Khirurgiya* 2010; 9: 42-46.

5. Mishchenko V.V., Pustovoyt P.I., Gerasimov D.V. *Cholelithiasis complicated by choledocholithiasis — treatment. Mater. XXII siezda khirurgov Ukrainy, 2-5, 10. 2010, Vynnytsya, 2010; 2: 47-48.*

6. Ohashi A., Tamada K., Wada S., Hatanaka H., Tomiyama T., Tano S., Nakazawa K., Sugano K. *Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillary balloon dilation: long-term follow-up study. Dig Endosc.* 2009; 21: 73-77.

7. Shen Y., Cui N., Miao B., Zhao E. *Immune dysregulation in patients with severe acute pancreatitis. Inflammation* 2011; 34: 36-42.

8. Lu J., Cheng Y., Xiong X.Z. et al. *Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. Wld. J. Gastroenterol* 2012; 18 (24): 3156-3166.

10. Vasiliev A.A. *Ways of preventing acute pancreatitis after endoscopic interventions on a large papilla of the duodenum. Ukr. zhurnal khirurg* 2011; 10: 152-156.

Надійшла 17.02.2015



Є. М. Шепетько, О. В. Ковальчук, С. С. Лобода, А. М. Коpecька

РЕКОНСТРУКТИВНЕ ВТРУЧАННЯ ПРИ УШКОДЖЕННІ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.366-089.87-072.1:616.361-089.844

Е. Н. Шепетько, А. В. Ковальчук, С. С. Лобода, А. Н. Коpecькая
РЕКОНСТРУКТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

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

Целью исследования явилось обоснование метода реконструктивного вмешательства при повреждении внепеченочных желчных протоков после лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Выполнено 986 лапароскопических холецистэктомий по поводу острого и хронического калькулезного холецистита с послеоперационной летальностью 0,1 %. Травматическое повреждение внепеченочных желчевыводящих протоков произошло при ЛХЭ у 4 (0,4 %) пациентов. Повреждение холедоха — 1 случай, гепатикохоледоха — 2, правого и левого печеночного протока — 1. Принцип реконструктивного вмешательства заключался в выполнении гепатикојеюноанастомоза (3) и бигепатикојеюноанастомоза (1) по Ру с трансјеюнальным наружным управляемым дренированием гепатикохоледоха, а в одном случае — двойное трансјеюнальное наружное управляемое дренирование правого и левого печеночных протоков. Летальных исходов не было.

Операцией выбора реконструктивного вмешательства при повреждении внепеченочных желчных протоков после ЛХЭ является гепатикојеюноанастомоз по Ру с трансјеюнальным наружным управляемым дренированием проксимальных отделов желчевыводящих протоков.

Ключевые слова: повреждение внепеченочных желчных протоков, хирургическое вмешательство, лапароскопическая холецистэктомия.

UDC 616.366-089.87-072.1:616.361-089.844

Ye. M. Shepet'ko, O. V. Koval'chuk, S. S. Loboda, A. M. Kopetska
RECONSTRUCTIVE SURGERY AT DAMAGED BILE DUCT AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

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

The **aim** of the investigations was justifying the method of reconstructive surgery in biliary injury during laparoscopic cholecystectomy.

Materials and methods. There were performed 986 laparoscopic cholecystectomy (LC) for acute and chronic calculous cholecystitis with postoperative mortality of 0.1%. Traumatic injury to the extrahepatic bile duct was at LC in 4 (0.4%) patients (1 man and 3 women). In 3 patients, the damage was detected intraoperatively and performed the conversion, and in one patient with an increase in jaundice reintervention was performed in three days.

Results and discussion. Damage to the common bile duct — 1, hepaticocholedochus — 2, the right and left hepatic duct — 1. Mechanical failure in 3 patients and electric burn of 2/3 perimeter of hepaticocholedochus — 1. The principle of reconstructive intervention is to perform hepaticojejunostomosis (3) and bihepaticojejunostomosis (1) by Roux with transjejunal external control drainage of hepaticocholedochus, and in one case we performed the double transjejunal external control drainage of the right and left hepatic ducts. Managed drains were removed in 1.5–2 months after surgery. There were lethal cases. Long-term results after 5 years: 3 patients — good, and one — chronic recurrent cholangitis under the control of integrated course of conservative therapy.

Conclusion. The method of choice of reconstructive intervention in damaged bile duct after LC is hepaticojejunostomosis by Roux with transjejunal external control drainage of proximal bile ducts.

Key words: extrahepatic bile duct injuries, surgical treatment, laparoscopic cholecystectomy.

Вступ

Ушкодження жовчовивідних проток при лапароскопічній холецистектомії (ЛХЕ) є однією з найскладніших проблем сучасної біліарної хірургії. Частота ушкоджень проток, за даними різних авторів, колива-

ється від 0,1 до 3 % [2; 3; 5]. Практично постулююним є факт зниження частоти біліарних ушкоджень при зростанні досвіду виконання лапароскопічних операцій і збільшенні частоти втручань у плановій та ургентній хірургії жовчнокам'яної хвороби з вико-

ристанням ЛХЕ [2; 5; 8]. Сьогодні застосовуються різні види оперативних втручань при ушкодженні позапечінкових жовчних проток (відновні, реконструктивні) з безперервною дискусією з приводу найбільш раціонального вибору операції, що забезпечує опти-



мальний віддалений результат [1; 3–6].

