

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

2 (124) 2011



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

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

## *Редакційна рада*

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



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (124) 2011

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**  
**А. В. Попов**  
**О. А. Шамшуріна**

Фото на обкладинці —  
**В. К. Міловідов**

На фото:  
Маки

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

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

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 27.04.2011.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1482.

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

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

- РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$  У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ  
ВТРАТИ ІОНІВ НАТРІЮ З СЕЧЕЮ ЗА УМОВ  
РОЗ'ЄДНАННЯ ОКИСНЕННЯ І ФОСФОРИЛУВАННЯ  
В. В. Белявський ..... 4
- РОЗВИТОК ДИСБІОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ  
У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ  
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ  
А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський ..... 7
- ЧОВНИКОВА ФУНКЦІЯ МАЛАТДЕГІДРОГЕНАЗ У М'ЯЗАХ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН  
О. О. Мардашко, А. А. Дімова,  
Г. Ф. Степанов, Р. Ф. Макулькін ..... 9
- ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПОД ДЕЙСТВИЕМ  
КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ  
Л. Р. Шаймарданова ..... 13



### Фармакологія і фармація

- ИЗ ИСТОРИИ АПТЕЧНОЙ ПОСУДЫ  
В ДРЕВНЕМ И СРЕДНЕВЕКОВОМ АЗЕРБАЙДЖАНЕ  
Ф. У. Алекперли, Э. М. Гаджиева ..... 17
- ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ  
НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ЛІЗИНІЮ  
В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО  
ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ  
І. Ф. Беленічев, С. В. Павлов, І. А. Мазур, А. В. Абрамов ..... 21
- «ДЕПУРАЛІНА» — ПОТЕНЦІЙНИЙ ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ  
ПОРУШЕНЬ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ  
В. Д. Лук'янчук, К. М. Міщенко, М. М. Бабенко ..... 25



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2011



ПРЕПОДАВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ В ХІХ ВЕКЕ В ВИСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ К. К. Васильев, М. С. Бекало, В. В. Годован .....	27
--	----



## Клінічна практика

ВПЛИВ НА СТАН МІСЦЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕНОТИПУ <i>M. TUBERCULOSIS</i> Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін .....	34
СИСТЕМА ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ ОПТИЧНОЇ СИЛИ ІНТРАОКУЛЯРНИХ ЛІНЗ ДІТЯМ РАНЬОГО ВІКУ (1–24 МІСЯЦІ ЖИТТЯ) З ВРОДЖЕНИМИ КАТАРАКТАМИ ПРИ ФАКОАСПІРАЦІЇ З ПЕРВИННОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ Н. Ф. Боброва, Г. М. Дембовецька, О. К. Жеков .....	37
ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ QTc В. Л. Кулик, Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблчанский, А. М. Цымбал, Н. В. Кумпан .....	40
СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ В. Ю. Паращук .....	44
РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10, С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА, АВТОІМУНІТЕТУ ДО БІЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКУ 60 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА Н. П. Приходько .....	47
ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА КРОПИВ'ЯНКУ Н. Б. Прокоф'єва .....	49
ПОКАЗАННЯ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ С. К. Сервецький .....	53
ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ О. М. Степановічус .....	56



## Професійна патологія

ФИБРОНЕКТИН И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИЛИКОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И. Ф. Костюк, Е. П. Нагорная, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко .....	58
---	----



## Спостереження практичного лікаря

ВПЛИВ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ НА НИЖНІЙ ЩЕЛЕПІ НА СТАН СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СУГЛОБІВ Є. Д. Бабов, А. В. Волковішський .....	61
ГРАНУЛЕЗОТЕКАКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ А. И. Грачев, А. И. Даниленко .....	62







ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА РОПИ ШАБОЛАТСЬКОГО (БУДАКСЬКОГО) ЛИМАНУ А. В. Мокієнко, О. М. Нікіпелова, Л. Б. Солодова, О. А. Ціома, Х. О. Коєва, М. В. Шевченко, А. В. Латаєва .....	64
---	----



ПРО МОЖЛИВОСТІ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ПРИЙНЯТТЯ УПРАВЛІНСЬКИХ РІШЕНЬ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я В. Ц. Черномаз, В. С. Бірюков .....	68
--	----



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ О. В. Пішак, О. П. Микитюк .....	72
--	----



ЮВІЛЕЙ ОЛЕКСАНДРА ВСЕВОЛОДОВИЧА ЗУБАРЕНКА .....	75
---	----



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	83
--	----

## УВАГА!

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

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

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

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

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 6 від 24.02.2011 р.





УДК 616.61:616-001.8]-092

В. В. Беляєвський

## РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВТРАТИ ІОНІВ НАТРІЮ З СЕЧЕЮ ЗА УМОВ РОЗ'ЄДНАННЯ ОКИСНЕННЯ І ФОСФОРИЛУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Уведення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії [8; 12] із роз'єднанням процесів окиснення і фосфорилювання, що може призвести до порушення головного енергозалежного процесу — реабсорбції іонів натрію [7] та розвитку синдрому втрати даного катіона з сечею [2]. У реалізації реакцій ушкодження та розвитку синдрому втрати іонів натрію з сечею певну роль можуть відігравати прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 $\beta$ , який може збільшувати продукцію оксиду азоту (II) [11] із обмеженням прояву механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. На тлі зростання рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 $\beta$  може зазнавати ушкодження каналцевий відділ нефрону [7]. І водночас сьогодні ще недостатньо досліджена патогенетична роль інтерлейкіну-1 $\beta$  у порушенні функції нирок з можливістю розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

**Метою** даного дослідження було з'ясування ролі інтерлейкіну-1 $\beta$  у порушенні функції ни-

рок за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,20 кг досліджували гостру тканинну гіпоксію, яку моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,1%-го розчину 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг [8].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково металевим зондом вводили 5 % від маси тіла водопровідної води, підігрітої до 37 °С. Об'єм діурезу (V) оцінювали в мілілітрах за 2 год на 100 г піддослідної тварини. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Кров збирали у гепаринізовані пробірки.

Екскрецію іонів натрію (E $\text{Na}^+$ ) оцінювали за формулою:

$$E\text{Na}^+ = V \cdot \text{UNa}^+,$$
 де  $\text{UNa}^+$  — концентрація іонів натрію в сечі.

Кліренс іонів натрію (C $\text{Na}^+$ ) вираховували за формулою:

$$C\text{Na}^+ = V \cdot \text{UNa}^+ / P\text{Na}^+,$$

де  $P\text{Na}^+$  — концентрація іонів натрію в плазмі крові [9].

Інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин альфа в плазмі крові визначали імуноферментним методом [1; 3; 5].

Статистичну обробку отриманих даних, включаючи багатofакторний регресійний аналіз, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excell 7.0". Усі дослідження проведені з дотриманням правил для робіт із використанням експериментальних тварин (1977 р.) і положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 р.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали зростання в плазмі крові концентрацій інтерлейкіну-1 $\beta$  (рис. 1), фактора некрозу пухлин альфа на 78 % ( $p < 0,001$ ) та інтерлейкіну-6 на 49 % ( $p < 0,001$ ) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу



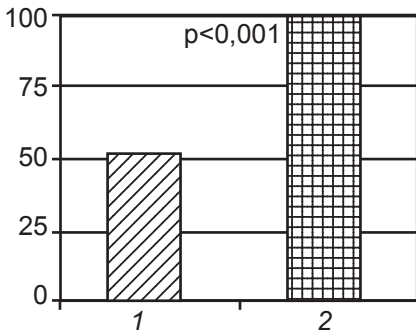


Рис. 1. Концентрація інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові (пг/мл) через 2 год після введення 2, 4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла: 1 — контроль, 2 — введення 2, 4-динітрофенолу;  $p$  — вірогідність різниць порівняно з контролем

дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування.

Функція нирок за умов тканинної гіпоксії через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу характеризувалася зниженням діурезу на 19 % ( $p < 0,05$ ). Встановлено зростання екскреції іонів натрію на 42 % ( $p < 0,01$ ) та кліренсу досліджуваного катіона на 43 % ( $p < 0,01$ ).

Проведення багатofакторного регресійного аналізу дало можливість встановити вірогідні кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$  у плазмі крові, екскрецією та кліренсом іонів натрію через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла (рис. 2).

Крім того, за допомогою багатofакторного регресійного аналізу виявлені вірогідні кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між концентраціями інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла (рис. 3).

Уведення 2,4-динітрофенолу зумовлювало зниження рів-

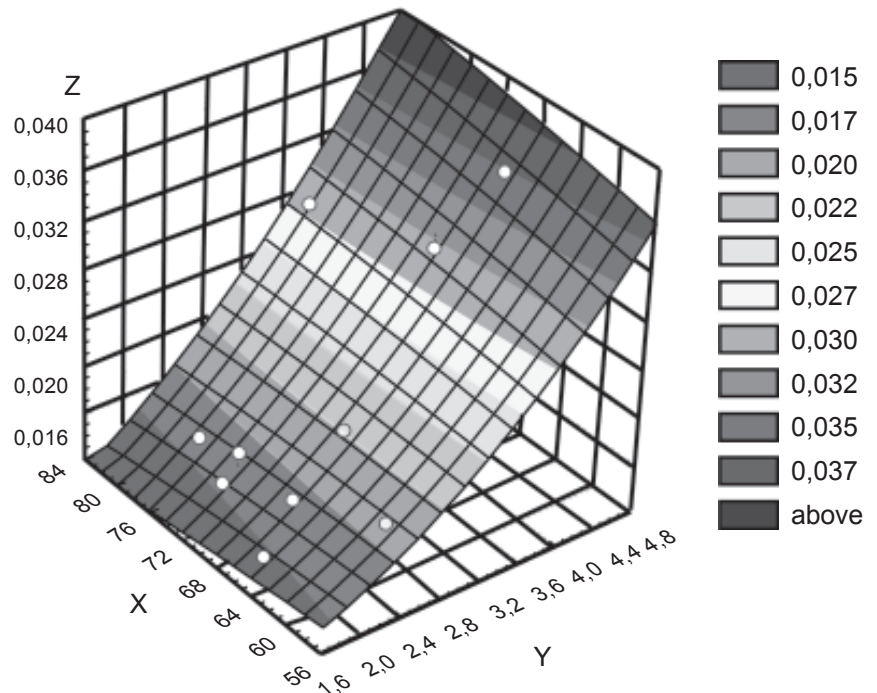
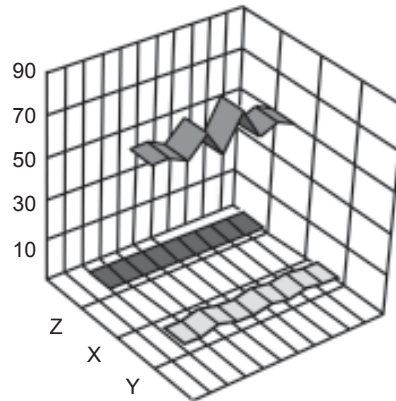


Рис. 2. Вираженість вірогідних кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові — X (пг/мл), екскрецією іонів натрію — Y (ммоль/(2 год  $\times$  100 г)) та кліренсом іонів натрію — Z (мл/(2 год  $\times$  100 г)) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла



ня АТФ у ниркових канальцях [8] внаслідок роз'єднання окиснення і фосфорилування із порушенням головного енергозалежного процесу ниркових канальців — реабсорбції іонів натрію, що призводило до розвитку синдрому втрати досліджуваного катіона. Зазначене підтверджено зростанням екскреції іонів натрію та його кліренсу.

Ушкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину із кишечника в кров [6] з подальшим зростанням у крові концентрації фактора некрозу пухлин альфа, який, у свою чергу, викликав підвищення рівня цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$  й

інтерлейкіну-6 [10]. Інтерлейкін-1 $\beta$  внаслідок своїх прозапальних властивостей і здатності до генерації оксиду азоту (II) [11] сприяв розвитку додаткових реакцій ушкодження ниркових канальців та обмежував реактивність механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що підсилювало прояв синдрому втрати іонів натрію з сечею.

Зазначене підтверджено багатofакторним регресійним аналізом вірогідних кореляційних зв'язків між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6 у плазмі крові, екскрецією іонів натрію та кліренсу іонів натрію через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу



за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла. Такі зміни можна розцінювати як прояв ранніх механізмів розвитку псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу [4].

Таким чином, за умов гіпонатрієвого раціону харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії після введення 2,4-динітрофенолу встановлено зростання концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові та розвиток синдрому втрати іонів натрію з сечею зі збільшенням екскреції та кліренсу досліджуваного катіона. Інтерлейкін-1 $\beta$  виявляв вірогідні кореляційні залежності з фактором некрозу пухлин альфа, інтерлейкіном-6 плазми крові, екскрецією та кліренсом іонів натрію, що підтверджено багатofакторним регресійним аналізом.

З'ясування властивостей інтерлейкіну-1 $\beta$  щодо здатності до генерації оксиду азоту (II) у патогенезі псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Білокий В. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6,-4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 36–39.
2. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
3. Дікал М. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 108–111.
4. Маммаев С. Н. Гепаторенальний синдром 1-го і 2-го типу: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Россий-

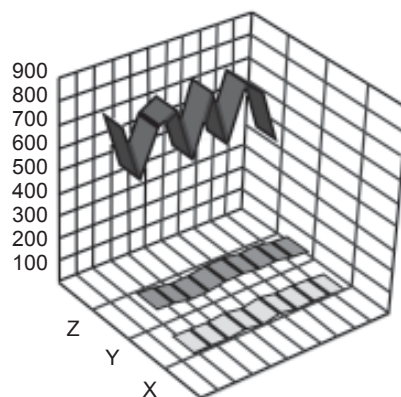
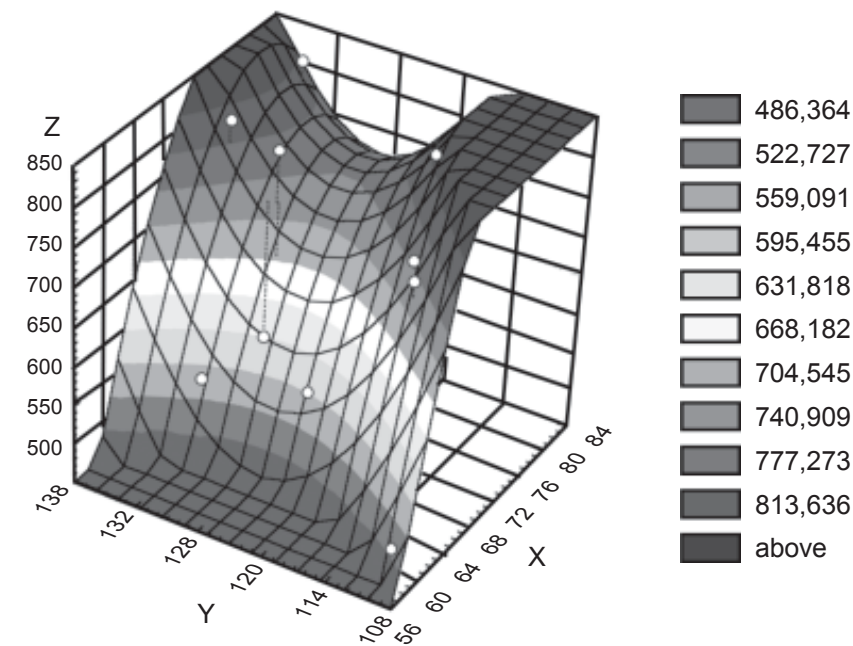


Рис. 3. Вираженість вірогідних кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентраціями в плазмі крові інтерлейкіну-1 $\beta$  — X (пг/мл), інтерлейкіну-6 — Y (пг/мл), фактора некрозу пухлин альфа — Z (пг/мл) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла

ский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 4–14.

5. Місцевий імунітет травного тракту / А. А. Стасенко, В. Ф. Саєнко, Ю. А. Діброва [та ін.]. – К. : Три крапки, 2005. – 216 с.

6. Пат. 5601 UA, МПК А61В10/00, G01N33/50 Спосіб діагностики синдрому транслокації / Білокий В. В., Пішак В. П., Роговий Ю. Є., Магальяс Ю. М., Халтурник М. В. — № 20040705910 ; заявл. 19.07.2004 ; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3.

7. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.

8. Путилина Ф. Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках / Ф. Е. Путилина, Н. Д. Ещенко // Вопросы медицинской химии. – 1971. – Т. 17, № 2. – С. 161–165.

9. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.

10. Robbins Basic Pathology / V. Kumar, Abul K. Abbas, N Fausto, R. Mitchell. – 8th ed. – Philadelphia ; London ; Toronto ; Montreal ; Sydney ; Tokyo : Bsevier Inc., 2007. – 60 p.

11. IL-1-beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide / J. A. Corbett, G. Kwon, J. Turk, M. L. McDaniel // Biochemistry. – 1993. – Vol. 32, N 50. – P. 13767–13770.

12. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, C. Rosenberger, J. S. Jurgensen [et al.] // Blood Purif. – 2003. – N 21 – P. 253–257.