Матеріали та методи дослідження

Виконано 986 ЛХЕ з приводу гострого та хронічного калькульозного холециститу з післяопераційною летальністю 0,1 %. Травматичне ушкодження жовчовивідних проток трапилося під час ЛХЕ у 4 (0,4 %) пацієнтів (1 чоловік і 3 жінки). У 3 пацієнтів ушкодження розпізнано інтраопераційно та виконана конверсія, а в одного хворого повторне втручання здійснено через три доби при наростанні жовтяниці.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до класифікації Н. Bismuth (1982), біліарні ушкодження були розподілені так: Bismuth I — 1 пацієнт, Bismuth II — 2, Bismuth III — 1, Bismuth IV — 1. Інтраопераційно верифікували характер травмизації проксимального і дистального відділів ушкоджених проток. Виявлено ушкодження холедоха в 1 випадку, гепатикохоледоха — у 2, правої та лівої печінкових проток — в 1; механічне ушкодження — у 3 пацієнтів, електроопік на 2/3 периметра гепатикохоледоха — у 1. Визначали довжину проксимальної кукси ушкодженої протоки.

До відновних втручань не вдавалися в жодному випадку, враховуючи думку дослідників, що займаються проблемами реконструктивної біліарної хірургії та свідчать про незадовільні віддалені результати відновних операцій у 70–80 % пацієнтів [1].

Принцип реконструктивного втручання полягав у виконанні гепатикоєюноанастомозу (3) і бігепатикоєюноанастомозу (1) за Ру з трансєюнальним зовнішнім керованим дренажуванням гепатикохоледоха, а в одному випадку — подвійного трансєюнального зовнішнього

керованого дренажування правої та лівої печінкових проток. Діаметр гепатикоєюноанастомозу коливався в межах 1,5–2 см і забезпечував адекватне відтікання жовчі. Анастомоз накладали із застосуванням атравматичного шовного матеріалу PDS 4/0 і Vicril 3/0 — 4/0 з ретельною адаптацією країв слизової оболонки протоки та тонкої кишки в зоні формування співустя. Довжина тонкої кишки, виключеної за Ру, була в межах 60–80 см і не менше, оскільки тільки такий відрізок тонкої кишки до рівня анастомозу за Ру забезпечував відсутність ентеробіліарного рефлюксу з ризиком розвитку післяопераційного холангіту у віддаленому періоді [1; 3; 7]. Обов'язкове трансєюнальне зовнішнє кероване дренажування гепатикохоледоха через зону анастомозу було профілактичним щодо виникнення післяопераційного холестазу та печінкової недостатності, і, на наш погляд, особливо показано при виявленні ушкоджень біліарної протокової системи не під час виконання ЛХЕ, а в післяопераційному періоді, коли механічна жовтяниця і холангіт уже розвинулися. Фіксацію керованого дренажу в ділянці контрапертури в правому підребер'ї здійснювали за допомогою кисетних і вузлових швів за розробленою методикою (Пат. UA № 77147).

Щодня проводили дебітоманометрію з визначенням об'єму жовчі, що виділяється, та внутрішньопотокового тиску. У тих випадках, коли реконструктивну операцію виконували на тлі розвитку механічної жовтяниці та гнійного холангіту, проводили біліарний лаваж 0,02 % розчином Декасану 2–3 рази на добу. Керовані дренажі видаляли через 1,5–2 міс. у післяопераційному періоді після виконання чездренажної холангіографії. Летальних випадків не було.

Віддалені результати оцінені за шкалою Terblanche J. [3;

7] у терміни від 1 до 5 років: у трьох пацієнтів — добрі, а у одного — задовільний, пов'язаний із хронічним рецидивним холангітом, який купірувався курсовою комплексною консервативною терапією.

Висновок

Операцією вибору реконструктивного втручання при ушкодженні позапечінкових жовчних проток після ЛХЕ є гепатикоєюностомія за Ру з трансєюнальним зовнішнім керованим дренажуванням проксимальних відділів жовчовивідних проток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гришин И. Н. Высокие повреждения и посттравматические стриктуры печеночных протоков / И. Н. Гришин // Научный вестник Ужгородского университета. — Серия «Медицина». — 2011. — Вып. 2 (41). — С. 53–57.
2. Ничитайло М. Е. Повреждения желчных протоков при открытой и лапароскопической холецистэктомиях и их последствия / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс. — К. : Макком, 2006. — 343 с.
3. Ничитайло М. Е. Хирургическое лечение поврежденных и стриктур желчных протоков после холецистэктомии / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс // Альманах Института хирургии имени А. В. Вишневского. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 71–76.
4. Орловский Ю. Н. Диагностика и лечение поврежденных желчных протоков и осложненных их первичной коррекции / Ю. Н. Орловский // Новости хирургии. — 2010. — Т. 18, № 5. — С. 144–159.
5. Хоменко И. П. Хирургическое лечение травматических повреждений внепеченочных желчных протоков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. П. Хоменко. — К., 2003. — 16 с.
6. Ahrendt S. A. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract / S. A. Ahrendt, H. F. Pitt // *World Journal of Surgery*. — 2001. — Vol. 25, N 10. — P. 1360–1365.
7. Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair / J. P. Dolan, B. S. Diggs, B. C. Sheppard [et al.] // *Surgical Endoscopy*. — 2005. — Vol. 19, N 7. — P. 967–973.
8. Jablonska B. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management / B. Jablonska, P. Lampe // *World Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 15, N 33. — P. 4097–4104.



REFERENCES

1. Grishin I.N. High damage and post-traumatic hepatic duct stricture. *Naukov. visnyk Uzhgorod universitetu, seriya "Meditsina"* 2011; 2 (41): 53-57.
2. Nichitaylo M.E., Skums A.V. *Povrezhdenia zhelchnykh protokov i ikh posledstviya* [Bile duct injury during open and laparoscopic cholecystectomy and their consequence]. Kiev, Makkom, 2006. 343 p.
3. Nichitaylo M.E., Skums A.V. Surgical treatment of injuries and strictures

- of the bile duct after cholecystectomy. *Almanakh Instituta khirurgii imeni A. V. Vishnevskogo* 2008; 3 (3): 71-76.
4. Orlovskiy Yu.N. Diagnosis and treatment of bile duct injuries and complications of primary correction. *Novosti khirurgii* 2010; 5 (18): 144-159.
5. Khomenko I.P. *Khirurgicheskoe lechenie travmaticheskikh povrezhdeniy vnepechonochnykh protokov* [Surgical treatment of traumatic injuries of the extrahepatic bile ducts. Abstract. *cand. Dis*], Kiev, 2003. 16 p.

6. Ahrendt S.A., Pitt H.F. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract. *World J. Surg.* 2001; 25 (10): 1360-1365.
7. Dolan J.P., Diggs B.S., Sheppard B.C. et al. Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair. *Surg. Endosc* 2005; 19 (7): 967-973.
8. Jablonska B., Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (33): 4097-4104.

Надійшла 17.02.2015

УДК 616.33-089.87

С. В. Байдо, П. Д. Фомін¹, А. В. Жигулін, Д. А. Голуб ЛАПАРОСКОПІЧНА ГАСТРЕКТОМІЯ В ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА: АНАЛІЗ ПЕРШИХ 60 ОПЕРАЦІЙ

Лікарня сучасної онкологічної допомоги «ЛіСОД», Київ, Україна,
¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

УДК 616.33-089.87

С. В. Байдо, П. Д. Фомин¹, А. В. Жигулин, Д. А. Голуб ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА: АНАЛИЗ ПЕРВЫХ 60 ОПЕРАЦИЙ

Клиника современной онкологической помощи «ЛиСОД», Киев, Украина,

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Представлен опыт выполнения лапароскопической гастрэктомии у пациентов с раком желудка, оперированных на базе частной онкологической клиники в Украине. В исследование включено 60 пациентов. Выполнено 45 тотальных и 15 субтотальных гастрэктомий с D2-лимфодиссекцией. Местно-распространенная стадия заболевания была у 55 (91,7 %) пациентов. Среднее время операции — 285 мин при тотальной гастрэктомии и 248 мин — при субтотальной. Уровень послеоперационных осложнений — 31,7 %, смертность — 1,7 %. Лапароскопическая гастрэктомия является достаточно безопасным методом лечения рака желудка с приемлемым уровнем послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, лапароскопическая гастрэктомия, D2-лимфодиссекция.

UDC 616.33-089.87

S. V. Baydo, P. D. Fomin¹, A. V. Zhygulyn, D. A. Golub LAPAROSCOPIC GASTRECTOMY IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER: ANALYSIS OF THE FIRST 60 OPERATIONS

"LiSOD" — Modern Oncologic Care Hospital, Kyiv, Ukraine,

¹ A. A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background and aim. Laparoscopic gastrectomy for the treatment of early gastric cancer has been recognized and is now regarded as a suitable alternative to open surgery. The goal of this study is to review our experience in performing totally laparoscopic gastrectomy for the treatment of both early and advanced gastric cancer.

Methods. A retrospective study was conducted to examine short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy performed at LISOD Cancer Hospital between January 2011 and December 2014.

Results. Sixty patients were included in the study. There were 45 total and 15 subtotal gastrectomies with D2-lymphodissection. Among them 55 (91.7%) operations were done for AGC. The mean operating time was 285 minutes for total gastrectomy and 248 — for subtotal. Thirty-day morbidity was 31.7% (19 patients) and mortality — 1.7% (1 patient).

Conclusions. Laparoscopic gastrectomy with D2-lymphodissection is safe method for the treatment of gastric malignancy with acceptable perioperative outcomes.

Key words: gastric cancer, laparoscopic gastrectomy, D2-lymphodissection.



Вступ

В Україні щороку реєструється понад 11 тис. нових випадків захворювання на рак шлунка (РШ), з яких близько 60 % підлягає хірургічному лікуванню. Світовим трендом у хірургії останніх років є розвиток малоінвазивних втручань. Ця тенденція торкнулася також і онкопатології. Перша лапароскопічно-асистована резекція шлунка була виконана в Японії S. Kitano (1991) [1]. За даними літератури, світовий досвід лапароскопічних гастректомій (ЛГ) перевищує 10 000. Лапароскопічна гастректомія увійшла до регіональних стандартів лікування раннього РШ в Японії та Південній Кореї. Дослідження, які порівнюють результати відкритих і лапароскопічних операцій, показують подібні найближчі та віддалені онкологічні результати [2–4].

Матеріали та методи дослідження

Наведено результати ретроспективного аналізу лікування 60 пацієнтів, яким було виконано лапароскопічні радикальні операції з приводу РШ на базі клініки «ЛіСОД» у 2011–2014 рр. Усі хворі були обстежені згідно з існуючими світовими стандартами. План лікування обговорювали на міждисциплінарній онкологічній конференції. У разі встановлення клінічної стадії вище T2 або N+, пацієнтам призначали неoad'ювантну хіміотерапію. При плануванні обсягу хірургічного втручання враховували локалізацію пухлини, її розповсюдження та стадію захворювання.