## РОЗВИТОК ДИСБІОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

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

<sup>2</sup>КУ «Одеська обласна клінічна лікарня»

За останні роки надруковано чимало праць, які свідчать про участь мікробів у розвитку цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень [1–5]. Так, Д. А. Воеводин і соавт. [6] показали, що найбільш тяжкий перебіг ЦД спостерігається на фоні дисбактеріозу. У хворих на ЦД дуже часто виникає системний і локалізований кандидоз [7]. Голландські дослідники вказують на роль *Bacteroides* (головних мікробів товстої кишки) в розвитку ЦД [8; 9].

Нами було показано лікувально-профілактичну дію пребіотика інуліну при експериментальному діабеті [10] і в клініці у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією [11]. Подібні результати з використанням інших пребіотиків, а також пробіотиків були отримані й іншими авторами [12].

Однак загальноприйнято вважати ЦД неінфекційним захворюванням, а можлива участь мікробів у його розвитку навіть не розглядається.

**Метою** нашої роботи стало визначення можливої наявності дисбіозу і запалення в слизовій оболонці кишки, які можуть виникнути за умов моделювання ЦД 1 і 2 типів.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано препарат алоксан 1-водний, кваліфікації «ч» (постачальник НВФ «Синбіас», Україна), протамін сульфат (виробник фірма «Merck», США), ацетоновий порошок стандартного штаму 2665 культури *Micrococcus luteus*

(виробник ТОВ «Мікрофлора» при НДІ епідеміології і мікробіології ім. Габричевського, Росія), інші реактиви кваліфікації «х. ч.» або «ч. д. а.» імпортного та вітчизняного виробництва.

У досліджах було використано 30 щурів-самців лінії Вістар у віці 6 міс. (жива маса 286–360 г). Усі щури були поділені на 3 групи: I — інтактні (контроль), II — експериментальний ЦД 1 типу (алоксановий діабет); III — експериментальний ЦД 2 типу (протаміновий діабет).

Алоксановий діабет відтворювали шляхом одноразової ін'єкції внутрішньочеревно розчину алоксану (75 мг/мл у дозі 120 мг/кг). Евтаназію тварин цієї групи здійснювали на 21-й день.

Відтворювали ЦД 2 типу (протаміновий діабет) за методом Ульянова і Тарасова [13] шляхом введення внутрішньом'язово розчину протамін сульфату (15 мг/мл у дозі 120 мг/кг 2 рази на день протягом 10 днів). Евтаназію тварин цієї групи здійснювали на 14-й день від початку досліджу.

Після евтаназії тварин під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) виділяли дистальну частину тонкої та проксимальну частину товстої кишки, промивали їх 0,9%-м розчином NaCl, охолодженим до +4 °С, виділяли слизову оболонку і зберігали її при -30 °С.

У гомогенатах слизової оболонки кишечника визначали активність уреазу [14], лізоциму [15], каталази [16], еласта-

зи [17] і концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [18]. За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу [19]. Активність еластази та вміст МДА слугували біохімічними маркерами запалення [20]. За співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс [21].

### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведено дані визначення у слизовій оболонці активності уреазу та лізоциму. Як видно з цих даних, активність уреазу, яка є маркером мікробного обміну, достовірно збільшується у товстій кишці при ЦД 1 і 2 типів, а в тонкій кишці лише при ЦД 1 типу, натомість активність лізоциму, який є маркером неспецифічного імунітету, знижується у 3–5 разів у слизовій оболонці як тонкої, так і товстої кишки.

Розрахований за цими показниками ступінь дисбіозу достовірно збільшується в тонкій кишці (у 4 рази) і в товстій кишці (у 6–7 разів).

У табл. 2 наведено результати визначення маркерів запалення в слизовій оболонці кишки щурів, у яких відтворювали експериментальний ЦД. Як видно з цих даних, рівень обох маркерів суттєво зростає при моделюванні ЦД, що свідчить про розвиток запально-дистрофічного процесу в слизовій оболонці кишечника [20].



Можливо, розвиток цього процесу є наслідком кишкового дисбіозу [4; 6].

У табл. 3 наведено результати визначення активності антиоксидантного ферменту каталази й антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) в слизовій оболонці тонкої киш-

ки. Як видно з цих даних, активність каталази і, особливо, індекс АПІ значно знижуються в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з експериментальним ЦД. Це свідчить про значне зниження захисних систем кишечника в умовах розвитку ЦД.

Таблиця 1

**Активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці кишечника щурів з експериментальним цукровим діабетом (в усіх групах n=10)**

Група	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
Тонка кишка			
I — контроль	3,90±0,32	292±23	1,00±0,10
II — ЦД 1 типу	5,87±0,62 p<0,05	113±70 p<0,05	3,87±0,42 p<0,001
III — ЦД 2 типу	4,05±0,57 p>0,5	74±23 p<0,001	4,16±0,38 p<0,001
Товста кишка			
I — контроль	7,24±0,62	92±10	1,00±0,10
II — ЦД 1 типу	10,57±1,17 p<0,05	21±5 p<0,001	6,35±0,71 p<0,001
III — ЦД 2 типу	10,22±1,07 p<0,05	18±9 p<0,001	7,05±1,12 p<0,001

Примітка. У табл. 1–3: p — показник достовірності відмінностей від контролю.

Таблиця 2

**Рівень маркерів запалення в слизовій оболонці кишечника щурів з експериментальним цукровим діабетом (в усіх групах n=10)**

Група	Тонка кишка		Товста кишка
	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мкат/кг	Еластаза, мкат/кг
I — контроль	4,15±0,24	0,83±0,07	0,14±0,01
II — ЦД 1 типу	9,41±0,61 p<0,001	1,31±0,09 p<0,001	0,23±0,02 p<0,01
III — ЦД 2 типу	6,98±0,31 p<0,001	1,17±0,08 p<0,01	0,30±0,05 p<0,01

Таблиця 3

**Активність каталази і рівень антиоксидантно-прооксидантного індексу в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з експериментальним цукровим діабетом (в усіх групах n=10)**

Група	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
I — контроль	6,92±0,05	16,7±1,4
II — ЦД 1 типу	6,52±0,17 p<0,05	6,9±0,9 p<0,001
III — ЦД 2 типу	4,86±0,11 p<0,001	7,00±0,95 p<0,001

Таким чином, у щурів з експериментальним ЦД 1 або 2 типу в слизовій оболонці кишечника виникає дисбіоз як результат зниження рівня неспецифічного імунітету і збільшення чисельності мікробів. Наслідком дисбіозу є розвиток запально-дистрофічного процесу в кишечнику, наявний у хворих на ЦД обох типів [22]. Отримані нами результати свідчать про певну роль мікробів і дисбактеріозу в розвитку ЦД та його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. Особенности микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом / Э. П. Касаткина, А. А. Воронин, Л. А. Тараненко // ЖМЭИ. — 1996. — № 6. — С. 84–85.

2. Воронин Л. А. Лечение дисбактериоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом / Л. А. Воронин, Л. А. Тараненко, С. В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 3. — С. 22–24.

3. Патогенетическая роль дисбактериоза в развитии осложненной сахарного диабета I типа у детей / Г. Н. Розанова, Д. А. Воеводин, М. А. Стенина [и др.] // БЭБИМ. — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 196–198.

4. Розанова Г. Н. Случай эффективного использования пробиотиков в комплексной терапии тяжелой формы сахарного диабета 1-го типа при кишечном дисбактериозе / Г. Н. Розанова, Д. А. Воеводин // Клиническая медицина. — 2008. — № 1. — С. 67–68.

5. Тотожність (мімікрія) антигенів підшлункової залози та вірусів (огляд літератури і власні дослідження) / Н. В. Іваська, С. В. Мельниченко, Р. Г. Лукашова [та ін.] // Ендокринологія. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 104–116.

6. Роль иммунологических реакций в адаптивном процессе у детей с сахарным диабетом типа 1, филогенетическая концепция антистрессорной адаптации / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова, М. А. Стенина [и др.] // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 2. — С. 103–107.

7. Бурова С. А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом / С. А. Бурова // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 6 (12). — С. 107–109.

8. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat. Is



the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? / S. Brugman, F. A. Klatter, J. T. J. Visser [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49, N 9. – P. 2105–2108.

9. *Diet, gut microbiota and type 1 diabetes* / S. Brugman, M. J. Verkaik, J. T. J. Visser [et al.] // *Клиническое питание*. – 2007. – № 1/2. – С. А1. (Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты : матер. междунар. конгр., Санкт-Петербург, 15–16 мая 2007 г.).

10. *Левицький А. П.* Вплив харчового інулїну на біохімічні показники сироватки крові щурів з алоксановим діабетом / А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2006. – № 2. – С. 38–41.

11. *Цісельський Ю. В.* Вплив інулїну на стан зору і деякі біохімічні показники крові хворих на діабетичну ретинопатію / Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький // *Досягнення біології та медицини*. – 2006. – № 1 (7). – С. 58–61.

12. *Гриневич В. Б.* Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности / В. Б. Гриневич // *Клиническое пита-*

ние. – 2007. – № 1/2. – С. А35. (Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты : матер. междунар. конгр., Санкт-Петербург, 15–16 мая 2007 г.).

13. *Ульянов А. М.* Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина / А. М. Ульянов, Ю. А. Тарасов // *Вопросы медицинской химии*. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 149–154.

14. *Гаврикова Л. М.* Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // *Стоматология*. – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.

15. *Левицький А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицький. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

16. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабораторная диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

17. *Левицький А. П.* Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов : метод. рекомендации / А. П. Левицький, А. В. Стефанов. – К. : ГФЦ, 2002. – 15 с.

18. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

19. *Пат.* 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – № u200815092 ; заявл. 26.12.08 ; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

20. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации* / А. П. Левицький, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

21. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко [та ін.] // *Одеський медичний журнал*. – 2006. – № 6. – С. 22–25.

22. *Martin M. T.* Ileal brake failure in streptozotocin-induced diabetic rat / M. T. Martin, F. Azpiroz, J.-R. Malagelada // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39, N 5. – С. 423–427.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

О. О. Мардашко, А. А. Дімова, Г. Ф. Степанов, Р. Ф. Макулькін

## ЧОВНИКОВА ФУНКЦІЯ МАЛАТДЕГІДРОГЕНАЗ У М'ЯЗАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Одеський національний медичний університет

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й в першу чергу значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема реакцій циклу трикарбонових кислот, креатинфосфокінази. Тому анатомо-фізіологічні особливості серця та скелетних м'язів, тісний зв'язок із системою кровопостачання забезпечують швидку реакцію цієї тканини на вплив ушкоджуючих факторів навколиш-

нього середовища [1]. Особливе місце у біоенергетиці м'язів посідає транспорт протонів із саркоплазми, де вони нагромаджуються за умов навантаження, до мітохондрії, де вони залучаються до тканинного дихання з вивільненням значної кількості енергії. Один із таких механізмів транспорту забезпечується НАД-залежною малатдегідрогеназою [2], але невідома відмінність цього механізму у міокарді та кістковому м'язі, не досліджено зв'язок між НАД-залежною і НАДФ-залежною малатдегідрогеназами

у м'язах, що дозволить поглибити відомості про механізми впливу ушкоджуючих факторів на м'язову систему.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на статевозрілих щурах-самцях масою 180–220 г. Для визначення біохімічних показників у тканинах тварин декапітували, вилучали серце і передню групу м'язів стегна, промивали охолодженим фізрозчином, подрібнювали і гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль





сахарози на 0,05 моль трисбуфері, рН 7,36 у гомогенізаторі з тефлоновими поверхнями і піддавали диференційованому центрифугуванню у рефрижераторній центрифугі РС-6. Осаджували ядра при 1000 г протягом 10 хв, потім мітохондрії при 12 000 г протягом 20 хв, ресуспендували у гомогенізаторі у середовищі виділення, що містив 0,1%-й розчин тритону X-100 із розрахунку 1 мл 0,1%-го розчину тритону на 500 мг тканини і залишали у льоду на 30–35 хв [3].

Для проведення біохімічних досліджень кров попередньо центрифугували при 3000 г протягом 10 хв для отримання сироватки крові.

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант і кров експериментальних тварин.

З метою виявлення вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у рідкий азот, депротейнізували 0,6 н хлорною кислотою. Осад білка відокремлювали центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 г.

Загальну кількість білка у м'язах і крові визначали спектрофотометричним біуретовим методом [4].

Вміст аденозинтрифосфату (АТФ) визначали за методом Beutler. Вміст аденозиндифосфату (АДФ) і аденозинмонофосфату (АМФ) у тканинах визначали в одній пробі за допомогою сполучених реакцій [5]. Усі показники енергетичного обміну виражали у мікромолях на один грам досліджуваної тканини.

Активність НАД-залежної малатдегідрогенази (МДГ) визначали так. Оскільки МДГ каталізує взаємоперетворення малату в оксалооцет, то вивчалася активність як у напрямку малат-оксалооцет (пряма реакція), так і в напрямку оксалооцет-малат (зворотна реакція). Принцип виявлення активності прямої реакції [6] полягає в окисненні малату до оксалооцту у

присутності НАД, активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАД, яка реєструється спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм і виражали у мікромолях утвореного НАДН на міліграм білка у пробі за хвилину інкубації. Принцип виявлення активності зворотної реакції [7] полягає у відновленні оксалооцту до малату у присутності НАДН, активність ферменту виражали у мікромолях втраченого НАДН на міліграм білка у пробі за хвилину інкубації.

Активність НАДФ-залежної МДГ визначали так. НАДФ-залежна малатдегідрогеназа каталізує взаємоперетворення малату в піруват, тому вивчалася активність ферменту як у напрямку малат-піруват (пряма реакція), так і у напрямку піруват-малат (зворотна реакція). Принцип виявлення активності прямої реакції [8] полягає в окисненні малату у піруват у присутності НАДФ. Активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАДФ спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм і виражали у наномолях утвореного НАДФН на міліграм білка за хвилину інкубації. Принцип виявлення активності зворотної реакції полягає у карбоксилюванні пірувату в малат у присутності НАДФН і  $\text{HCO}_3^-$ . Показники виражали в наномолях окисненого НАДФН на міліграм білка у пробі за хвилину інкубації.

Вміст лактату, пірувату, малату, оксалооцту визначали так. Принцип методу полягає в ензиматичній реакції, яка каталізується відповідним ферментом (ЛДГ або МДГ), що додається у реакційну суміш, у присутності окисненої або відновленої форми НАД, нагромадження або втрата якої реєструється спектрофотометрично при 340 нм проти контролю, де відсутній тканинний екстракт. Показники виражали

у мікромолях на 1 г тканини [6].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Стан циклу трикарбонових кислот, оцінений за НАД-залежною малатдегідрогеназною реакцією, і вмісту метаболітів цієї реакції відрізняється в міокарді і скелетних м'язах (табл. 1). Насамперед, привертає до себе увагу той факт, що активність ферменту, виявлена за утворенням оксалооцту (пряма реакція), значно вища в міокарді, ніж у скелетних м'язах, причому велике значення мають і компартменти клітини, в яких визначається активність. Так, у цитоплазмі серця активність НАД-залежної малатдегідрогенази в 2,4 разу вища, ніж у цитоплазмі м'язів, а в мітохондріях міокарда вона більш ніж у 3,2 разу перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів. Необхідно відмітити, що активність малатдегідрогенази і у серці, і в м'язах значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому це більше виражено в скелетних м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді досягає 4,3, то в скелетних м'язах перевищує 5,6.

Вивчення НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет-малат (зворотна реакція) показало, що загальна закономірність співвідношення між активністю ферменту в серці та скелетних м'язах, а також між окремими компартментами клітини, виявлена для прямої малатдегідрогеназної реакції, зберігається й для зворотної реакції. Це, насамперед, більш висока активність ферменту в міокарді порівняно зі скелетними м'язами. Якщо у цитоплазмі серця активність малатдегідрогенази в 1,2 разу вища, ніж у цито-





**Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ  
та вміст метаболітів реакції у тканинах інтактних тварин, n=10**

Ферменти і метаболіти	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цитоплазма	Мітохондрії	Цитоплазма	Мітохондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція), М±m	0,603±0,014	0,141±0,009	0,248±0,008*	43,72±2,60*	1,874±0,177
НАД-МДГ (зворотна реакція) М±m Пр/зв	2,146±0,125 0,281	0,210±0,013 0,673	1,752±0,095* 0,145	65,88±2,80* 0,664	3,777±0,286 0,496
НАДФ-МДГ (пряма реакція), М±m	13,43±0,62	—	7,299±0,555*	—	—
НАДФ-МДГ (зворотна реакція) М±m Пр/зв	21,41±1,19 0,627	— —	11,94±0,57* 0,611	— —	— —
Малат, М±m	0,405±0,023		0,318±0,028*		0,144±0,008
Оксалооцет М±m М/О	43,90±1,96 9,226		31,94±1,73* 9,958		15,54±1,12 9,269

*Примітки.* 1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв. 2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв. 3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту — у нмоль/г тканини. 4. \* — вірогідність відмінностей порівняно з відповідним показником у міокарді.

плазмі скелетних м'язів (для прямої реакції відношення становило 2,4), то в мітохондріях міокарда активність ферменту в 3,2 разу вища, ніж у відповідному компартменті скелетної мускулатури й не відрізняється від подібного співвідношення для прямої реакції, тобто можна зробити висновок, що в цитоплазмі серцевого м'яза порівняно із скелетним перетворення малату в оксалооцет превалює над зворотним процесом. Про це ж свідчить і відношення прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної у цитоплазмі тканин. У міокарді дане співвідношення майже вдвічі вище, ніж у скелетному м'язі. На відміну від цитоплазми, у мітохондріях обох видів тканин відношення активності прямої реакції до зворотної істотно не відрізняється. Активність малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет-малат набагато вища в цитоплазмі серця та скелетних м'язів, ніж у мітохондріях цих тканин, причому переважне підвищення відзначено для скелетної мускулатури.