Опис техніки операції. Усі операції виконано під комбінованим ендотрахеальним наркозом. Троякари встановлювали так: перший 12-мм — на 5 см нижче та назовні від пупка ліворуч, додаткові два 12-мм — на 3 см вище та назовні від пупка праворуч та в лівому підребер'ї, два 5-мм — субксіфої-

дально та в правому підребер'ї. Мобілізацію шлунка та лімфодисекцію проводили гармонічними ножицями Harmonic Ace й апаратом Enseal (Ethicon Endo-Surgery). Праву та ліву шлункові артерії кліпували. Дванадцятипалу кишку перерізували нижче воротаря за допомогою 60-мм лінійного степлера, проксимальне відсічення препарату виконували на межі верхніх 4/5 шлунка (при субтотальній гастректомії) або на рівні стравоходу (при тотальній). Лімфодисекцію виконували в обсязі D1+ або D2 згідно з рекомендаціями [5]. Для евакуації препарату виконували міні-лапаротомію та порт Dextrus-60. В 11 випадках у пацієнтів виконано трансвагінальну евакуацію препарату в контейнері.

Реконструктивний етап проводили інтракорпорально з використанням Ру-петлі: тонку кишку пересікали на 20 см від зв'язки Трейца, формування езофагоєюноанастомозу «кінець-у-бік» виконували циркулярним степлером, або «бік-у-бік» — лінійним степлером. Гастроєюноанастомоз після дистальної гастректомії формували лінійним степлером з ушиванням дефекту інтракорпорально. У 5 пацієнтів після субтотальної гастректомії виконали реконструкцію за В-І з формуванням гастродуоденоанастомозу однорядним швом ниткою V-Loc™ (Covidien). Підпечінковий простір дренивали профільним дренажем.

Після операції на 3-тю–4-ту добу виконували рентгеноскопію з водорозчинним контрастом, після чого починали ентеральне харчування.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика пацієнтів. Чоловіків було 41, жінок — 19. Середній вік хворих становив 60,9 року (41–76). Середній індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював 27,4 кг/м² (19–38), при цьому кількість пацієнтів з

ожирінням (ІМТ>30 кг/м²) — 14 (23,3 %) осіб. Оцінка анестезіологічного ризику, згідно з ASA, була такою: I — 12 пацієнтів (20 %), II — 37 (61,7 %), III — 11 (18,3 %). Розподіл за стадіями (TNM-7): IA — 3 (5 %), IB — 2 (3,3 %), IIA — 8 (13,3 %), IIB — 32 (53,3 %), IIIA — 4 (6,7 %), IIIB — 10 (16,7 %), IV — 1 (1,7 %). Таким чином, місцево-розповсюджені форми РШ виявлено у 55 (91,7 %) пацієнтів. Гістологічний тип пухлини: аденокарцинома — у 49 (81,7 %), перснеподібно-клітинний рак — у 11 (18,3 %) хворих. Розподіл за ступенем злоякісності пухлини: G1 — 5 (8,3 %), G2 — 25 (41,7 %), G3 — 30 (50 %). Неoad'ювантну хіміотерапію, згідно з протоколом ЕСС, одержали 55 (91,7 %) хворих.

Характеристика операції. Усього виконано 45 тотальних гастректомій, 15 — субтотальних. Езофагоєюноанастомоз циркулярним степлером сформовано у 30 пацієнтів, лінійним — у 15; гастродуоденоанастомоз лінійним степлером виконано у 10 випадках, гастродуоденоанастомоз за В-І ниткою V-Loc сформовано у 5 пацієнтів. Розширені втручання виконано у 18 (30 %) хворих, у тому числі: 10 резекцій нижньої третини стравоходу, 2 резекції поперечно-ободової кишки, 3 резекції печінки, 3 спленектомії. Симультанні операції проведено у 15 (25 %) пацієнтів, із них: пластика вентральної грижі — 1, холецистектомія — 11, пластика грижі стравохідного отвору діафрагми — 3. Конверсії на лапаротомію не зареєстровано.

Середня тривалість операції становила 285 хв (160–550) при тотальній гастректомії, 248 хв (155–420) — при субтотальній. Інтраопераційна крововтрата дорівнювала 105 мл (50–420). Кількість видалених лімфовузлів — 26,1 (8–60). Середній післяопераційний ліжко-день — 8,3 дня (4–24).



Інтраопераційне ускладнення зареєстровано в одного пацієнта: перерізання лівої печінкової протоки під час виконання дисекції 12-ї групи лімфовузлів, ушкодження ліквідовано зшиванням протоки вузловими швами на дренажі.

Післяопераційні ускладнення (зареєстровані протягом 30 діб) розвинулись у 19 (31,7 %) пацієнтів, із них ускладнення IIIA ступеня та вище (згідно з класифікацією Clavien-Dindo [6]) виникли у 6 (10 %) випадках. Ускладнення I ст., що не потребують додаткового медикаментозного лікування, розвинулись у 7 (11,7 %) хворих, серед них переважали легеневі (ателектази в нижніх частках легені, вторинні плеврити). 3-поміж ускладнень II ст. (які потребують призначення медикаментів) у 6 (10 %) пацієнтів чотири — тромботичні (ТЕЛА, ТГВ), два — пневмонії. Значущим ускладненням, що потребує інвазивного лікування, є неспроможність стравохідно-шлункового анастомозу, яка виникла у 4 (6,7 %) хворих. В одному випадку лікування обмежилось стентуванням зони неспроможності з антибіотикотерапією. У трьох випадках неспроможність супроводжувалася перитонітом та емпіємою плеври. Цим хворим виконано релапароскопію, мікроєюностомію, дренажування плевральної порожнини. Ще одна релапароскопія знадобилася хворому з масивною внутрішньо-черевною кровотечею на другу добу після операції. Ускладнення IV ст. (гострий інфаркт міокарда) розвинулося в одному випадку. Один хворий 76 років помер на 12-ту добу після операції внаслідок панкреонекрозу.

Більш широкому застосуванню малоінвазивного підходу в абдомінальній онкології заважають деякі упередження щодо онкологічної безпеки та віддалених результатів. Онкологічна адекватність виконан-

ня хірургічного втручання є за-порукою тривалої безрецидивної виживаності. Важливими є три моменти: чистота краю резекції, адекватність лімфодисекції та відсутність впливу лапароскопії на перенесення вільних ракових клітин у черевній порожнині. Перші два пункти є суто технічними, при цьому лапароскопія надає суттєві переваги внаслідок кращої візуалізації, що підтверджено багатьма роботами [2–4; 7]. Більш цікавим є третє питання. Нao Y., Zhong H. et al. [8] у своїй роботі порівняли частоту виявлення вільних ракових клітин у черевній порожнині після лапароскопічних і відкритих гастректомій, результат становив 39,7 і 43,2 % відповідно. Факторами, що збільшують цей показник, були глибина інвазії, площа ураження серозної оболонки, ураження лімфовузлів, а не спосіб проведення операції. У роботі F. Yoshimura et al. [9] проведена оцінка рецидивів після ЛГ при місцево-розповсюдженному раку. Рецидив захворювання після 209 ЛГ виник у 27 (12,9 %), із них перитонеальне розповсюдження виявлено тільки у 13 випадках, при цьому не було метастазів у місцях встановлення портів. Щодо віддалених результатів після ЛГ, заслуговує на увагу стаття колег з Кореї, які опублікували результати багаточентрового рандомізованого дослідження (KLASS-01) [10]. Проаналізовано 2976 гастректомій при ранньому раку шлунка (1477 лапароскопічних та 1499 відкритих). Загальна 5-річна виживаність при стадії IA сягала 95,3 % у групі лапароскопічних операцій та 90,3 % — у групі відкритих. Рівень ускладнень — 15,1 і 12,5 %, летальності — 0,3 і 0,5 % відповідно. Автори дійшли висновку, що як найближчі, так і віддалені онкологічні результати лапароскопічних і відкритих гастректомій при ранньому раку є порівнюваними.

У статті наведено перший український досвід виконання лапароскопічних радикальних операцій при раку шлунка. Лапароскопічний доступ дозволяє досягти необхідної радикальності при відомих перевагах і прийнятному рівні ускладнень. Найближчим часом проведення малоінвазивних втручань при раку шлунка набуде більшої популярності, а з накопиченням необхідної кількості спостережень стане стандартом. Серед недоліків методу слід зазначити більшу тривалість операції, необхідність дорогого обладнання, складної та тривалої підготовки хірурга.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kitano S. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan / S. Kitano, N. Shiraishi, I. Uyama // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245, N 1. – P. 68–72.
2. Kim K. H. Long-term outcomes and feasibility with laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer / K. H. Kim, M. C. Kim, G. J. Jung // *Journal of Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 18–25.
3. Ohtani H. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer / H. Ohtani, Y. Tamamori, K. Noguchi // *Surgical Endoscopy*. – 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 140–145.
4. Orsenigo E. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a monoinstitutional Western center experience / E. Orsenigo, S. Di Palo, A. Tamburini // *Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 102, N 1. – P. 77–81.
5. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 2011. – N 14. – P. 113–123.
6. Dindo D. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240. – P. 205–213.
7. Scatizzi M. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a case-control study / M. Scatizzi, K. C. Kroning, E. Lenzi // *Updates of Surgery*. – 2011. – Vol. 63, N 1. – P. 17–23.



8. Hao Y. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy on cancer cells exfoliating from the cancer-invaded serosa / Y. Hao, P. Yu, H. Zhong // *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques*. – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 201–207.

9. Yoshimura F. Clinical outcome and clinicopathological characteristics of recurrence after laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer / F. Yoshimura, K. Inaba, Y. Kawamura // *Digestion*. – 2011. – Vol. 83, N 3. – P. 184–190.

10. Kim H. H. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study / H. H. Kim, S. U. Han, M. C. Kim // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, N 7. – P. 627–633.

REFERENCES

1. Kitano S., Shiraishi N., Uyama I. A Multicenter Study on Oncologic Outcome of Laparoscopic Gastrectomy for

Early Cancer in Japan. *Annals of Surgery* 2007; 245 (1): 68-72.

2. Kim K.H., Kim M.C., Jung G.J. Long-term outcomes and feasibility with laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer* 2012; 12 (1): 18-25.

3. Ohtani H., Tamamori Y., Noguchi K. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *Surgical Endoscopy* 2011; 25 (1): 140-5.

4. Orsenigo E., Di Palo S., Tamburini A., Staudacher C. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a mono-institutional Western center experience. *Journal of Surgical Oncology* 2010; 102 (1): 77-81.

5. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123.

6. Dindo D., Demartines N., Clavien P. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evalua-

tion in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 2004; 240: 205-213.

7. Scatizzi M., Kroning K. C., Lenzi E. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a case-control study. *Updates of Surgery* 2011; 63 (1): 17-23.

8. Hao Y., Yu P., Zhong H. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy on cancer cells exfoliating from the cancer-invaded serosa. *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques* 2009; 19 (3): 201-207.

9. Yoshimura F., Inaba K., Kawamura Y. Clinical outcome and clinicopathological characteristics of recurrence after laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer. *Digestion* 2011; 83 (3): 184-90.

10. Kim H.H., Han S.U., Kim M.C. Long-Term Results of Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Large-Scale Case-Control and Case-Matched Korean Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (7): 627-633.