Таким чином, резюмуючи вищевикладене, слід зазначи-

ти, що активність малатдегідрогеназної реакції в перерахуванні на міліграм білка тканини набагато вища у цитоплазмі клітин обох тканин, ніж у мітохондріях. Співвідношення між прямою та зворотною реакціями в мітохондріях серця та скелетних м'язів приблизно однакове, але в цитоплазмі скелетних м'язів чітко проявляється перевага зворотної реакції над прямою порівняно з міокардом.

Концентрація малату й оксалооцту в тканинах також різна. У міокарді вміст малату вірогідно перевищує концентрацію його у скелетних м'язах, так само як і оксалооцту, однак якщо у серці міститься малату приблизно в 1,3 разу більше, ніж у м'язах, то оксалооцту майже в 1,4 разу, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 9,226, а у скелетних м'язах 9,958.

Важливе місце у взаємоперетвореннях малату і пірувату посідає НАДФ-залежна декарбоксилююча малатдегідрогеназа (НАДФ-МДГ), що виконує сполучну роль між гліколізом, глюконеогенезом і циклом трикарбонових кислот у забезпе-

ченні їх метаболітами й перенесенні водню від НАДН до НАДФ. Активність ферменту як щодо перетворення малату в піруват (пряма реакція), так і пірувату в малат (зворотна реакція) більш виражена в міокарді і майже в 1,8 разу перевищує активність у скелетних м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Відношення прямої до зворотної НАД-залежної МДГ у сироватці крові вище, ніж у мітохондріях тканин, і нижче, ніж у цитоплазмі, із чого можна припустити, що в крові інтактних тварин ферментативну активність забезпечують цитоплазматичні форми ферменту, а мітохондріальні перебувають у матриксі мітохондрій і міцно фіксовані на них.

Концентрація малату й оксалооцту в крові в 2–2,8 разу нижча, ніж у тканинах, однак співвідношення між ними не зазнає істотних змін порівняно з м'язовою тканиною і становить 9,269.

Відомо, що існують конкурентні відношення за використання НАДН, що утворився в гліколізі, між дегідрогеназами



лактату й малату, причому співвідношення активності МДГ і ЛДГ відіграє важливу роль у регуляції інтенсивності аеробного та анаеробного обміну. При високому відношенні МДГ/ЛДГ у цитоплазмі розвинена шунтуюча функція МДГ, при низькому — НАДН використовується переважно для відновлення пірувату.

Від співвідношення мітохондріальної та цитоплазматичної форм МДГ залежить перенесення відновлених еквівалентів НАДН через мітохондріальні мембрани, і що менше відношення МДГ цитоплазми до МДГ мітохондрій, то ефективніше перенесення. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат характеризують редокс-потенціал системи НАД у цитоплазмі клітин, який можна розглядати як показник оксигенації тканини. При недостатній оксигенації зростає відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат і транспорт водню із цитоплазми в мітохондрії гальмується. Тим же часом відношення малат/піруват може характеризувати стан редокс-системи НАДФ/НАДФН. Тому отримані дані про активність ферментів у тканинах і вміст метаболітів дозволяють охарактеризувати інтенсивність і спрямованість метаболізму в досліджуваних органах.

Так, у міокарді ЛДГ представлена швидкомігруючими ізоферментами, які, на відміну від ЛДГ<sub>5</sub>, чутливі до інгібування піруватом, лактатом і оксалоацетом, тобто в міокарді створюються умови для гальмування окиснення НАДН піруватом у лактатдегідрогеназній реакції [10]. Цьому ж сприяє більш високе відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі міокарда порівняно зі скелетними м'язами і нижче відношення цитоплазматичної МДГ до мітохондріальної у м'язі серця. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат нижче в міокарді, ніж у скелетних м'язах, і,

отже, окисненість системи НАД/НАДН вища в міокарді. Все це створює умови для окиснення НАДН оксалоацетом з утворенням малату в м'язі серця, і при цьому утворення лактату знижене. У скелетних м'язах, на противагу міокарду, лактатдегідрогеназа не чутлива до інгібуючого впливу метаболітів, відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі клітин нижче, ніж у міокарді, а співвідношення цитоплазматична МДГ/мітохондріальна МДГ значно вище, так само як і співвідношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат. Все це приводить до того, що конкуренція між МДГ і ЛДГ за НАДН складається на користь ЛДГ і створюються умови для інтенсивного протікання гліколізу.

Концентрація показників енергетичного обміну — АТФ, АДФ, АМФ у серцевому та скелетному м'язі має такий вигляд (табл. 2). У скелетному м'язі вміст АТФ становить 3,200 мкмоль/г тканини, що у 1,65 разу менше, ніж у серцевому м'язі, де концентрація цього метаболіту дорівнює 5,290 мкмоль/г тканини, але вміст АДФ й АМФ у скелетному м'язі більший у 1,57 та 1,83 разу порівняно з серцевим м'язом і становить відповідно 0,425 та 0,276 мкмоль/г тканини проти 0,271 та 0,151 мкмоль/г тканини цих метаболітів. Загальний пул аденілових нуклеотидів у скелетному м'язі становить 3,901 мкмоль/г тканини, що у 1,46 разу менше, ніж у серцевому, де загальний вміст цих

нуклеотидів дорівнює 5,712 мкмоль/г тканини.

Підсумовуючи викладене, слід зробити висновок, що на відміну від скелетного м'яза, активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, у міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і у мітохондріях тканини. Про це ж свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонових кислот — малату й оксалоацету, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує зв'язувальну роль між гліколізом і циклом трикарбонових кислот у забезпеченні їх метаболітами та перенесенні протонів від НАДН+H<sup>+</sup> до НАДФ. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підручник / Ю. І. Губський. — К. ; Вінниця : Nova knyga, 2007. — 656 с.
2. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посібник / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — 342 с.
3. Черкасова Л. С. Влияние ионизирующей радиации на ферменты углеводного обмена / Л. С. Черкасова, Т. М. Миронова // Радиобиология. — 1976. — Т. 16, № 5. — С. 657–664.
4. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов. — М. : Высш. школа, 1971. — 352 с.
5. Степанов Г. Ф. Метаболизм креатину у щурят, народжених від опромінених тварин : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.03.04 — пато-

Таблиця 2

#### Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах інтактних статевозрілих тварин, мкмоль/г, n=8

Тканина	АТФ	АДФ	АМФ
Скелетний м'яз M±m %	3,200±0,260* 100	0,425±0,050* 100	0,276±0,030* 100
Серцевий м'яз M±m %	5,290±0,480 100	0,271±0,030 100	0,151±0,015 100

Примітка. \* — вірогідність відмінностей порівняно з відповідним показником у міокарді.



логічна фізіологія / Г. Ф. Степанов. – Одеса, 2005. – 19 с.

6. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Л. : Изд. ЛГУ, 1982. – С. 166–168.

7. Юрков Ю. А. Определение общей активности НАД-зависимой малатдегидрогеназы / Ю. А. Юрков, Л. Д. Волкова // Лабораторное дело.

– 1973. – № 11. – С. 646–647.

8. Цончева А. В. О некоторых свойствах изоферментов НАДФ-малатдегидрогеназы коркового слоя почек крысы / А. В. Цончева // Биохимия. – 1974. – Т. 39, вып. 6. – С. 1172–1178.

9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических ис-

следованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

10. Мардашко А. А. Метаболические особенности мышечной ткани сердца и бедра крыс / А. А. Мардашко, Р. Ф. Макулькин, Г. С. Попик // Физиологический журнал. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 21–26.

УДК 612.419+612.83:611-08

Л. Р. Шаймарданова

## ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПОД ДЕЙСТВИЕМ КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», Симферополь

В настоящее время многие мировые исследовательские лаборатории сконцентрировали усилия на поиске новых биопептидных регуляторов полифункционального действия. В качестве одного из таких субстратов рассматривается спинномозговая жидкость (СМЖ), которая является ценной биологической средой нервной системы и обладает уникальными иммунобиологическими свойствами [1]. Первоначально изучались состав и биологические свойства аллогенной СМЖ, инфузии которой доказывали ее высокую эффективность при коррекции различных патологических состояний; в дальнейшем стали применять и ксеногенную СМЖ (КСМЖ) [2]. В экспериментах было доказано отсутствие тератогенных, эмбриотоксических свойств КСМЖ, а также иммунопатологических реакций после введения КСМЖ [3–5].

Доклинические исследования по изучению свойств КСМЖ, которая рассматривается как возможное сырье для производства нового иммунобиологического препарата, прово-

дятся *in vivo* в Крымском государственном медицинском университете им. С. И. Георгиевского на базе кафедры нормальной анатомии человека [6]. Одним из показательных исследований является изучение морфофункциональных изменений костного мозга (как центрального органа гемопоэза и иммуногенеза) под действием КСМЖ, что и является целью данной работы.

### Материалы и методы исследования

Ксеногенную спинномозговую жидкость получали по методу [7], проводили через бактериальные фильтры «Миллипор» и запаивали в ампулы. Для эксперимента были отобраны белые крысы линии Вистар обоих полов 4 возрастных категорий: новорожденные, инфантильные, молодого репродуктивного и предстарческого возраста, обозначенные римскими цифрами I, II, III, IV соответственно. Ксеногенную СМЖ вводили однократно, трехкратно и десятикратно с интервалом в два дня. Материал для исследования —

костный мозг забирали на 7-е и 30-е сутки. Изменения показателей экспериментальных животных сравнивали с показателями контрольных животных того же пола, возраста, массы. Изменения клеток костного мозга отмечали по отпечаткам и мазкам костного мозга бедренных костей крыс. Для изучения морфологии клеток проводили окрашивание по Романовскому — Гимзе, для цитохимического исследования — реакцию PAS (Periodic Acid Schiff reaction) по McManus и Hotchkiss, а также реакцию МПО (на миелопероксидазу) по Loele. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК), используя полуколичественный метод по Astaldi, Verga.

### Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте в результате воздействия КСМЖ у животных I группы как на 7-е, так и на 30-е сутки в картине мазка костного мозга не было отмечено патологических проявлений — изменения формы клеток и их ядер, необычных



включений в цитоплазме. Костный мозг включал представителей всех клеточных линий разных классов дифференцировки, распределенных по степени зрелости. При окраске PAS-реакцией отмечали диффузное окрашивание цитоплазмы миелобластов и промиелоцитов. Нейтрофильные миелоциты и метамиелоциты содержали умеренное количество гликозаминогликанов, но меньше, чем полиморфноядерные клетки. В эозинофильных метамиелоцитах и миелоцитах PAS-положительный материал сплошь заполнял цитоплазму, оставляя неокрашенными крупные специфические эозинофильные гранулы. Такая же картина наблюдалась в зрелых эозинофилах. Полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты содержали очень много PAS-положительного материала в виде довольно мелких гранул, густо заполнявших цитоплазму. Гранулы располагались и над поверхностью ядра. Специфические гранулы базофилов выявлялись PAS-отрицательными, однако в части базофилов реакция была слабоположительной за счет гликозаминогликанов и фосфолипидов.

В цитоплазме лимфоцитов часто определялись PAS-положительные гранулы, разбросанные по клетке. Часть лимфоцитов содержала PAS-положительный материал в виде венчика из гранул вокруг ядра, в других лимфоцитах он содержался в виде крупных блоков. Моноциты содержали небольшое количество мелких рассеянных гранул гликогена.

В цитоплазме мегакариоцитов на диффузно окрашенном фоне были различимы интенсивно положительные гранулы. Периферия цитоплазмы чаще была неокрашенной, имела кайму из гранул в местах отшнуровки PAS-положительных тромбоцитов. В I группе живот-

ных на 7-е сутки средний цитохимический коэффициент (СЦК) PAS-реакции клеток костного мозга составлял  $1,30 \pm 0,01$  в контрольной группе и  $1,38 \pm 0,03$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной ( $P < 0,05$ ). Подобное увеличение СЦК отмечено и на 30-е сутки в той же группе — с  $1,27 \pm 0,01$  в контрольной группе до  $1,61 \pm 0,03$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной группе. В данной группе животных активность миелопероксидазы выявлялась в клетках гранулоцитарного ряда, нейтрофилах и эозинофилах, начиная с миелобластов до сегментоядерных клеток в виде рассеянных в цитоплазме гранул. В базофильных промиелоцитах и миелоцитах выявлялась высокая активность миелопероксидазы, а в зрелых базофилах реакция была отрицательной. В моноцитах определялись рассеянные слабоположительные гранулы. Реакция МПО была абсолютно отрицательной в эритроидных клетках, мегакариоцитах и лимфоцитах. Средний цитохимический коэффициент реакции МПО в I группе опытных животных на 7-е сутки составил  $1,43 \pm 0,03$  ( $P < 0,05$ ), что отставало от соответствующего значения в контрольной группе ( $1,58 \pm 0,01$ ). На 30-е сутки СЦК МПО в данной группе составил  $1,41 \pm 0,06$  ( $P < 0,05$ ), что отражало снижение активности МПО в сравнении с контрольной группой, где СЦК был равен  $1,73 \pm 0,08$ .

У животных II группы после трех- и десятикратного введения КСМЖ на 7-е и 30-е сутки наблюдения морфология клеток не отличалась от группы контроля. Костный мозг опытных животных включал клетки всех гемопоэтических линий без признаков атипизма. При окраске реакцией PAS гликозаминогликаны определялись во всех морфологически идентифицируемых клетках гранулоцитарного ряда. Концентрация

PAS-положительного материала в клетках гранулоцитопоза нарастала по мере созревания клеток. Диффузное окрашивание цитоплазмы встречалось в наиболее молодых клетках гранулоцитарного ряда (миелобласты, промиелоциты, миелоциты). В зрелых нейтрофилах содержалось много PAS-положительного вещества в виде мелких плотно упакованных гранул, за которыми трудно различим цитоплазматический фон. В зрелых эозинофилах и базофилах специфические гранулы оставались неокрашенными и резко выделялись на фоне диффузного окрашивания цитоплазмы. В моноцитах PAS-положительный материал чаще выявлялся в виде мелкой пылевидной зернистости. В лимфоцитах отмечали меньшую концентрацию гликозаминогликанов, чем в гранулоцитах. У животных II группы трехкратное введение КСМЖ вызвало достоверное увеличение СЦК по PAS-реакции с  $1,26 \pm 0,01$  в контрольной группе до  $1,49 \pm 0,02$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной. Также достоверно увеличилось накопление гликозаминогликанов после десятикратного введения КСМЖ животным той же группы, где СЦК возрос с  $1,22 \pm 0,02$  до  $1,50 \pm 0,03$  ( $P < 0,05$ ) в контрольной и опытных группах соответственно.

Выявляли МПО в специфических азурофильных гранулах в цитоплазме гранулоцитов, начиная с миелобласта. В сегментоядерных нейтрофилах отмечали высокую активность МПО в виде гранул, заполняющих цитоплазму. Высокая активность фермента проявлялась в зрелых эозинофилах. В базофильных промиелоцитах и миелоцитах активность МПО была сравнительно высокой. В зрелых базофилах МПО-материал не встречался. Слабоположительную





реакцию на МПО наблюдали в некоторых моноцитах в виде немногочисленных рассеянных гранул. В эритрокариоцитах, лимфоцитах и мегакариоцитах МПО не определялась. Реакция МПО во II опытной группе показала нарастание активности фермента по мере созревания клеток. Количество МПО-положительного материала и интенсивность окраски значительно увеличивались в созревающих клетках нейтрофильных гранулоцитов в сравнении с бластными. Средний цитохимический коэффициент реакции МПО во II группе животных на 7-е сутки составил  $1,63 \pm 0,08$ , что отставало от соответствующего значения в контрольной группе ( $1,68 \pm 0,08$ ). На 30-е сутки СЦК МПО в данной группе составил  $1,67 \pm 0,04$  ( $P < 0,05$ ), что отражало снижение активности МПО в сравнении с контрольной группой, где СЦК =  $1,68 \pm 0,01$ .

Костный мозг животных III группы в результате трехкратного введения КСМЖ обнаружил обилие мегакариоцитов, видимых и при малом увеличении. Десятикратное введение КСМЖ показало увеличение количества клеток различных популяций без изменения их морфологии. Так же, как и в других группах, не было выявлено патологических отклонений в клеточной морфологии. Клетки без признаков атипизма, отсутствует токсигенная зернистость нейтрофилов. У животных III группы в результате трехкратного введения КСМЖ отмечали увеличение количества гликозаминогликанов в клетках костного мозга. По PAS-реакции СЦК увеличился более значительно, чем в предыдущих возрастных группах — с  $1,36 \pm 0,04$  в контрольной группе до  $1,56 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной группе. После десятикратного введения КСМЖ на 30-е сутки

СЦК возрос с  $1,37 \pm 0,05$  в контрольной группе до  $1,41 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной. Реакция МПО показала, что в III группе животных в результате введения КСМЖ отмечалось уменьшение количества пероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах. В III группе животных на 7-е сутки СЦК реакции МПО составил  $1,81 \pm 0,02$  ( $P < 0,05$ ), что отставало от соответствующего значения в контрольной группе ( $1,84 \pm 0,01$ ). На 30-е сутки СЦК МПО в данной группе составил  $1,37 \pm 0,02$  ( $P < 0,05$ ), что отражало снижение активности МПО в сравнении с контрольной группой, где СЦК составлял  $1,84 \pm 0,01$ .