Надійшла 17.02.2015

УДК 616.366-002.1-06-089

Ю. М. Захараш, М. П. Захараш, Р. Н. Абу Шамсія,
А. І. Стельмах, В. В. Мороз

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.366-002.1-06-089

Ю. М. Захараш, М. П. Захараш, Р. Н. Абу Шамсія, А. І. Стельмах, В. В. Мороз

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

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

Представлен анализ результатов лечения 178 больных с осложненным острым холециститом различной степени тяжести. Одноэтапная хирургическая тактика с выполнением лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) применена при лечении 106 (59,6 %) пациентов, двухэтапная — в 57 (32,1%) случаях, трехэтапная — у 12 (6,7 %) больных с холецистохоледохолитиазом с высоким операционно-анестезиологическим риском. Применение дифференцированного подхода к выбору оптимальной хирургической тактики при лечении больных острым осложненным холециститом с приоритетным использованием малоинвазивных технологий позволило увеличить долю ЛХЭ до 95,5 %, снизить показатели послеоперационных осложнений с 23,8 до 13,4 %, летальности, которая не была обусловлена основным заболеванием, — с 3,9 до 1,7 %. Обоснована и доказана приоритетность выполнения малоинвазивных вмешательств при острым холецистите и осложненных формах желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: острый холецистит, осложнения, лапароскопическая холецистэктомия.

UDC 616.366-002.1-06-089

Yu. M. Zakharash, M. P. Zakharash, R. N. Abu Shamsiya, A. I. Stelmakh, V. V. Moroz

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED ACUTE CHOLECYSTITIS

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

Objective: the choice of optimal surgical management, method and sequence of surgery in patients with acute cholecystitis.

Methods. The paper presents an analysis of results of treatment of 178 patients with complicated acute cholecystitis of different severity. One-stage surgery with the performance of laparoscopic cholecystectomy (LCE) was used in the treatment of 106 (59.6%) patients, two-step — in 57 (32.1%)



cases, a three stage — in 12 (6.7%) patients with high operational cholecystocholedocholithiasis with high surgical and anaesthesiological risk.

Results. The use of a differentiated approach to the choice of optimal surgical treatment in patients with complicated acute cholecystitis with using mini-invasive technologies has made it possible to increase the share of LCE to 95.5%, lower rates of postoperative complications from 23.8 to 13.4% and mortality which was not caused by the basic disease decreased from 3.9 to 1.7%.

Conclusion. In the article there was explained and proved a necessity in mini-invasive surgery for acute cholecystitis and cholelithiasis complicated forms.

Key words: acute cholecystitis, complications, laparoscopic cholecystectomy.

Вступ

Проблема вибору оптимальної хірургічної тактики, методу та послідовності виконання хірургічних втручань у хворих на гострий холецистит і сьогодні залишається дискусійною, а переконання хірургів є часто суперечливими. Раніше прийнята тактика хірургічного лікування хворих на гострий холецистит за терміновими показаннями із застосуванням традиційної «відкритої» холецистектомії виконується лише в окремих випадках. Відбувається значне розширення арсеналу малоінвазивних методик, які використовуються в хірургічній практиці. Інтерес до проблеми зумовлений і тим, що суттєво збільшилися можливості використання малоінвазивних методів і як етапу, і як остаточного методу лікування хворих на гострий холецистит.

Об'єктивним чинником, що стримує застосування лапароскопічних втручань у цієї категорії хворих, є небезпека неконтрольованої кровотечі та ушкодження позапечінкових жовчних проток, що зумовлено вираженими патологічними змінами в зоні запального інфільтрату. Разом із тим, летальність при виконанні відкритих операцій із приводу ускладненого гострого холециститу залишається вищою, ніж при проведенні лапароскопічних втручань, досягаючи 7–13,5 % [1–3], що і схиляє все більше хірургів до пріоритетності використання саме ендовідеохірургічних методів лікування таких хворих [1; 2; 4–8].

Мета роботи — покращити результати лікування хворих з ускладненим гострим холецис-

титом завдяки пріоритетному використанню й удосконаленню ендовідеохірургічних та лапароскопічних технологій.

Матеріали та методи дослідження

За період із січня 2008 р. по грудень 2014 р. на клінічній базі кафедри хірургії № 1 НМУ імені О. О. Богомольця з приводу гострого та хронічного холециститу лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) виконана 895 пацієнтам. Проведено ретроспективний аналіз результатів малоінвазивного лікування 178 (19,5 %) хворих на ускладнений гострий холецистит (56 чоловіків і 122 жінки) віком від 22 до 91 року з гострим холециститом різного ступеня тяжкості. З них 13 (7,3 %) хворих були госпіталізовані у терміни до 24 год від початку захворювання, 40 (22,5 %) — до 3 діб, 37 (20,8 %) — до 7 діб. Середня тривалість захворювання до надходження у стаціонар становила $(5,8 \pm 2,0)$ доби.

У 165 (92,7 %) хворих установленний діагноз гострого деструктивного холециститу, який у 43 (24,2 %) пацієнтів ускладнився механічною жовтяницею з причини холедохолітазу. Гнійний холангіт діагностовано в 11 (6,2 %) пацієнтів. У 65 (36,5 %) хворих під час операції виявлено паравезикальний інфільтрат, у 28 (15,7 %) — паравезикальний абсцес, у 5 (2,8 %) — гострий панкреатит. Поєднання двох і більше ускладнень відзначено більше ніж у половини хворих. Зі 106 (59,6 %) пацієнтів похилого та старечого віку супровідна гіпертонічна хвороба виявлена у 86 (81 %) хворих, ішемічна

хвороба серця — у 92 (86,8 %), серцева недостатність — у 24 (22,6 %), цукровий діабет — у 25 (23,6 %), ожиріння — у 18 (16,9 %), захворювання легень — у 23 (21,7 %), наслідки перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — у 12 (11,3 %), хронічний пієлонефрит — у 16 (15,1 %). Рівень операційно-анестезіологічного ризику, зумовленого тяжкістю загального стану у таких пацієнтів, і рівень поліорганної недостатності визначали з використанням критеріїв шкал ASA та MODS (Multiple Organ Dysfunction Score).

Результати дослідження та їх обговорення

Період від моменту госпіталізації пацієнта до проведення активного хірургічного лікування використовувався для інтенсивної консервативної терапії з метою передопераційної підготовки та діагностики.

Визначення хірургічної тактики у кожного конкретного хворого залежало від тяжкості основного захворювання, характеру та ступеня ознак локальних ускладнень і загального стану, зумовленого наявністю основного та супровідних захворювань, ступеня їх компенсації.

Протягом останніх 10 років нами опрацьована тактика біліарної декомпресії при наростанні ознак обтурації жовчного міхура. У 41 випадку деструктивної форми холециститу у зв'язку з високим операційно-анестезіологічним ризиком у першу добу після госпіталізації під ультразвуковою навігацією проведені черезшкірно-черезпечінкові втручання з формуванням холецис-



тостами з метою усунення біліарної гіпертензії. Таким чином, 106 (59,6 %) із 178 хворих з ускладненими формами гострого холециститу перенесли одномоментну ЛХЕ; двоетапна тактика використана у 57 (32,1 %) випадках: на I етапі 31 (17,4 %) пацієнту були виконані ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) з ендоскопічною папілосфінктеротомією (ЕПСТ) і літоекстракцією, 26 (14,6 %) — сформована черезшкірно-черезпечінкова холецистостома (ЧЧХЦС), а на II етапі виконали 21 (11,8 %) хворому ЛХЕ і 5 (2,8 %) хворим — відкриту холецистектомію. Триетапна тактика хірургічного лікування застосована у 12 (6,7 %) хворих з високим операційно-анестезіологічним ризиком і супровідним холедохолітазом. На I етапі їм виконували ехоконтрольовану ЧЧХЦС, на II етапі — ЕПСТ із літоекстракцією, на III — ЛХЕ. Унаслідок технічних труднощів у 5 (2,8 %) хворих зі щільним інфільтратом виникла необхідність конверсії.

Інтраопераційні внутрішньо-черевні ускладнення ЛХЕ спостерігали у 49 (28,8 %) пацієнтів. Загальним ускладненням для 12 (6,7 %) хворих був розвиток проявів гострої серцево-судинної недостатності, яка виникла відразу ж після створення карбоксиперитонеуму при тиску газу 14 мм рт. ст. За рахунок медикаментозної корекції та зниження внутрішньочеревного тиску до 6–8 мм рт. ст. порушення серцево-судинної діяльності вдалося ліквідувати.

Серед місцевих ускладнень ЛХЕ кровотеча з міхурової артерії та її гілок виникла у 12 (6,7 %) хворих, кровотеча з рани передньої черевної стінки — у 11 (6,5 %), кровотеча з стінки жовчного міхура — у 25 (14,7 %), термічний опік серозної оболонки дванадцятипалої кишки — у 4 (2,4 %), ушкодження гепатикохолодоха — у 1 (0,59 %). Усього в спостережуваній групі хворих у 24 (13,4 %)

випадках виникли післяопераційні ускладнення.

Після виконання ЕРХПГ із подальшою ЕПСТ у 3 (6,9 %) пацієнтів розвинувся післяопераційний інструментальний панкреатит, який вдалося ліквідувати консервативно. Під час виконання ЕПСТ у 2 (4,7 %) пацієнтів виникла кровотеча з папілотомного розрізу великого сосочка дванадцятипалої кишки, яку було призупинено завдяки використанню додаткової ендоскопічної коагуляції.

При виконанні ехоконтрольованої ЧЧХЦС у 3 (7,3 %) хворих виникла кровотеча з пункційного отвору, у 2 (4,9 %) — підтікання жовчі по пункційному отвору в черевну порожнину, у 4 (9,8 %) — міграція дренажу.

Післяопераційні ускладнення ЛХЕ виявлені у 5 (2,9 %) пацієнтів: нагноєння епігастральної операційної рани, через яку витягували інфікований жовчний міхур, — у 3, післяопераційний панкреатит — у 1, підпечінковий абсцес — у 1. Останній був виявлений на 10-ту добу після виконання ЛХЕ. Пацієнта повторно госпіталізовано, проведено ехоконтрольовану черезшкірно-черезпечінкову санацію і дренажування порожнини абсцесу. Хворий виписаний з клініки з одужанням на 7-му добу.

Загальна летальність при лікуванні пацієнтів з ускладненим гострим холециститом становила 1,7 %. Померли 3 пацієнти похилого віку з тяжкою супровідною патологією та високим операційно-анестезіологічним ризиком, причинами смерті яких були: наростаюча поліорганна недостатність — у 2 хворих, гострий інфаркт міокарда — у 1.