Морфология клеток костного мозга опытных животных IV возрастной группы не отличалась от таковой группы контроля. Видимой патологии в световом микроскопе по-прежнему не отмечали. Также не выявляли признаков атипизма клеток, необычных включений в цитоплазме и явного изменения клеточного состава в сторону доминирования одного из дифферонов. После трехкратного введения КСМЖ в IV группе животных СЦК по PAS-реакции несколько возрос — с  $1,39 \pm 0,02$  в контрольной группе до  $1,49 \pm 0,01$  ( $P < 0,05$ ) в экспериментальной. В результате десятикратного введения в той же группе отмечали подъем значения СЦК с  $1,39 \pm 0,02$  до  $1,50 \pm 0,01$  ( $P < 0,05$ ) в контрольной и опытной группах соответственно. В IV группе животных на 7-е сутки СЦК реакции МПО составил  $1,76 \pm 0,08$  ( $P < 0,05$ ), что отставало от соответствующего значения в контрольной группе ( $1,78 \pm 0,02$ ). На 30-е сутки СЦК МПО в данной группе составил  $1,64 \pm 0,02$  ( $P < 0,05$ ), что отражало снижение активности МПО в сравнении с контрольной группой, где СЦК составлял  $1,78 \pm 0,01$ .

## Выводы

Видимых отличий в морфологии клеток контрольной и опытных групп ни в одной серии эксперимента не наблюдали. Окраска по Романовскому — Гимзе показала отсутствие видимых патологических изменений в клетках IV–VII классов всех дифферонов. Цитохимические реакции PAS и МПО выявили нормальное развитие клеток-предшественников. В результате PAS-реакции было обнаружено достоверное увеличение количества PAS-позитивного материала в опытных группах по сравнению с контрольными, что свидетельствует о влиянии КСМЖ на гликогенаккумулирующую функцию клеток, которая обычно сопровождает процессы полноценного вызревания клеток в костном мозге. Одновременно отмечали достоверное уменьшение количества продуктов пероксидазного окисления (МПО-реакция) во всех возрастных группах, что опосредованно связано с воздействием кортикотропного гормона в составе КСМЖ. Дальнейшие исследования будут направлены на анализ количественных изменений гемопозитических клеток всех дифферонов по результатам миелограммы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров А. Ю. Роль ликвора в нейрогуморальной регуляции физиологических функций / А. Ю. Макаров // Успехи физиологических наук. – 1978. – Т. 9, № 4. – С. 82–96.
2. Фридман А. П. Основы ликворологии / А. П. Фридман. – Л. : Медицина, 1971. – 647 с.
3. Ткач В. В. Определение тератогенных и эмбриотоксических свойств биопрепарата «Ликворин» / В. В. Ткач, А. В. Кубышкин, В. В. Ткач (мл.) // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : сб. тр. Крым. мед. ун-та. – Сим-



ферополь, 1998. – Т. 134. – С. 89–95.

4. *Ткач В. В.* (мл.). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на клеточный иммунитет в эксперименте / В. В. Ткач (мл.), В. В. Ткач, М. А. Кривенцов // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 61–62.

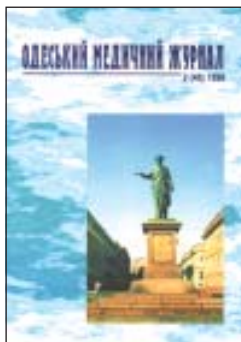
5. *Ткач В. В.* (мл.). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на реакции гуморального иммунитета / В. В. Ткач (мл.), В. В. Ткач, М. А. Кривенцов // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 62.

6. *Ликвор* как гуморальная среда организма / В. С. Пикалюк, Е. Ю.

Бессалова, В. В. Ткач [и др.] – Симферополь : «Ариал», 2010. – 192 с.

7. *Пат.* 62850А, Україна. 7А61К35/24, А61К35/12. Спосіб одержання цільного лікворного препарату / Ткач В. В., Адамень Ф. В., Лисенко В. В. [та ін.] ; опубл. 15.12.2003, Бюл. № 12. – 3 с.

*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 07.00.09;07.00.10

Ф. У. Алекперли, Э. М. Гаджиева

## ИЗ ИСТОРИИ АПТЕЧНОЙ ПОСУДЫ В ДРЕВНЕМ И СРЕДНЕВЕКОВОМ АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Институт рукописей им. М. Физули Национальной академии наук Азербайджана

### Введение

Известно, что искусство изготовления фармацевтической посуды прошло длительный путь исторического развития: начиная от глиняной (примерно IV–III тыс. до н. э.) и заканчивая самыми разнообразными образцами изделий из стекла. Оно представляет собой интереснейший раздел истории искусств Древности, Средневековья и Нового Времени.

Археологические раскопки, проведенные в странах Ближнего Востока и Азербайджане, позволили выявить множество образцов аптечной посуды, изготовленной в древности и в эпоху средневековья. В настоящей статье приводится информация об этих археологических находках на территории Азербайджана и других стран Ближнего Востока. Проанализированы также сведения об аптечной посуде, приводимые в средневековых письменных источниках.

### 1. Общий обзор истории аптечной посуды

История развития медицины и фармации охватывает несколько тысячелетий. Известно, что именно Ближний и Средний Восток был родиной древнейших из дошедших до нас памятников истории медицины и фармации: шумерских

и вавилонских глиняных табличек и древнеегипетских папирусов с медицинскими текстами. Помимо того, в гробницах египетских фараонов было обнаружено множество сосудов, кувшинов и иной посуды для хранения лекарств и благовоний, которые также использовались с лечебной целью [1]. Первые стеклянные сосуды в Египте и Сирии появились во второй половине IV тысячелетия до н. э. Это были бутылочки и флаконы, предназначенные, в основном, для благовоний и помад. Они были круглыми, овальными, плоскими, высокими и тонкими. Им придавались формы плодов, животных, фигуры человека. Древнеегипетские флаконы выполнялись из разноцветного стекла и декорировались при помощи гибких полосок разогретого стекла. Объем флаконов большей частью был небольшим — от 20 до 50 мл [2].

Качественно нового уровня развития достигло аптечное дело и искусство изготовления аптечной посуды в Древней Греции, где очень популярными видами посуды были амфоры. В них хранили и перевозили разные продукты, в основном, жидкости: вино, масло, воду, лекарственные снадобья. Примерно с 1500 г. до н. э. на амфорах появились надписи, подобные современ-

ным этикеткам. В 2010 г. археологами у берегов Италии была обнаружена затонувшая греческая галера II в. до н. э., в трюме которой сохранилась аптечная посуда и остатки лекарств, на основе анализа которых ученым Смитсоновского института в Вашингтоне удалось расшифровать состав хранившихся в них лекарств [3; 4].

Высокого развития аптечное дело и изготовление специальной посуды для хранения лекарств достигло на средневековом мусульманском Востоке, в том числе и в Азербайджане. Народы Востока, еще начиная с эпохи эллинизма, наряду с собственными традициями в области фармации, стали использовать опыт древнегреческой фармации, которая, в свою очередь, сформировалась под влиянием фармации Древнего Ближнего Востока, Вавилона и Египта [5; 6].

Знакомство европейцев с аптечным делом и аптечной посудой Востока началось еще в VIII в. на территориях, завоеванных арабами в Европе, в том числе в Кордовском Халифате, Сицилии и на некоторых других территориях. Это взаимодействие продолжалось и во время крестовых походов, когда феодалы из Западной Европы захватили обширные территории на Ближ-



нем Востоке и основали там Иерусалимское королевство и другие государства европейцев.

В период средневекового упадка и последовавшего затем возрождения европейской медицинской науки в деле продолжения ценных традиций античной медицины и распространения в Европе достижений врачевания Ближнего и Дальнего Востока важную роль сыграли контакты с исламской цивилизацией.

Велико ее значение и в том, что Европа познакомилась со многими растениями и пряностями Востока, прежде всего с теми, которые использовались в арабской фармации. Немалая часть сосудов для лекарств, получивших распространение в эпоху Возрождения, привозилась с Востока. Особенно сильно чувствовалось арабо-мавританское влияние в Испании, прежде всего в декоративном искусстве, что сказалось и на оборудовании аптек [7].

Потребность в аптечной таре способствовала развитию гончарного дела, а также производству керамической, фарфоровой и стеклянной тары. Фармацевтическая посуда вначале была ввезена в страны Европы из Ближнего Востока. Позже в Европе развилась отдельная отрасль промышленности по ее производству. И только после XIV–XV вв. она достигла особых высот.

## 2. Аптечная посуда, найденная во время археологических раскопок в Азербайджане

Во время археологических раскопок на территории регионов Азербайджана было найдено множество экземпляров фармацевтической посуды разного рода, что свидетельствует о высоком уровне развития фармации в древнем и в средневековом Азербайджане.

Например, во время археологических раскопок в селе Га-

ратепе Муганьской равнины были найдены относящиеся к V–I вв. до н. э. кувшины с пеплом руты, которая в древности использовалась для лечения ревматизма, лихорадки и применялась как профилактическое средство. Необходимо отметить, что рута (*Ruta graveolens* L.) входит в современную мировую фармакологию и по сей день ею пользуются при простудных заболеваниях, ревматизме и др. Также при проведении археологических раскопок были обнаружены отшлифованные мраморные сосуды для сурьмы и золотые кисти для ее нанесения, а сурьма в Средневековье использовалась не только в качестве косметики, но и как наружное противовоспалительное, противокашлевое и противорвотное средство [8].

При археологических раскопках в Хыныслы и Гаратепе найдены керамические кувшины (V в. до н. э.), украшенные изображениями богов, для хранения ритуальных напитков и медицинских жидкостей. При раскопках в Мингячевире и Гаратепе найдены медицинские стеклянные флаконы, относящиеся к I в., а также отно-

сящиеся к I–III вв. кувшины с остатками лекарственных растений семян и, кроме того, стеклянные сосуды для хранения лекарств и ароматических вод [9].

Следует отметить, что сосуды, найденные при раскопках в других странах Ближнего, Переднего Востока и на Балканах, часто обнаруживают внешнее сходство с образцами, найденными в Азербайджане, что свидетельствует об интенсивном торговом, экономическом и культурном взаимодействии в Средиземноморско-Каспийском регионе. Так, посуда первых веков до н. э., первых веков н. э., найденная при раскопках в Азербайджане, очень похожа на посуду, обнаруженную при раскопках в Сирии, Ираке и в других регионах Ближнего Востока.

Во время археологических раскопок в Габале было выявлено, что в I–IV вв. н. э. там было большое фармацевтическое предприятие. Там же был найден аппарат для дистилляции эфирных масел, относящийся к VIII в. (рис. 1) [10].

В Нахичевани была найдена бронзовая курильница, изобра-



Рис. 1. Фрагмент приспособления для перегонки и дистилляции эфирных масел (VIII–IX вв.), найденного при раскопках древнего города Габала (античная Кабала, столица Кавказской Албании) на северо-западе Азербайджанской Республики. Экспонат Национального музея истории Азербайджана



жающая всадника, предназначенная для сжигания ароматических веществ с целью дезинфекции, ароматизации помещений и их очищения от злых духов. Статуэтка относится к периоду правления великого князя Джеваншира (правитель Кавказской Албании в 630–670 гг.). Другая бронзовая курильница имеет форму павлина, символизовавшего божество огня, солнца. Как отмечает Н. И. Рзаев, ее содержимое также использовалось в гигиенических и ритуальных целях [11].

При раскопках недалеко от г. Шабран были найдены разнообразные виды стеклянной посуды. Большинство из них составляла лабораторная посуда, относящаяся к X–XI вв. В отличие от других видов стеклянной посуды, лабораторная посуда, найденная в г. Шабран, была схожа с современной и изготовлена из специального прозрачного, устойчивого к различным воздействиям стекла. Эта находка свидетельствовала как о развитии фармации на данной территории, так и о том, что уже в раннее Средневековье там производилась аптечная посуда из специального стекла. Посуда, сходная по типу с данной находкой, была также найдена на территории стран Ближнего и Среднего Востока, что может свидетельствовать об их торговых связях [12].

Как известно, в XI–XII вв. Азербайджан входил в состав государства Сельджукидов. В XII в. на территории Малой Азии была найдена бронзовая ступка для лекарств, относящаяся к эпохе правления Сельджукской империи. Этот предмет по форме напоминает ступки, использовавшиеся в Азербайджане вплоть до конца XIX в. В 2009 г. в Геранбойском районе у крепости Шутур археологической экспедицией под руководством доктора исторических наук Арифаме-

дова обнаружено множество видов фармацевтической посуды. Здесь также найдены остатки кухонной и стеклянной посуды для духов, относящиеся к периоду правления Атабеков Азербайджана, Джалаиридов, Ильханидов (XII–XIV вв.). Эти и другие исторические находки свидетельствуют о существовании некогда на данной территории всесторонне развитого города с развитым фармацевтическим производством (рис. 2).

Например, при раскопках в северо-восточной части Бакинской крепости были обнаружены образцы материальной культуры, среди которых преимущество составляли осколки керамической посуды и, предположительно, используемая в аптеках стеклянная посуда. Также было найдено множество фрагментов тонкостенной стеклянной посуды — кувшины, вазы, бокалы, также небольшие флаконы для лекарств и духов. Как отмечает С. Ашурбейли, большинство найденных на Абшероне предметов относятся к раннему средневековью, но есть и немало находок, датируемых VI–VII вв. до н. э. [13].

Во время раскопок в г. Шемаха были найдены различные стеклянные сосуды, предназначенные для изготовле-

ния и хранения лекарств, которыми пользовались алхимики средневековья. Они являются доказательством того, что еще в XII в. в Шемахе были развиты химия и фармация. В поселке Бильгя на Апшеронском полуострове был найден аптечный бронзовый сосуд с позолотой, относящийся к XVI в. [14].

Перечень археологических находок, найденных на территории Азербайджана, можно еще долго продолжать. Все они свидетельствуют о высоком уровне развития фармации и медицины в древнем и средневековом Азербайджане.

### 3. Информация об аптечной посуде, приведенная в средневековых рукописях Азербайджана

Много информации о развитии фармации в средневековом Азербайджане и других странах мусульманского Востока имеется в средневековых рукописях. Здесь встречаются изображения фармацевтической посуды, перегонных аппаратов, аптечных весов и другого аптечного оборудования. В трудах мусульманских ученых средневековья, таких как Абулькасим аз-Захрави (936–1013), Абу-Мансур аль-Харави (XI в.), Абу Али Ибн-Сина (980–1037), можно найти названия изделий из стекла, что



Рис. 2. Фармацевтическая посуда (XI–XIII вв.), найденная при раскопках на территории Азербайджанской Республики. Экспонаты Национального музея истории Азербайджана



подтверждает особую роль стеклянной посуды в тот период. Важным источником в этой области является также написанный в 1369 г. труд «Ихтиарат-и бадии» персидского ученого Зейналабидина Аттара. В Институте рукописей Национальной академии наук Азербайджана хранится богатая иллюстрациями рукопись данного труда, относящаяся к XVII в. [15].

В частности, в средневековых источниках приведена информация о посуде, в которой хранились лекарственные и пищевые средства. Согласно этим источникам, наилучшими видами посуды являются изделия из серебра, стекла и глины. В серебряной посуде на Востоке хранили любые продукты и лекарства. Видный ученый XIX в. Мухаммад Азам хан утверждал, что особенно хороша она для холодных напитков [16]. Глиняные и стеклянные сосуды ценны тем, что вещество их стенок не вступает во взаимодействие с содержимым. Поэтому они идеально подходят для хранения любого рода как лекарств, так и пищевых продуктов [17]. Железная посуда быстро окисляется и ржавеет. Чтобы защитить железную посуду от окисления, рекомендовалось держать в ней животные жиры. Что касается медной посуды, то она на воздухе покрывается ядовитым веществом зеленого цвета (ярь-медянка). Поэтому ее рекомендовали лудить (покрывать защитным слоем олова).

Нельзя не упомянуть еще один интереснейший труд по средневековой медицине и фармации, рукописи которого также хранятся в ИР НАНА. Это сочинение одного из крупнейших врачей средневекового Азербайджана и Ирана Мир Мухаммада Мумина (ум. в 1697 г.) «Тухфат ал-Муминин». В этом труде (1669 г.) описаны лекарственные свойства многих тысяч видов рас-

тений, животных и минералов и приведены их названия на 27 языках и диалектах. При их характеристике автор подробно и доступно изложил способы приготовления лекарств и описал посуду, в которой они должны быть приготовлены и храниться.