Аналіз нагромадженого у клініці матеріалу свідчить про те, що 94 % хворих з гострим холециститом звертаються по медичну допомогу в досить пізні терміни від початку захворювання, переважно з деструктивними формами захворю-

вання, що істотно впливає на вибір невідкладної хірургічної тактики. Слід зазначити, що з 126 випадків пізньої госпіталізації у 46 (36,5 %) локальна симптоматика була мало вираженою внаслідок деструкції. Оцінюючи можливості виконання ЛХЕ при гострому ускладненому деструктивному холециститі, слід враховувати специфіку маніпулювання в зоні жовчного міхура, загальної жовчної та загальної печінкової проток на фоні запального деструктивного процесу. Щільний інфільтрат у зоні шийки жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки при деструктивному холециститі формується, як правило, після 5-ї доби від початку захворювання і може ускладнюватися розвитком паравезикального інфільтрату або абсцесу. У ході проведення ЛХЕ в таких випадках можуть виникнути технічні труднощі, пов'язані з підвищеною кровоточивістю тканин й утрудненою верифікацією елементів трикутника Кало, що зумовлює необхідність виконати пункцію жовчного міхура з аспірацією його вмісту, ретельно проводити дисекцію тупим і гострим шляхом, це дозволяє краще орієнтуватися в анатомічних особливостях гепатодуоденальної зони.

Таким чином, в арсеналі хірурга є достатньо малоінвазивних методів, обґрунтоване застосування яких суттєво підвищує можливості хірургічного лікування хворих на гострий ускладнений холецистит, у тому числі пацієнтів з високим операційно-анестезіологічним ризиком.

Висновки

1. За відсутності високого операційно-анестезіологічного ризику і виражених локальних ускладнень ЛХЕ є методом вибору в хірургічному лікуванні хворих на гострий холецистит у будь-які терміни від початку захворювання.

2. Основними критеріями вибору оптимальної хірургічної



тактики в лікуванні пацієнтів із гострим ускладненим холециститом є: терміни госпіталізації хворого від початку захворювання, ступінь вираженості запального процесу, наявність локальних ускладнень, ступінь вираженості та декомпенсації супровідних захворювань, досвід хірурга тощо.

3. Ускладнення гострого холециститу механічною жовтяницею зумовлює необхідність диференційованого підходу до вибору оптимальної хірургічної тактики з пріоритетним використанням малоінвазивних технологій, визначення етапності виконання та виду хірургічного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сравнительная оценка различных методов в лечении больных острым холециститом, осложненным холедохолитиазом / В. П. Башилов, Е. И. Брехов, Ю. Я. Малов // Хирургия. – 2005. – № 10. – С. 40–45.
2. Бебуришвили А. Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А. Г. Бебуришвили, А. В. Быков, Е. И. Зюбина // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 43–48.
3. Затевахин И. И. Острый холецистит: диагностика и лечение / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, Г. Ж.

Дзарасова // Вестник РГМУ. – 2000. – № 3. – С. 21–26.

4. Бударин В. И. Лапароскопическая холецистэктомия в экстренной хирургии / В. И. Бударин // Хирургия. – 2005. – № 5. – С. 35–38.

5. Новые технологии в диагностике и лечении осложненных форм холедохолитиаза / Б. А. Сотниченко, В. И. Макаров, Н. И. Савинцева [и др.] // Сборник тезисов XIII Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Алматы, 2006. – С. 112.

6. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом у пациентов пожилого и старческого возраста / Н. В. Ташкинов, Е. В. Николаев, Н. И. Бояринцев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 44–46.

7. Результаты миниинвазивных операций в хирургии желчных путей / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, С. А. Колесников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 34–38.

8. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите / А. М. Хаджибаев, Б. К. Алтыев, Ш. К. Атаджанов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9. – № 2. – С. 159–160.

REFERENCES

1. Bashilov V.P., Brekhov Ye.I., Malov Yu.Ya. Comparative evaluation of different methods in the treatment of patients with acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis. *Khirurgiya* 2005; 10: 40–45.
2. Beburishvili A.G., Bykov A.V., Zyubina E.I. Evolution of approaches to the surgical treatment of complicated cholecystitis. *Khirurgiya* 2005; 1: 43–48.
3. Zatevakhin I.I., Tsitsiashvili M.Sh., Dzarasova G.Zh. Acute cholecystitis: diagnosis and treatment. *Vestnik RGMU* 2000; 3: 21–26.
4. Budarin V. I. Laparoscopic cholecystectomy in emergency surgery. *Khirurgiya* 2005; 5: 35–38.
5. Sotnichenko B.A., Makarov V.I., Savinctseva N.I. et al. *Sbornik tezisev XIII Mezhdunarodnogo kongressa hirurogov-gepatologov Rossii i stran SNG* [New technologies in the diagnosis and treatment of complicated forms of cholecystitis cholangiolithiasis. Collection of abstracts of the XIII International Congress of Surgeons-Hepatologists Russia and CIS]. *Almaty*, 2006, p. 112.
6. Tashkinov N.V., Nikolaev E.V., Boyarintsev N.I. et al. Ways to optimize the treatment of acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis in elderly patients. *Dal'nevostochny meditsinskiy zhurnal* 2009; 1: 44–46.
7. Timoshin A.D., Shestakov A.L., Kolesnikov S.A. et al. The results of minimally invasive operations in surgery of the biliary tract. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2006; 11 (1): 34–38.
8. Hadzhibaev A.M., Altyev B.K., Atadzhanov Sh.K. et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2004; 9 (2) 159–160.

Надійшла 4.03.2015

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», 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”)

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, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the 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'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2015



	<i>Січень</i>	<i>Лютий</i>	<i>Березень</i>
Пн	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29

	<i>Квітень</i>	<i>Травень</i>	<i>Червень</i>
Пн	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28

	<i>Липень</i>	<i>Серпень</i>	<i>Вересень</i>
Пн	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27

	<i>Жовтень</i>	<i>Листопад</i>	<i>Грудень</i>
Пн	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27