Например, Мумин писал: «Растереть в ступке листья кориандра, сделать повязку. Рекомендуются при рожистом воспалении» [18]. «Шпинат отварить в керамическом сосуде. Отварной шпинат полезен при головной боли. Вареный шпинат с конскими бобами едят при насморке. Компресс с отварным шпинатом помогает при ревматизме, рассасывает опухоли. Для лучшего усвоения шпинат готовят с миндальным маслом, корицей, соком незрелого винограда...» [19]. «Кожуру цитрона сжечь в металлической посуде. Мазь из пепла кожуры с вином полезна при чесотке и парше» [20]. «Корень багряника отварить в керамической посуде. Отваренный корень его, принятый внутрь в количестве 2 дирхам, является сильным рвотным средством» [21]. «Папирус варят и вырабатывают египетскую бумагу... Его сжигают в металлической миске для получения пепла, который применяется при застарелых ранах, гнойных язвах, проказах рта и органов тела, и при кровохарканьях. Прекращает кровотечение при свежих ранениях» [22]. «Персиковый сок выжимают в специальную посуду и оставляют на ночь. После того как сок отстоится, в него добавляют сахар, манну верблюжьей колючки и пьют. Для лучшего усвоения персики едят с медом или имбирным вареньем. Сок персиковых листьев с сахаром является глистогонным средством. Мазь из этого сока полезна при гнездовой плешивости» [23]. «Измельчить рог в порошок и сжечь его в глиняной или металлической посуде. Как толь-

ко пепел станет белого цвета, следует смешать его с уксусом, нанести на места, пораженные лишаем или паршой, и подержать их под солнцем» [24].

Можно привести еще множество примеров из труда «Тухфат ал-Муминин». Необходимо отметить, что эта книга была одной из наиболее популярных в области медицины и фармации, использовавшихся в средневековом Азербайджане, Иране, Центральной Азии и Северной Индии.

### Заключение

Таким образом, мы видим, что средневековая фармация и искусство изготовления посуды для хранения лекарств прошли длительный путь исторического развития. Найденные на территории Азербайджана древние образцы фармацевтической посуды свидетельствуют о том, что медицина и фармация в этом регионе имеют древнюю историю.

Анализ средневековых источников в области медицины и фармации, а также результаты археологических исследований имеют важное значение для реконструкции истории аптечной посуды в странах Ближнего и Переднего Востока, в том числе в Азербайджане.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анталл Й. Памятники европейской медицины и фармацевтики / Й. Анталл. – Будапешт : Корвина, 1981. – С. 39.
2. Перепелкин Ю. Я. Древний Египет / Ю. Я. Перепелкин // История Древнего Востока. Ч. 2 : Передняя Азия и Египет. – М. : Наука, 1988. – С. 295–528.
3. Lorenzi R. Ancient medical kit held veggie pills / R. Lorenzi. – Discovery News. September 14, 2010. Available at: [www.news.discovery.com/archaeology/roman-ship-medical-kit.html](http://www.news.discovery.com/archaeology/roman-ship-medical-kit.html). Accessed November 22, 2010. Accessed at 9 February 2011.
4. Higgins A. Shipwreck gives up secrets of ancient medicine / A. Higgins. The Sydney Morning Herald, February 4, 2011 <http://www.smh.com.au/world/shipwreck-gives-up-secrets-of->



ancient-medicine-20110203-1affk.html. Accessed at 9 February 2011.

5. *Алекперли Ф. У.* Тысяча и один секрет Востока / Ф. У. Алекперли. – Баку : Нурлан, 2008. – Т. 1. – С. 3-5.

6. *Алекперли Ф. У.* Тысяча и один секрет Востока / Ф. У. Алекперли. – Баку : Нурлан, 2008. – Т. 2. – С. 38-50.

7. *Фон Грюнебаум Г. Э.* Основные черты арабо-мусульманской культуры / Г. Э. фон Грюнебаум. – М. : Наука, 1986. – С. 32–65.

8. *Джафарзаде И. М.* Элементы археологической культуры древней Мугани / И. М. Джафарзаде // Известия АН Азерб. ССР. – 1949. – № 9. – С. 39–44.

9. *Alakbarli F.* Medieval Manuscripts. History of Medicine. Medicinal Plants / F. Alakbarli. – Baku : Nurlan, 2006. – 125 p.

10. *Mikayilova Ş.* Qədim və orta əsrlərdə Azərbaycanca dərmanşünaslıq

/ Ş. Mikayilova. – Bakı : Azərbaycan ensiklopediyası “NPB”, 2000. – С. 25.

11. *Рзаев Н. И.* Искусство Кавказской Албании. IV в. до н. э. – VII в. н. э. / Н. И. Рзаев. – Баку : Элм, 1976. – С. 178–179.

12. *Hacıyev Q.* Şabrandan tapılmış bir şüşə qab haqqında / Q. Hacıyev, Z. Əfəndiyeva // Az. SSR EA Məruzələri. – 1987. – XLIII cild, N 11. – S. 85–87.

13. *Ашурбейли С.* История города Баку. Период средневековья / С. Ашурбейли. – Баку : Азербайджанское государственное издательско-полиграфическое объединение, 1992. – С. 27.

14. *Джидди Г. А.* Средневековый город Шемаха IX–XVII века / Г. А. Джидди. – Баку : Элм, 1981. – С. 174.

15. *Средневековые азербайджанские трактаты по медицине.* Мухам-

мед Юсиф Ширвани. Тиббнаме (Медицинская Книга). Мухаммед Мумин Тухфат аль-Муминин (Дары Мумина) / [Предисл., пер. со староазерб., коммент., указ. рус. и лат. названий растений А. Фарзалиева, Ф. Алекперова]. – СПб. : Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2002. – С. 5-12.

16. *Капранов В.* Мудрость веков / В. Капранов, Р. Хашим. – Баку : Язычы, 1992. – С. 31.

17. Там же. – С. 32.

18. *Мир Мухаммад Мумин* «Тухфат ал-Муминин». – Рукопись ИР НАНА, 1245 г. хиджры, 540 С., шифр: М 243/3747. – С. 26.

19. Там же. – С. 69.

20. Там же. – С. 33.

21. Там же. – С. 52.

22. Там же. – С. 132.

23. Там же. – С. 325.

24. Там же. – С. 460.

УДК 612.825:618.839

І. Ф. Бєленічев, С. В. Павлов, І. А. Мазур, А. В. Абрамов

## ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ЛІЗИНІЮ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Запорізький державний медичний університет,  
НВО «Фарматрон»

Останнім часом прогресивно збільшується кількість мозкових інсультів, у першу чергу, за рахунок ішемічних порушень мозкового кровообігу. В найближче десятиліття експерти ВООЗ прогнозують зростання випадків ішемічних інсультів, що зумовлено збільшенням кількості осіб літнього віку і значним поширенням таких чинників ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, паління, алкоголізм тощо [1; 2]. Проблеми мозкових інсультів актуальні і в Україні, близько 100–120 тис. людей щороку переносять інсульт [1; 3]. Близько 80 % хворих після ішемічного інсульту стають інвалідами, із них 10 %

потребують постійної допомоги, і лише 10 % ішемічних інсультів закінчуються повним відновленням порушених функцій [3].

Відомо, що у патогенезі серцево-судинних захворювань (інфаркт міокарда, церебральний ішемічний інсульт, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність) головна роль належить ендотеліальній дисфункції (ЕД) [4]. Однією з причин розвитку ЕД є зниження утворення та біодоступності окису азоту при супровідному підвищенні рівня супероксид аніона та продукції вазоконстрикторних факторів, зниженні енергопродукції в ендотеліоцитах [4; 5]. Отже, дис-

функція ендотелію є проявом дисбалансу між медіаторами, які забезпечують у нормі оптимальний перебіг усіх ендотеліозалежних процесів. Таким чином, пошук можливостей цілеспрямованої корекції ЕД є важливим клініко-експериментальним завданням [6]. Слід зазначити, що сьогодні немає лікарських засобів для специфічної корекції ЕД. З метою фармакокорекції порушень енергетичного метаболізму, оксидативного стресу, гіперліпідемії, синтезу оксиду азоту при ішемії головного мозку та інших серцево-судинних захворюваннях застосовують метаболітотропні препарати — мілдронат, триметазидин, пірацетам, мекси-





дол [5; 6]. Однак відсутність у цих препаратів ендотеліотропних властивостей і досить висока антиоксидантна та протиішемічна активність спонукають до пошуку нових, більш ефективних препаратів. Сучасні наукові дослідження ендотеліопротективних засобів доводять перспективність застосування препаратів лізину. Показано вплив L-лізину на деякі нейротрансмітерні системи. Так, L-лізину притаманні властивості деприватора ЦНС із протисудомною дією, що здійснюється через посилення афінності ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу [6]. Паралельними дослідженнями встановлена антиоксидантна та протиішемічна активність оригінального препарату «Тіотріазолін» та його властивість утворювати комплекси з NO [6].

Усе вищенаведене є обґрунтуванням для створення принципово нового лікарського засобу оригінальної структури L-лізину 1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату з робочою назвою лізиній.

**Мета** роботи — дослідження ендотеліо- та нейропротективної дії лізину в умовах моделювання ішемічного ушкодження головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні досліді проведені на 50 самцях щурів лінії Вістар масою 200–220 г, отриманих з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». Тривалість карантину становила 14 діб, протягом яких проводився щодобовий огляд кожної тварини (поведінка та загальний стан) [7]. Перед початком дослідження тварин, які відповідали критеріям включення до експерименту, розподілили на експериментальні групи методом рандомізації. Дослідних тварин утримували на однаковому раціоні у звичайних умовах віварію згідно з правилами Європейської конвенції із захисту

хребетних тварин, що використовуються в наукових дослідженнях (Страсбург, 1986) [7].

Ішемію головного мозку моделювали шляхом оклюзії загальної сонної артерії. Операцію проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), який вводили внутрішньочеревинно [8]. Досліджувані препарати вводили одразу після виходу тварин з наркозу протягом 21 доби: лізиній — дозою 50 мг/кг; пірацетам (референс-препарат) — дозою 100 мг/кг. Після закінчення експерименту тварин наркотизували шляхом введення тіопенталу натрію (40 мг/кг) і з черепної коробки вилучали головний мозок.

З метою вивчення ендотеліопротективної активності вказаних препаратів проводили дослідження морфофункціонального стану ендотеліоцитів капілярів IV–V шару кори головного мозку [8]. Гістологічні зрізи депарафінували за стандартною методикою, забарвлювали галоціанін-хромовим галуном за Ейнарсом для специфічного виявлення РНК. Для ендотеліальних клітин визначали такі показники:

- площа ядра;
- середній діаметр ядра;
- концентрація РНК;
- густина ядер ендотеліоцитів як кількість клітин на 1 мм<sup>2</sup>.

Для визначення ендотеліоцитів, що проліферують, проводили гістохімічне визначення BrDu-позитивних ендотеліоцитів, для чого зрізи інкубували з моноклональними антитілами миші до 5-бром-2-дезоксиридину (anti-BrDu, клон BU-33) виробництва Sigma-Aldrich (кат. № B8434). Після інкубації зрізи промивали фосфатним буфером, після чого проводили інкубацію з вторинними антитілами вівці до F<sub>(AB)<sub>2</sub></sub> фрагмента IgG миші, кон'югованими флуоресцентним барвником FITC виробництва Sigma-Aldrich (кат. № F2266) [8].

Аналіз гістологічних зрізів проводили на мікроскопі Ахіо-

скоп (Zeiss, Німеччина) в ультрафіолетовому світлі. Для отримання зображення ядер ендотеліоцитів використовували високоемісійний фільтр 38HE фірми Zeiss (кат. № 489038–0000) з діапазоном збудження 450–490 нм, діапазоном емісії 500–550 нм, а також об'єктив із широкою апертурою Fluor 40x/1.30 Oil фірми Zeiss (кат. № 440260–9900). Зображення за допомогою 8-бітної CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили у комп'ютерну систему аналізу зображення (Kontron Elektronik, Німеччина) та обробляли за допомогою макропрограми, розробленої у спеціалізованому середовищі програмування Vidas-2,5 (Kontron Elektronik, Німеччина) [8].

Для визначення активності ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor — VEGF) застосовували методику ідентифікації, описану вище, але як первинні антитіла використовували IGG1 миші до ендотеліального фактора росту щурів/людини (клон CH-10) виробництва Chemikon (кат. № MAB1665). При цьому визначали концентрацію VEGF у тканині (одиниці оптичної густини — E<sub>1φ</sub>), яку розраховували як логарифм співвідношення статистично значущої інтенсивності флуоресценції до флуоресценції міжклітинної речовини [8].

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм «Біостатистика для Windows, версія 4.03» і «Microsoft Excel 2002». Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли за використанням тесту Колмогорова — Смирнова. За умови відповідності нормальності розподілу вірогідність отриманих розходжень порівнюваних





**Вплив лізинію та референт-препарату  
на характеристику ендотеліоцитів капілярів  
IV–V шару кори головного мозку щурів  
із церебральною ішемією залежно від терміну експерименту,  
M±m, n=10**

Експериментальні групи тварин	Щільність ядер на 1 мм <sup>2</sup> кори	Площа ядер, мкм <sup>2</sup>	Діаметр ядер, мкм <sup>2</sup>	Концентрація РНК в ядрі, E <sub>оп</sub>
Інтактна	861±14	8,34 ±0,07	2,77±0,01	0,293±0,002
Ішемія				
4-та доба (контроль)	617±11	9,18±0,06	3,07±0,01	0,212±0,001
4-та доба + лізиній	727±10*	9,87±0,03*	3,11±0,01	0,311±0,001*
21-ша доба	631±15	9,11±0,03	3,05±0,01	0,278±0,001
21-ша доба + лізиній	761±17*	8,27±0,03*	2,93±0,01*	0,297±0,002*
4-та доба + пірацетам	618±15	9,20±0,07	3,06±0,01	0,217±0,001
21-ша доба + пірацетам	634±15	9,05±0,05	3,02±0,01	0,273±0,001

*Примітка.* \* —  $p \leq 0,05$  по відношенню до контрольної групи тварин.

величин оцінювали з використанням t-критерію Стюдента. Вірогідність відмінностей відносних величин оцінювали із застосуванням критерію  $\chi^2$ . Статистично значущими вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ( $p < 0,05$ ) [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження судинного компонента кори головного мозку показало, що на 4-ту добу після ішемії спостерігається зниження щільності ядер ендотеліоцитів капілярів більш ніж на 32,1 % на одиницю площі зрізу кори головного мозку по відношенню до інтактних тварин. Це характеризує процеси ішемізації кори мозку, закриття капілярів і зменшення кількості тих, які функціонують. У подальшому на 21-шу добу за рахунок ревазуляризації ішемізованих відділів мозку спостерігається часткове відновлення капілярної сітки, а щільність ядер ендотеліоцитів лише на 9,7 % нижча, ніж у інтактних тварин.

Розвиток ішемії кори супроводжувався падінням концентрації РНК у ядрах ендотеліоцитів капілярів на 15 % порівняно з інтактними тваринами на 4-ту добу після моделювання ішемії та практично повним відновленням пулу РНК на 21-шу добу (табл. 1). Курсове призначення лізинію спричиняло ефект уже на 4-ту добу експерименту, що проявлялося статистично вірогідним збільшенням щільності ядер на одиницю площі зрізу кори, гіпертрофією ядер і збільшенням у них концентрації РНК. Разом із цим, найбільш виражений ефект відмічався після 21-ї доби введення лізинію, що проявлялось у повному відновленні щільності ендотеліоцитів капілярів, а це свідчить про повне відновлення капілярної сітки у корі головного мозку ішемізованих тварин (див. табл. 1).

Слід зазначити, що, хоча в ці терміни зникли явища гіпертрофії ядер ендотеліоцитів, а концентрація РНК була на рівні інтактних щурів, цей факт тільки підтверджує повну ревазуляризацію та компенсацію міцності капілярного кровопостачання кори на тлі введення лізинію. Важливо відмітити, що призначення дослідним тваринам пірацетаму не спричиняло ендотеліотропного ефекту, як видно з табл. 1, показники пірацетаму статистично вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи тварин.

Для більш детальної характеристики процесів ревазуляризації було досліджено ступінь зв'язування фактора росту ендотеліальних судин (VEGF) і характер проліферативної активності ендотелію капілярів. Відомо, що серед факторів, які беруть участь у регуляції ангіогенезу, найважливішими є VEGF та його гомологи [10]. Головним індуктором ангіогенезу є VEGF, що являє собою глікопротеїн, який збільшує судинну проникність, спричинює селективний мітогенний ефект на ендотеліоцити і синтезується

ендотеліальними клітинами за умов гіпоксії [10; 11].

Встановлено, що ішемічне пошкодження мозку призводило до вірогідного збільшення зв'язування VEGF із судинним ендотелієм капілярної сітки кори, що є ранньою відповіддю на церебральну ішемію. Ця відповідь, здійснювана на молекулярному рівні, є одним із перших адаптаційних механізмів головного мозку на ішемію. Призначення лізинію позитивно впливало на цей процес, що позначалося на збільшенні концентрації VEGF більш ніж на 23 % відносно контрольної групи; призначення пірацетаму не давало подібного ефекту.

Моделювання ішемії призводило до пригнічення проліферативної активності судинного ендотелію капілярів кори мозку, незважаючи на приріст концентрації VEGF. Це, на нашу думку, пов'язано з розвитком гіпергомоцистеїнемії, яка, в свою чергу, з одного боку, змінює просторову конформаційність VEGF, з другого — пригнічує шаперонну активність HSP-білків, які захищають VEGF від окисної модифі-



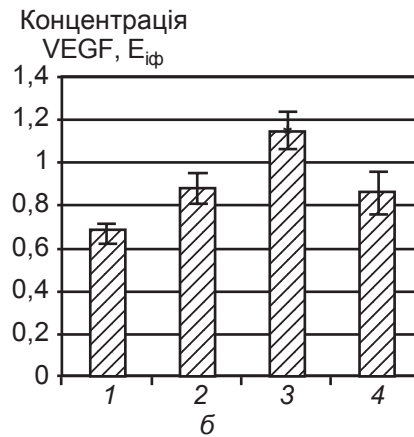


Рис. 1. Вплив досліджуваних препаратів на проліферативну активність судинного ендотелію IV–V шару кори (а) та концентрацію VEGF (б) тварин з експериментальною ішемією на 21-шу добу експерименту: 1 — інтактна; 2 — ішемія, 21-ша доба; 3 — лізиній; 4 — пірацетам; \* — статистична значущість результату ( $p \leq 0,05$ ) відносно ішемії на 21-шу добу

кації, що не дає можливості для реалізації біологічних функцій цього фактора [11; 12]. Водночас призначення лізинію суттєво збільшувало проліферативну активність судинного ендотелію, що проявлялося збільшенням BrDu-позитивних ендотеліоцитів. Препарат порівняння — пірацетам на проліфераційну активність ендотеліоцитів не впливав (рис. 1).

Подібна дія лізинію зумовлена, по-перше, його енергетичними властивостями; по-друге, його значною антиоксидантною активністю, а також здатністю впливати на синтез протективних HSP-білків, що було нами раніше встановлено у досліджах *in vivo* та *in vitro* [6]. За рахунок антиоксидантної активності лізиній зменшує явища гіпергомоцистеїнемії, а також знижує нагромадження окиснених тіолів у головному мозку, що, в свою чергу, запобігає окисненню та зміні активності VEGF. Крім того, антиоксидантна активність лізинію перешкоджає окисній модифікації самих HSP-білків, чим продовжує термін їх функціонування [6; 13; 14]. Відомо, що HSP-білки за умов дефіциту кисню виконують протективну функцію відносно індукційного фактора гіпоксії (HIF), який координує

«запуск» компенсаторних реакцій організму у відповідь на гіпоксію, у тому числі VEGF.

Таким чином, встановлені виражені ендотеліопротективні властивості лізинію зумовлюють перспективність його подальшого дослідження в експерименті і в клінічній неврологічній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Очерки ангионеврологии* / Н. В. Верещагин, И. В. Ганнушкина, З. А. Суслина [и др.]. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 88–107.
2. Зозуля І. С. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології / І. С. Зозуля, В. І. Боброва // Український неврологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 5–8.
3. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России / Е. И. Гусев // Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 3–7.
4. Strick A. T. Nitric oxide donor compounds inhibit the toxicity of oxidized low-density lipoprotein to endothelial cells / A. T. Strick, N. Hogg, J. P. Thomas // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 361. — P. 291–294.
5. Бєленічев І. Ф. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій у нормі та при ішемічній патології / І. Ф. Бєленічев, В. О. Дмитряков, О. О. Бєляєва // Військова медицина України. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 48–59.
6. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. — Донецк: Издательский дом Заславский, 2009. — 348 с.

7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / уклад. О. В. Стефанов. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.

8. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. — К.: ДФЦ МОЗ Украины, 2010. — 81 с.

9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2002. — 640 с.

10. David A. A. From angiogenesis to neuropathology / A. A. David // Nature. — 2005. — Vol. 438. — P. 954–959.

11. Генная и клеточная терапия нейродегенеративных заболеваний / Р. Р. Исламов, А. А. Ризванов, Д. С. Гусева [и др.]. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2007. — Т. II, № 3. — С. 29–37.

12. Беленичев И. Ф. Возможная роль HSP-белков в реализации энерготропного механизма нейропротективного действия цереброкурина / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 31–36.

13. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 8. — С. 28–36.

14. Dery M. A. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators / M. A. Dery, M. D. Michaud, D. E. Richard // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2005. — Vol. 37. — P. 535–540.



## «ДЕПУРАЛІНА» — ПОТЕНЦІЙНИЙ ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет»

Проблема лікування метаболічного синдрому (МС) останніми роками привертає пильну увагу фармакологів і клініцистів різних спеціальностей. Це зумовлено, по-перше, широким розповсюдженням даного симптомокомплексу — приблизно у кожного п'ятого в популяції є його ознаки. По-друге, формування МС передуює виникненню таких хвороб, як цукровий діабет 2 типу і атеросклероз, які сьогодні є одними з основних причин смертності. Особливо необхідно підкреслити той факт, що МС — це багатовекторний патологічний стан, який, на думку деяких дослідників [1; 2], має оборотний характер, тобто при адекватному комплексному лікуванні можливе істотне зменшення вираженості таких основних його проявів, як центральне ожиріння, есенціальна гіпертензія, інсулінорезистентність, порушення ліпідного обміну.

Основною причиною формування МС, на думку більшості дослідників [1; 3], є природжена або набута інсулінорезистентність. Екзогенними чинниками, що сприяють її розвитку, є надмірне харчування, малорухливий спосіб життя і як наслідок — ожиріння. Важливо відмітити, що гіперінсулінемія при МС розглядається як компенсаторна реакція організму на інсулінорезистентність [1]. Водночас гіперінсулінемія призводить до депонування екзогенних вуглеводів і жирів у жировій тканині з одночасним уповільненням ліполітичних процесів. Постійна гіперінсулінемія суттєво виснажує апарат  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що призводить до

порушення толерантності до глюкози. Надалі підвищений вміст інсуліну викликає розвиток деяких гормонально-метаболічних, гемодинамічних та інших порушень системного характеру.

З гіперінсулінемією й інсулінорезистентністю асоціюється також абдомінальне ожиріння як результат порушення обміну речовин [2], будучи при цьому однією з центральних ланок у патогенезі МС. Адипоцити, яким притаманна висока чутливість до ліполітичної дії катехоламінів і низька чутливість до антиліполітичної дії інсуліну, секретують вільні жирні кислоти (ВЖК) безпосередньо в кров. Високі концентрації ВЖК, з одного боку, стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїдів, з другого — перешкоджають взаємодії інсуліну з рецепторами мембран гепатоцитів, що, власне кажучи, посилює гіперінсулінемію і потенціює інсулінорезистентність. При цьому розвиваються атерогенна дисліпідемія, гіпертригліцеридемія, що характеризуються підвищеним вмістом ліпопротеїдів низької щільності і зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності.

Основним механізмом реалізації підвищення артеріального тиску при МС є гіперволемія, зумовлена посиленою реабсорбцією натрію в проксимальних канальцях нирок, яка викликає збільшення серцевого викиду, а також активацію симпатичної нервової системи, що також підсилює насосну функцію серця на тлі підвищеного загального периферичного опору через спазм судин [1].

Крім того, під впливом інсуліну відбувається інтенсифікація продукції ендотелієм вазоконстрикторних біологічно активних речовин — ендотеліну, тромбоксану  $A_2$  при одночасному зниженні секреції таких потужних вазодилаторів, як простагліцилін і оксид азоту, що також сприяє підвищенню загального периферичного опору, отже, рівня артеріального тиску [2].

Пріоритетною спрямованістю основних лікувальних заходів у хворих із МС є зменшення маси тіла, яке досягається як немедикаментозними методами, так і (при необхідності) застосуванням спеціальних лікарських засобів [4]. Крім того, терапевтична схема повинна обов'язково включати корекцію атеросклерозного ушкодження судин, гіпертонії, жирового гепатозу печінки, інсулінорезистентності та інсулінонезалежного цукрового діабету, оскільки ці ланки єдиного МС тісно взаємопов'язані [2–4].

Таким чином, для ефективного та безпечного лікування МС з метою одночасної дії на різні ланки патогенезу цього симптомокомплексу необхідна раціонально підібрана патогенетично обґрунтована комбінація засобів, здатних здійснити корекцію багатоконпонентних порушень при даному синдромі. З огляду на власний досвід авторів цієї статті, такі властивості притаманні новому комплексному засобу «Депураліна» («Ендисен», Іспанія), який заслуговує на особливу увагу фахівців, що займаються питаннями фармакотерапії захворювань, в основі пато-





генезу яких лежать порушення обмінних процесів. Завдяки вдало підібраній комбінації інгредієнтів рослинного походження і пробіотиків «Депураліна» нормалізує процес травлення, виводить надлишок рідини з організму, позитивно впливає на метаболізм ліпідів, сприяє зниженню рівня цукру в крові, що дозволяє патогенетично обґрунтовано розглядати дану композицію як потенційний засіб корекції порушень при МС [5; 6].

Першорядним завданням у лікуванні МС є заходи, спрямовані на зменшення надмірної маси тіла. Відомо, що зниженню маси, разом із низькокалорійною дієтою, значною мірою сприяє нормалізація роботи кишечника. Унікальний склад «Депураліни» регулює діяльність травного тракту практично на всьому його протязі, забезпечуючи безпечно і ефективно зниження маси тіла. По-перше, водорозчинна клітковина, що міститься в насінні канадського льону (*Linum ussitatissimum* L.) і висівках вівса посівного (*Avana satira*), розчиняється у воді і є клейкими волокнами, які заповнюють весь об'єм шлунка. Таким чином, відчуття насичення виникає швидше і при меншому вживанні їжі. По-друге, «Депураліна», завдяки м'якій послаблюючій дії насіння подорожника (*Plantago ovata*), кореня кульбаби (*Taraxacum officinale*) і алое (*Aloe vera*), підсилює моторику кишечника [7]. Завдяки цьому пасаж їжі здійснюється швидше і менша кількість поживних речовин встигає всмоктуватися в системний кровообіг.

Аналіз фармакодинаміки окремих складових препарату дозволяє наголосити, що послаблюючий ефект алое як важливого компонента «Депураліни» зумовлений подразливою дією дихлороксіантраценглікозиду, алоїну А і В (раніше позначався як барбалойн). Механізм послаблюючої дії алое має двофазний характер: сти-

муляція перистальтики кишечника приводить до прискорення транзиту і зниження всмоктування рідини з фекальної маси, а надалі, завдяки пригніченню Na/АТФази і підвищенню трансмембранної проникності, відбувається збільшення вмісту рідини у товстій кишці [7].

Таким чином, аналіз фармакодинамічних ефектів «Депураліни» дозволяє дійти висновку, що ця харчова добавка, завдяки раціональному добору окремих компонентів, не розщеплює жири, а сприяє відновленню порушених травних і обмінних процесів, що є вельми важливим з точки зору фармакотерапії пацієнтів із МС.

Не менш важливо наголосити, що такі компоненти «Депураліни», як насіння льону, вівсяні висівки і нопаль (*Opuntia ficus indica*), сприяють нормалізації вмісту цукру в крові, відновлюють чутливість тканин до інсуліну, сприяють виникненню відчуття швидкого насичення і пригнічують апетит [8], що є вельми цінною властивістю для прийому пацієнтами з МС.

Результати досліджень [9] демонструють взаємозв'язок стану кишкової мікрофлори з проблемою ожиріння. Той факт, що у людей із надмірною масою часто спостерігається дисбактеріоз, пояснює доцільність і необхідність відновлення нормальної мікрофлори кишечника. Так, регулярне застосування «Депураліни», до складу якої входить 9 активних пробіотичних компонентів, що включають 3 штами біфідобактерій, 5 — лактобактерій і 1 — ентерококів, дозволяє усунути дисбактеріоз, сприяючи тим самим нормалізації обміну речовин, поліпшенню процесу травлення, зокрема зменшенню всмоктування глюкози і жирів у кровообіг. Дані ефекти «Депураліни» слід розцінювати як унікальні в умовах корекції порушень у хворих із МС.

Оскільки печінка разом з органами жовчовиділення в умовах порушеного живлення і метаболізму піддається надмірному метаболічному навантаженню, у пацієнтів із МС істотно підвищується ризик розвитку холециститу, жовчнокам'яної хвороби, жирового гепатозу печінки тощо. Через це на особливу увагу заслуговує фармакодинамічний аналіз такого компонента «Депураліни», як екстракт листя артишоку (*Synara scolymus*), який справляє виражену гепатопротекторну дію, пов'язану, в першу чергу, з антиоксидантною активністю цинарину, кофеїнової кислоти і деяких інших компонентів [10]. Крім того, листю артишоку притаманні виражений холеретичний (збільшення об'єму жовчі на 30 % і секреції солей жовчних кислот на 15 %) і холекінетичний ефекти, що запобігає утворенню каменів у жовчному міхурі [10].

До найважливіших рослинних лікарських засобів із жовчогінними та гепатопротекторними властивостями можна зарахувати і овес посівний. Жовчогінний ефект вівсяних висівків обумовлений, як відомо, посиленням виділення не тільки щільних компонентів, але і рідкої жовчі, внаслідок чого поліпшується дренаж жовчних ходів і надходження жовчі в жовчний міхур. Цим процесам сприяє також спазмолітичний ефект флавоноїдів вівса посівного. Гепатопротекторна дія флавоноїдів вівса пов'язана, в першу чергу, з наявністю мембраностабілізуючої активності, в основі якої лежить антиоксидантний ефект.

Є всі підстави говорити про наявність у «Депураліни» сечогінної дії, що сприяє зниженню об'єму циркулюючої крові і відповідно рівня артеріального тиску, набрякості та надмірної маси тіла у пацієнтів із МС. Найбільший внесок у реалізацію діуретичної дії комплексного рослинного засобу, що аналізується, здійснюють такі





фармакологічно активні інгредієнти артишоку, як цинарин і кофеїнова кислота.

Сечогінну дію інших рослинних інгредієнтів — вівса посівного і кореня кульбаби — пов'язують з дією флавоноїдів і глікозидів, що входять до їх складу. За потужністю діуретичної дії ці рослини, безперечно, поступаються синтетичним салуретикам. Проте сечогінний ефект фітокомпонентів «Депураліни» цілком достатній і водночас не викликає властивих лікам цієї групи ускладнень, а також супроводжується збільшеним виведенням не тільки води, але й азотистих шлаків і каменетвірних кислот. Сечогінна дія флавоноїдів також не без підстав пов'язана з розширенням ниркових судин і зі збільшенням фільтрації первинної сечі.

Таким чином, завдяки своєму унікальному складу і багатогранним фармакологічним ефектам, «Депураліна» є високоєфективним і безпечним

засобом патогенетичної корекції порушень, що виникають у пацієнтів із МС, а саме: сприяє зменшенню надмірної маси тіла, досягненню достатнього метаболічного контролю, оптимального рівня артеріального тиску, запобігає виникненню цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Мищенко Л. А. Метаболический синдром / Л. А. Мищенко // Здоров'я України. — 2007. — № 10. — С. 24–25.

2. Мамедов М. Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции / М. Н. Мамедов // Кардиология. — 2004. — № 4. — С. 95–100.

3. Коваленко В. Н. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, А. Ю. Яковенко // Український кардіологічний журнал. — 2006. — № 4. — С. 98–105.

4. Мкртумян А. М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // Consilium Medicum. — 2006. — № 5. — С. 10–12.

5. Лукьянчук В. Д. «Депураліна» — высокоэффективное пробиотическое средство детоксицирующего типа действия / В. Д. Лукьянчук, Е. М. Мищенко, М. Н. Бабенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 155–158.

6. Лук'янчук В. Д. Депураліна — дієтична добавка чи лікарський засіб / В. Д. Лук'янчук, І. І. Тернинко // Фітотерапія. Часопис. — 2010. — № 3. — С. 39–42.

7. Топчий Н. В. Возможности коррекции запора у пациентов с ожирением / Н. В. Топчий // Справочник поликлинического врача. — 2005. — № 5. — С. 16–18.

8. Куцук Р. В. Лен культурный (син. лен посевной) *Linum usitatissimum* L. / Р. В. Куцук, Б. М. Зузук // Провизор. — 2006. — № 1. — С. 20–28.

9. Коваленко Н. Научное обоснование и практическое использование пробиотических препаратов / Н. В. Коваленко // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 6. — С. 10–15.

10. Препарат «Хофитол» в комплексной терапии хронического гломерулонефрита / Е. Волошинова, Ф. Голубинов, Д. Рахов, А. Ребров // Врач. — 2009. — № 1. — С. 27–30.

УДК 615.015:378(470+57)''18''

К. К. Васильев, М. С. Бекало, В. В. Годован

## ПРЕПОДАВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ В XIX ВЕКЕ В ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ

Одесский национальный медицинский университет

На сегодняшний день имеется ряд публикаций об истории преподавания фармакологии в высшей школе, однако эти разрозненные данные не дают общей картины развития преподавания фармакологии в отмеченный период в Российской империи [1–5 и др.]. В связи с этим **целью** нашей работы было восполнить существующий пробел.

Основным историческим источником для нас были уставы высших учебных заведений

Российской Империи. В то время именно эти законодательные акты регламентировали деятельность вузов, определяя организационное устройство и порядки в университетах и академиях.

К эпохе античности относится появление термина «*materia medica*». Под таким названием известен труд Педания Диоскорида из Аназарб (*лат.* Pedánius Dioscorídes Anazarbeus, *греч.* Πεδάνιος Διοσκουρίδης Ανάζαρβo; около 40 н. э. — около

90). Римский гражданин, родом грек, Диоскорид был военным врачом в армии императора Нерона. Сочинение свое в пяти томах он написал на греческом языке («Περὶ ὑλῆς ἰατρικῆς»), но в средневековой Европе оно было больше известно в латинском переводе — «*De materia medica*» («*materia*» — материя, вещество). Заголовки книги «*De materia medica*» на русский язык переводился как «О медицинской материи», или «О врачебной ма-



терии», или «О лекарственных веществах». Труд Диоскорида содержит описание более чем 600 лекарственных растений, которые применялись в медицинской практике во времена императоров Клавдия (41–54 гг. н. э.) и Нерона (54–68 гг. н. э.), пользовался непререкаемым авторитетом вплоть до XVI в. [6, с. 170].

В XVIII ст. в Российской империи “*materia medica*” («материя медика, или наука о лекарствах») преподавалась в госпитальных школах, а затем в медико-хирургических училищах. В ту эпоху фармакологии как отдельной учебной дисциплины не было. Позднее материя медика как предмет преподавания разделится на фармакологию и «фармацевтическую науку (фармацию)». Становление фармакологии как самостоятельной дисциплины относят только к концу XVIII ст., ко времени издания первого специального труда, посвященного исключительно проблемам действия лекарственных веществ на организм человека и написанного немцем К.-Ф.-А. Греном (Friedrich Albert Carl Gren, 1760–1798) — “*Handbuch der Pharmacologie oder der Lehre von den Arzneymitteln*” (Halle, 1790). К материи медицине близко примыкала ботаника (вышеназванный Педаний Диоскорид является одним из основателей ботаники), а также тогдашняя химия. Поэтому не случайно, что все эти три дисциплины преподавались в медико-хирургических училищах одним профессором. Так, с 1787 г. штат в данных училищах в Российской империи состоял всего из четырех профессоров: 1) анатомии, физиологии и хирургии; 2) патологии, терапии и медицинской практики; 3) ботаники, материи медицины и химии; 4) акушерства, женских и детских болезней [7, с. 39]. Например, в Кронштадтском училище с того же 1787 г. профессором одновременно трех учебных дисциплин — бо-

таники, материи медицины и химии — был Иоганн-Христиан Рингебройг (Ringebroig, 1754–1802) [8].

В основанной в 1798 г. на базе медико-хирургических училищ Петербургской медико-хирургической академии (ПМХА; с 1881 г. — Петербургская военно-медицинская академия, ПВМА), согласно общему обзору академического преподавания, изложенному в записке товарища министра внутренних дел графа П. А. Строганова (тов. министра в 1802–1807 гг.) на французском языке под названием “*Ecole de Medecine*”, порядок обучения в начале XIX в. был следующий. В первом классе преподавали математику, физику, анатомию, физиологию и ботанику. Во втором — повторяли все вышеназванные предметы, кроме математики, и читали химию и материя медицику. В третьем — повторяли последние предметы, а также читали патологию, терапию и хирургию. Наконец, в четвертом (полный курс учебы в академии составлял 4 года) — повторяли последние и читали акушерство и судебную медицину. По продолжительности курсы вышеозначенных предметов были различными. Одни — с сентября по январь, другие — с января по август. Материя медицина читалась во все учебные месяцы с объяснением всего известного о врачебных веществах [1, с. 8].

В 1758 г. состоялось открытие медицинского факультета Московского университета. В XVIII в. на этом факультете Семен Герасимович Зыбелин (1735–1802), кроме химии и практической медицины, читал и материя медицику. Во второй половине 1780-х и на протяжении 1790-х объявлялось, что профессор «изъяснять будет, во-первых, о силе простых лекарств, действующих различным образом в теле человеческого, следуя Фогелевской истории материи медицинс-

кой, с показанием притом и новых изобретений славнейших мужей; потом присоединит к сему предписываемые в употребительных здесь фармакопеех составления лекарств сложных с их употреблением; и ежели время дозволит, не преминет показать и способ, как должно предписывать лекарства...» [9, с. 290]. Как видим, С. Г. Зыбелин излагал «Материю, так называемую Лекарственную» по учебнику профессора геттингенского университета Р.-А. Фогеля (Rudolph Augustin Vogel, 1724–1774) “*Historia materiae medicae ad novissima tempora producta*” (Leiden und Leipzig, 1758, 1760, 1764 und 1774).

В самом начале вступления своего на престол Александр I провел масштабную реформу просвещения (1802–1804), составной частью которой было создание университетов в единой государственной общероссийской системе образования.

12/14 сентября 1803 г. был утвержден устав Дерптского университета (с 1893 г. — Юрьевский, ныне Тартуский, Эстония), согласно которому на медицинском факультете этого университета предусматривалось по штату шесть профессорских должностей, в том числе должность профессора «диететики, врачебного веществословия (*materia medica*), врачебной истории и врачебной словесности» [10]. Таким образом, комплексный профессорский курс состоял из нескольких учебных дисциплин. Профессор этой кафедры читал в том числе *materia medica*, которая на русский язык переводится как «врачебное веществословие».

Вместе с тем, надо отметить, что к этому времени — начало XIX в. — *materia medica* уже имела две четко обозначенные части: фармацию и фармакологию. В 1810–1814 гг. Карл Максимович фон Бэр (1792–1876), ставший одним



из основоположников эмбриологии и сравнительной анатомии, проходил курс наук на медицинском факультете этого университета. В автобиографии он пишет, что вначале была фармация, которая читалась два семестра: «Причем на одном семестре мы изучали изготовление лекарственных препаратов, а на другом — сырые лекарственные продукты по их существенным признакам» [11, с. 143].

После этого переходили к изучению фармакологии, которая также читалась два семестра. К. М. фон Бэр вспоминает: «Но как читался этот курс? — в порядке алфавита, притом не так, как данные объекты существуют в природе (объединяя цветы, стебли и корни каждого растения), но по названиям медицинских препаратов. Таким образом, R. Rhei и R. Salep — т. е. слабительный ремень и укрепляющий салеп — были поставлены рядом, неподалеку от R. Valerianaе (корень валерианы — *авт.*). Herba Altheae (листья проскурняка — *авт.*) следовала за H. Menthae piperitae (листья обыкновенной мяты — *авт.*); Emplastrum Cantharidum (пластырь шпанских мух, нарывного действия — *авт.*) помещался рядом с E. Cicutae (пластырь из цикуты — *авт.*) и после E. adhaesivum (обыкновенный липкий пластырь — *авт.*).

Не нужно быть медиком, чтобы понять, что для начинающих такое расположение было бессмысленно, так как все медикаменты были перемешаны, близкие по действию препараты были оторваны друг от друга, а совершенно несходные между собой оказались в случайной связи согласно первым буквам алфавита. Наверное, это было сделано для того, чтобы избежать в фармакологии всяких теорий. Это похоже на то, как если бы преподаватель географии вел преподавание по географическому словарю вмес-

то того, чтобы изучать города и области по государствам, к которым они принадлежат. Конечно, это было вернейшим способом устранить всякое понимание предмета. Эти лекции по фармакологии действовали именно таким образом. Уже лучше бы лектор придерживался старого деления на roborantia (укрепляющие — *авт.*), solventia (разрешающие или рассасывающие — *авт.*), sudorifica (потогонные — *авт.*), carminative (ветрогонные — *авт.*) и т. д. Тогда еще не было химических анализов, не было опытов, выясняющих действие того или иного препарата как основание для группировки. Все это пришло позднее. Чтобы бессмыслица была еще полней, профессор (Мартин-Эрнест Стикс (Styx), 1759–1829 — *авт.*) приводил при более важных лекарственных средствах целые списки болезней, при которых данное средство применяется, и, по видимому, ставил себе в заслугу наибольшую полноту этих списков» [11, с. 142].

Как видим, фармакология излагалась исключительно в алфавитном порядке расположения лекарственных веществ без малейшей попытки более естественного и научного их распределения, а химических и экспериментальных исследований еще не проводили.

В том же 1803 г. (18/30 мая) был утвержден устав Виленского университета (ныне Вильнюсский, Литва). На медицинском факультете в штате семь профессоров. Кафедра, на которой изучаются лекарственные вещества, именуется — «врачебного вещевословия или о врачебных припасах (*materia medica*)» [12, с. 65].

5/17 ноября 1804 г. Александр I подписал приказ об университетском уставе для остальных университетов империи — Московского, Харьковского и Казанского. Этот документ известен как первый общий университетский устав

Российской империи. Согласно этому уставу, штат медицинского факультета состоит из шести профессоров, а соответствующая кафедра названа — «врачебное вещевословие, фармация и врачебная словесность» [13–15].

Таким образом, комбинированный профессорский курс по этой кафедре включал три учебные дисциплины: 1) врачебное вещевословие, 2) фармацию, 3) врачебную словесность. Впервые *materia medica* разделена на две учебные дисциплины — «врачебное вещевословие» («врачебное вещевословие» в узком понимании — синоним фармакологии, позднее вместо словосочетания «врачебное вещевословие» станет употребляться термин «фармакология») и «фармацию».

Вернемся к ПМХА. В сентябре 1805 г. ректором этой Академии стал Иоганн-Петер Франк (1745–1821). Уже 4/16 ноября этого же года он представил министру внутренних дел план преобразования Академии, который предусматривал значительное расширение программы преподавания. А к концу ноября министр сообщил о своем согласии с планом и предложил конференции Академии приводить данный план в исполнение. На основании плана преобразования академии И.-П. Франк составил ее устав и штаты, и 18/30 декабря 1806 г. они были утверждены [16]. Устав И.-П. Франка предусматривал в Академии наличие семи кафедр медицинского профиля, в том числе кафедру общей терапии и материи медики. Таким образом, этот устав вернулся к учебной дисциплине *materia medica* (в отличие от первого общего университетского устава Российской империи 1804 г., где материя медики разделена на два предмета преподавания — «врачебное вещевословие» и «фармацию») и, кроме того, объединил пре-





подавание материи медики на одной кафедре (одним профессором) с общей терапией. Однако через два дня после утверждения нового устава введение его в действие было приостановлено ввиду противодействия лейб-хирурга Александра I Я. В. Виллие (1768–1854) [17].

Следующий устав Академии был принят 28 июля/9 августа 1808 г. [18]. Он предусматривал как кафедру фармацевтической науки (фармации) [19], так и кафедру ботаники и фармакологии. Таким образом, в соответствии с первым общим университетским уставом Российской империи (1804), в уставе ПМХА 1808 г. нет единой учебной дисциплины *materia medica*. Она разделена на две — «фармацию, или искусство составлять лекарства по предписанию врачей» (как синоним — «фармацевтическая наука») и «фармакологию». Впервые устав высшей школы Российской империи использует термин «фармакология» вместо «врачебное вещество» (в узком смысле этого слова). Вместе с тем, в Медико-хирургической академии, по понятным причинам, не было философского факультета, как в других российских университетах, где медики изучали математику, физику, химию, минералогию, ботанику, зоологию. Поэтому устав Академии предусматривал соответствующие четыре кафедры и присоединил к одной из них «фармакологию», а к другой — «наставление писать рецепты»: 1) математико-физика; 2) зоология и минералогия; 3) ботаника и фармакология; 4) химия и наставление писать рецепты. Фармакология преподавалась на третьем году четырехгодичного обучения.

Имеются сведения, что в 1820-х годах в ПМХА был «фармакологический кабинет», который состоял из собрания разных лекарственных веществ «более растительного царства

и некоторых препаратов. Вещи эти некоторые показываются только на лекциях, но большая часть раздается и учащимся» [1, с. 13]. Несмотря на выделение из материи медики в отдельную учебную дисциплину фармакологии, преподавание последней продолжало носить чисто эмпирический (описательный) характер.

В 1824–1829 гг. фармакологию в ПМХА преподавал профессор Александр Петрович Нелюбин (1795–1858). Именно при профессоре Нелюбине появились первые проблески, первые тенденции нового направления, вытекающего не из прежней эмпирической материи медики, а основанного на изучении химической стороны лекарственных веществ для практического их применения. Того направления, которое получило наименование экспериментального и которое четко обозначил в фармакологии другой фармаколог в другом российском вузе — Рудольф Бухгейм (1820–1879) в Дерптском университете. О нем речь ниже.

18/30 декабря 1835 г. был принят новый устав ПМХА [20]. В параграфе 111 этого устава перечисляются предметы преподавания. Среди них «фармация теоретическая и практическая» и «врачебное вещество» (*materia medica*) с включением токсикологии и учения писать рецепты». Как видим, название дисциплины «фармакология» сразу не прижилось, хотя после принятия предыдущего устава ПМХА 1808 г., где впервые используется термин «фармакология», прошло более четверти века. Устав Академии 1835 г. вернулся к старому, проверенному временем термину, которому уже много веков и который использовал еще Педания Диоскорид. Но здесь еще раз надо обратить внимание, что словосочетание «врачебное вещество», или *materia medica*, используется в узком понимании, то есть как

синоним «фармакологии», так как «фармация» уже выделена из материи медики в отдельную учебную дисциплину. Вместе с тем, в этом же уставе Академии 1835 г., в параграфе 124, где перечисляются «публичные испытания студентам на звание лекаря», среди других «предметов» под пунктом четыре приводится «фармакология с включением токсикологии и рецептуры» (под пунктом пять указана «фармация»). В параграфе 140 «об учебных пособиях», которые полагаются быть в Академии, указаны как «аптека с фармацевтической лабораторией», так и «фармакологический кабинет». Профессоров по-прежнему было меньше, чем предметов преподавания, а это значило, что один профессор должен был читать более чем одну учебную дисциплину. В уставе отмечено: «§ 112. Соединение и разделение учебных предметов, для уравнивания трудов между профессорами, смотря по удобности, предоставляется конференции академии с утверждением министра внутренних дел».

26 июля/7 августа 1835 г. Николаем I был подписан второй общий университетский устав Российской империи, заменивший первый общий университетский устав 1804 г., который, однако, не был распространен на Дерптский университет. На медицинском факультете уже 10 профессоров. Кафедра имеет длинное название — «врачебное вещество»:

- а) общая терапия;
- б) врачебное вещество, токсикология и изъяснение минеральных вод;
- в) фармация;
- г) рецептура;
- д) диететика или гигиена [21].

Таким образом, устав 1835 г., подтверждая первый общий устав Российских университетов 1804 г., предусматривает преподавание «врачебного ве-





ществословия» (используется не термин «фармакология», а в качестве его синонима «врачебное веществословие») как самостоятельной учебной дисциплины. Однако отдельного профессора для этой дисциплины по-прежнему нет. Профессор должен был преподавать несколько учебных дисциплин, в том числе и «фармацию», и «врачебное веществословие», которые совсем недавно — к началу XIX в. — были одной учебной дисциплиной — *materia medica*.

Общие университетские уставы — и первый 1804 г., и второй 1835 г. — не распространялись на Дерптский университет. 19/31 октября 1842 г. были введены дополнительные штаты специально для Дерптского университета. В этом вузе появилась отдельная кафедра фармации. Таким образом, преподавание фармацевтических наук и фармакологии, вслед за ПМХА, стало осуществляться разными профессорами [22]. Следующий устав Дерптского университета от 9/21 января 1865 г. утвердил такое название — кафедра фармакологии, диететики и истории медицины [23].

В 1847 г. кафедру фармакологии в Дерптском университете занял Рудольф Бухгейм (Rudolf Buchheim; 1820–1879). Именно он со своими исследованиями в экспериментальной фармакологии в созданной им в 1847 г. фармакологической лаборатории в Дерптском университете сыграл ключевую роль в превращении фармакологии из эмпирической (описательной) в точную (экспериментальную) науку. Начало современной экспериментальной фармакологии положено им, а место рождения ее — кафедра фармакологии Дерптского университета. Р. Бухгейм родился в Баутцене/Bautzen (Королевство Саксония, ныне ФРГ), медицину изучал в Дрездене и Лейпциге, где получил в 1845 г. степень доктора ме-

дицины. Кафедру в Дерпте профессор Бухгейм возглавлял 20 лет. В 1867 г. ее возглавил ученик профессора — Освальд Шмидеберг (Oswald Schmiedeberg, 1838–1921), которого историки фармации также относят к основателям экспериментальной фармакологии. Шмидеберг был подданным Российской империи, выходцем из прибалтийских немцев (родился в имении Лайдзе близ Талси в Курляндской губернии, ныне эта местность в волости Лайдзе, Талсинского края, Латвия). Медицину изучал в Дерптском университете, где в 1866 г. защитил диссертацию и получил степень доктора медицины. В 1872 г. он из Дерпта переезжает в отошедший в результате франко-прусской войны (1870–1871 гг.) к Германской империи Страсбург, чтобы возглавить кафедру фармакологии в местном университете. Он заведовал этой кафедрой в течение 46 лет. В 1873 г. совместно с терапевтом Б. Наунином (B. Nuhn; 1839–1925) и патологом Э. Клебсом (E. Klebs; 1834–1913) Освальд Шмидеберг основал “Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie” (в настоящее время — Nuhn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology) — старейший журнал по фармакологии.

8/30 июня 1863 г. император Александр II подписал третий общий университетский устав Российской империи. Он распространялся на Московский, Казанский, Святого Владимира в Киеве и Петербургский университеты (впрочем, в последнем медицинского факультета не было). На медицинском факультете устав предусматривал уже 17 кафедр. Наша кафедра называется «фармакология теоретическая и экспериментальная», при ней:

- а) рецептура,
- б) учение о минеральных водах [24].

При этой кафедре полагалось «собрание средств, необ-

ходимых для производства опытов», а всего на год на содержание «фармакологического кабинета» ассигновывалось 120 рублей серебром. Таким образом, впервые устав 1863 г. не посчитал возможным присоединить к фармакологии какие-либо другие «учебные предметы для уравнивания трудов между профессорами». И, на это тоже надо обратить внимание, в названии кафедры указано, что фармакология не только теоретическая, но и экспериментальная дисциплина.

В 1868–1875 гг. в ПМХА фармакологию преподавал Осип (Иосиф) Викентьевич Забелин (1834–1875). Он первый в Академии повел преподавание фармакологии экспериментальным путем и тем обозначил черту, которая отделяет между собой два этапа в преподавании фармакологии в этом вузе. О. Забелин создал фармакологическую лабораторию в Академии, введя экспериментальный метод фармакологических исследований. Он преподавал фармакологию на основе сведений, полученных только строго научными методами. Так, в своих лекциях он говорил только о тех лекарствах, которые к тому времени были изучены в эксперименте [25]. При его приемнике профессоре Петре Петровиче Сущинском (1842–1894) преподавание фармакологии шло в том же экспериментальном направлении, с той только разницей, что профессор Забелин придерживался главным образом, если так можно выразиться, «химической стороны» фармакологии. Профессор Сущинский же, как на своих лекциях, так и при экспериментальных исследованиях в лаборатории уделял больше внимания экспериментально-физиологическим исследованиям на животных.

23 августа/4 сентября 1884 г. был введен последний — четвертый — общий университетский устав Российской империи. На медицинском факуль-



тете — 23 профессора (по количеству кафедр). Наша кафедра — фармакология с рецептурой, токсикологией и учением о минеральных водах [26]. Таким образом, четвертый общий университетский устав 1884 г. подтвердил третий устав 1863 г. о наличии отдельной кафедры фармакологии в высшей медицинской школе.

К этому времени в преподавании фармакологии во всех вузах прочно утвердилось экспериментальное направление. Благодаря крупному перевороту в естественных науках, главным образом в физиологии и химии, фармакология из описательной науки стала экспериментальной. Химики занялись анализом, в том числе и лекарственных веществ, выделяя из них «действующие начала» и создавая новые путем синтеза. Затем «действующие начала» и новые синтезированные вещества исследовались в физиологических лабораториях путем экспериментов на животных в токсических дозах. Обычно называют двух физиологов, которые больше повлияли на появление экспериментальной фармакологии. Это французы Ф. Мажанди (François Magendie; 1783–1855) и К. Бернар (Claude Bernard; 1813–1878).

Поэтому не случайно, что при тех тенденциях, которые наблюдались во второй половине XIX ст., кафедры фармакологии в высшей школе возглавляли физиологи. В 1890–1895 гг. кафедру фармакологии в Петербургской военно-медицинской академии возглавлял Иван Петрович Павлов (1849–1936) [27]. Его ученик физиолог Василий Николаевич Болдырев (1872–1946) — с 1912 г. заведующий кафедрой фармакологии на медицинском факультете Казанского университета. Ученик петербургского профессора-физиолога И. Р. Тарханова (1846–1908) Петр Яковлевич Борисов (1864–1916) с 1902 г.

по день смерти был заведующим кафедрой фармакологии на медицинском факультете Новороссийского университета в Одессе.

Кроме того, из сформировавшейся к тому времени физиологической (медицинской) химии в фармакологию приходят молодые ученые. Так, некоторые ученики заведующего кафедрой физиологической химии Петербургской военно-медицинской академии А. Я. Данилевского (1838–1923), который сам успел побывать заведующим кафедрой фармакологии (в 1865–1868 гг. на медицинском факультете Казанского университета), стали профессорами-фармакологами. Это Борис Иванович Словоцов (1874–1924), который с 1910 г. был заведующий кафедрой фармакологии в Николаевском университете в Саратове, и Давид Мелитонович Лавров (1867–1928), возглавлявший кафедры фармакологии на медицинском факультете Юрьевского университета (1903–1918), на медицинском факультете Воронежского университета (1918–1922) и в Одесском медицинском институте (1922–1928).

## Выводы

1. В XVIII в. в высшей медицинской школе Российской империи как учебная дисциплина преподавалась *materia medica* (материя медика), а фармакологии как отдельного предмета преподавания не было. Преподавание материи медицины носило описательный характер.

2. В 1804 г. первый общий университетский устав Российской империи впервые разделил *materia medica* на две самостоятельные учебные дисциплины: «врачебное вещество» (фармакология) и «фармацию», однако отдельных профессоров для этих дисциплин не предусматривалось. Несмотря на выделение из материи медицины в отдельный

предмет преподавания фармакологии, изложение последней продолжало носить чисто описательный характер.

3. В 1808 г. устав Петербургской медико-хирургической академии, следуя первому общему университетскому уставу Российской империи, разделил *materia medica* на два предмета преподавания: «фармацию» («фармацевтическая наука») и «фармакологию». Впервые в этом уставе для названия учебной дисциплины используется термин «фармакология» вместо «врачебное вещество».

4. В созданной в XIX в. в Российской империи системе высшего медицинского образования были заложены предпосылки для формирования новых направлений в развитии медицинской науки. В частности, в рамках этой системы возникла экспериментальная фармакология: Р. Бухгейм, кафедра фармакологии Дерптского университета (1847 г.).

5. В 1863 г. третий общий университетский устав Российской империи закрепил для преподавания фармакологии отдельного профессора и в названии кафедры («фармакология теоретическая и экспериментальная») подчеркнул соответствующую направленность в её деятельности.

6. Развитие в фармакологии экспериментального направления привело к тому, что молодые доктора наук, приват-доценты физиологи стали возглавлять кафедры фармакологии: И. П. Павлов (Петербург), В. Н. Болдырев (Казань), П. Я. Борисов (Одесса). По той же причине кафедры фармакологии возглавили и приват-доценты физиологической (медицинской) химии: Б. И. Словоцов (Саратов), Д. М. Лавров (Юрьев, Воронеж, Одесса).

Перспектива дальнейших исследований: естественным продолжением данной работы будет анализ преподавания



фармакологии в отечественной высшей медицинской школе в следующем — XX в.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сущинский П. П. Очерк истории кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах / П. П. Сущинский, С. Д. Костюрин. — СПб., 1898. — 53 с.
2. Попов С. А. Кафедра фармакологии / С. А. Попов // Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805–1905). — Харьков, 1905–1906. — С. 311–325.
3. Николаев В. В. Кафедра фармакологии / В. В. Николаев // 175 лет Первого Московского государственного медицинского института. — М.; Л., 1940. — С. 117–126.
4. Кафедра фармакологии // Медицинский факультет Тартуского государственного университета. — Таллинн, 1982. — С. 61–71.
5. Кривобокова С. С. Совершенствование программ преподавания фармацевтических дисциплин в Российских университетах в XIX веке / С. С. Кривобокова, М. С. Сергеева // Медицинская помощь. — 2007. — № 6. — С. 50–53.
6. Сорокина Т. С. История медицины / Т. С. Сорокина. — М., 2004. — 559 с.
7. Палкин Б. Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники / Б. Н. Палкин. — М., 1959. — 272 с.
8. Волков В. А. Рингебройг И.-Х. Российская профессура XVIII — начала XX вв. Биологические и медико-биологические науки. Биографический словарь / В. А. Волков, М. В. Куликова. — СПб., 2003. — С. 378.
9. Сточик А. М. Медицинский факультет Московского университета в XVIII веке / А. М. Сточик, С. Н. Забравкин. — М., 1996. — 368 с.
10. Устав Императорского Дерптского университета [1803 г.] // Сборник постановлений по Министерству народного просвещения. — СПб., 1864. — Т. 1. — С. 123–186.
11. Бэр К. М. Автобиография / К. М. Бэр. — Л., 1950. — 544 с.
12. Устав Императорского Виленского университета [1803 г.] // ПСЗРИ. Собрание 1. — СПб., 1830. — Т. 27, № 20765. — С. 610–620.
13. Устав Императорского Московского университета [1804 г.] // ПСЗРИ. Собрание 1. — СПб., 1830. — Т. 28, № 21498. — С. 570–589.
14. Устав Императорского Харьковского университета [1804 г.] // ПСЗРИ. Собрание 1. — СПб., 1830. — Т. 28, № 21499. — С. 589–607.
15. Устав Императорского Казанского университета [1804 г.] // ПСЗРИ. Собрание 1. — СПб., 1830. — Т. 28, № 21500. — С. 607–626.
16. Устав и штаты Императорской медико-хирургической академии 1806 г. // История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. — СПб., 1898. — Приложение. — С. 28–39.
17. Васильев К. Г. Роль И.-П. Франка в развитии высшего медицинского образования в России / К. Г. Васильев, К. К. Васильев // Советское здравоохранение. — 1980. — № 10. — С. 62–65.
18. Устав Императорской Санкт-петербургской медико-хирургической академии и Московского его отделения [1808 г.]. — СПб., 1808. — 33 с.
19. Ильин Л. Ф. Краткий исторический очерк кафедры фармации и фармацевтического отделения Императорской военно-медицинской академии / Л. Ф. Ильин. — СПб., 1899. — 94 с.
20. Устав Императорской Санкт-петербургской медико-хирургической академии [1835 г.]. — СПб., 1835. — 48 с.
21. Общий устав Императорских российских университетов [1835 г.] // ПСЗРИ. Собрание 2. — СПб., 1836. — Т. 10, отд. 1, № 8337. — С. 841–855.
22. Дополнительный штат Императорского Дерптского университета [1842 г.] // ПСЗРИ. Собрание 2. — СПб., 1843. — Т. 17, отд. 2. — Приложение I, штаты и табеля. — С. 176–177.
23. Устав Императорского Дерптского университета [1865 г.] // ПСЗРИ. Собрание 2. — СПб., 1867. — Т. 40, отд. 1, № 41667. — С. 21–30.
24. Университетский устав 1863 года. — СПб., 1863. — 128 с.
25. Панащенко А. Д. Иосиф Викентьевич Забелин (К истории отечественной фармакологии) / А. Д. Панащенко. — Л., 1950. — 17 с.
26. Общий устав Императорских российских университетов [1884 г.] // ПСЗРИ. Собрание 3. — СПб., 1887. — Т. 4, № 2404. — С. 456–474.
27. Аничков С. В. И. П. Павлов как фармаколог / С. В. Аничков, М. А. Гребенкина. — М., 1951. — 39 с.







УДК 616.24-002.5-008:577.152.2:579.873.21

Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін

## ВПЛИВ НА СТАН МІСЦЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕНОТИПУ *M. TUBERCULOSIS*

Одеський національний медичний університет

У попередніх публікаціях нами було показано, що при дослідженні конденсату вологи видихуваного повітря (КВВП) за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) виявляються певні зрушення в ЛК-спектрах порівняно з такими в КВВП здорових людей [1; 2]. Зважаючи на високу чутливість ЛКС до змін кількості та розміру частинок, що дають внесок у розсіювання світла, цей метод дозволяє оцінювати зміни гомеостазу біологічних рідин, які відбуваються в результаті дії різних чинників [3]. При туберкульозній інфекції перебіг хвороби залежить від дії значної кількості чинників хазяїна, патогену та навколишнього середовища [4]. Суттєву роль при цьому відіграють генетичні чинники як хворого, так і патогену [5].

Прикладом можуть слугувати дані літератури про вплив поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків на схильність до розвитку хвороб різного генезу, тяжкість перебігу захворювання та ефективність лікарських засобів [6].

**Метою** роботи було вивчення напряму і ступеня зсувів

місцевого гомеостазу дихальних шляхів хворих на туберкульоз залежно від генотипу *M. tuberculosis* та генотипу *GSTT* і *GSTM* хазяїна.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження були залучені хворі на туберкульоз легенів, що були госпіталізовані для стаціонарного лікування в Одеську обласну протитуберкульозну клінічну лікарню і дали згоду на участь у дослідженні (79 осіб). Культури *M. tuberculosis* було отримано від 56 (70,8 %) пацієнтів. Посів, культивування та ідентифікація мікобактерій були проведені у бактеріологічній лабораторії Одеської клінічної протитуберкульозної лікарні. Виявлення штамів родини *Beijing* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за наявності IS6110 інсерції в міжгенній *dnaA* - *dnaD* ділянці [7]. Виділяли ДНК хворих із крові хворих за допомогою реагентів комерційного набору «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», Москва). Поліморфні ділянки *GSTM1*, *GSTT1* ампліфікували за допомогою мульти-

плексної ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Москва) з використанням локусспецифічних олігонуклеотидних праймерів («Литех», Москва) згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму *GSTM1* і *GSTT1* за M. Arand et al. (1996) [8]. На початку лікування отримували КВВП для ЛКС дослідження за допомогою стандартизованої методики [9], результати аналізували з використанням «семіотичного» класифікатора [3]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel та «Bio-stat» з визначенням критеріїв  $\chi^2$  та відносного ризику (RR).

### Результати дослідження та їх обговорення

У 56 хворих, у яких спостерігалось бактеріовиділення, проведено молекулярно-генетичне дослідження отриманих ізолятів. Штами родини *Beijing* ідентифіковано у 14 (25 %) хворих на туберкульоз, штами інших генетичних груп — у 42 (75 %) пацієнтів (табл. 1).

Зміни в макромолекулах субфракції КВВП, отриманого від хворих, інфікованих *M. tuber-*





**Особливості субфракційного складу КВВП  
залежно від генетичних особливостей МБТ та генотипу *GSTT* та *GSTM***

Характер гомеостатичних зсувів	Генетична родина <i>M. tuberculosis</i> , n=56		Генотип хворого за генами <i>GSTT</i> і <i>GSTM</i> , n=79			
	Beijing, n=14, 25 %	Інші генетичні групи, n=42, 75 %	<i>GSTT</i> +, n=65, 82,3 %	<i>GSTT</i> -, n=14, 17,7 %	<i>GSTM</i> +, n=38, 48,1 %	<i>GSTM</i> -, n=41, 51,9 %
Катаболічно-спрямовані зсуви (всього)	7 (50 %)	25 (59,5 %)	39* (60 %)	6 (42,8 %)	20 (52,6 %)	25* (61 %)
— інтоксикаційні	2 (14,3 %)	6 (14,3 %)	8 (12,3 %)	1 (7,1 %)	5 (13,1 %)	4 (9,8 %)
— дистрофічні	5 (35,7 %)	19 (45,2 %)	31 (47,7 %)	5 (35,7 %)	15 (39,5 %)	21 (51,2 %)
Синтетично-спрямовані зсуви (всього)	7 (50 %)	8 (19,0 %)	17 (26,2 %)	5 (35,8 %)	12 (31,6 %)	10 (24,4 %)
— аутоімунні	5 (35,7 %)	6 (14,3 %)	2 (3,2 %)	2 (14,3 %)	2 (16,6)	2 (4,9 %)
— алерго-аутоімунні	—	—	1 (1,5 %)	1 (7,2 %)	1 (8,3 %)	1 (2,4 %)
— алергічні	2 (14,3 %)	2 (5,7 %)	14 (21,5 %)	2 (14,3 %)	9 (23,6 %)	7 (17,1 %)
Змішані	—	6 (14,3 %)	9 (13,8 %)	3 (21,4 %)	6 (15,8 %)	6 (14,6 %)
Нормоподібний стан	—	3 (7,2 %)	—	—	—	—
	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

*Примітка.* \* — відмінності між синтетично- та катаболічно-спрямованими зрушеннями в межах групи вірогідні за критерієм  $\chi^2$ ,  $p \leq 0,001$ .

*culosis* штаму *Beijing*, мали катаболічне (дистрофічні та інтоксикаційні зрушення) спрямування у 7 (50 %) осіб, алергоподібні ще у 7 (50 %) хворих.

У групі хворих, інфікованих мікобактеріями інших генетичних груп, катаболічноподібні зрушення в ЛК-спектрах також переважають (59,5 % випадків). Поряд з цим реєструються також змішані (14,3 %) та нормоподібні ЛК-спектри, але статистично значущих відмінностей між цими групами хворих немає.

Серед 79 обстежених хворих на туберкульоз делецію *GSTT* спостерігали у 14 (17,7 %), а делецію *GSTM* — у 41 (51,9 %) пацієнта. У групі хворих із *GSTM-null* генотипом переважали зсуви катаболічного напрямку. Так, дистрофічні зсуви трапляються частіше (51,2 %), ніж синтетично-спрямовані (24,4 %) ( $\chi^2 = 6,3$ ,  $p = 0,01$ , RR 2,1, CI 1,13–3,89).

При генотипі *GSTM+* дистрофічні й синтетично-спрямовані зміни в ЛК-спектрах КВВП реєструвалися приблизно з однаковою частотою (39,5 і 31,6 % відповідно). Частота змін у ЛК-спектрах інтоксикаційного характеру не залежала від наяв-

ності або відсутності *GSTM* (13,2 та 9,8 % відповідно). Аналогічні зміни були в співвідношенні змішаних (14,6 та 15,8 %) ЛК-спектрів у КВВП хворих як з відсутністю, так і наявністю гена.

Субфракційний склад КВВП у хворих на туберкульоз із різними *GSTT* генотипами був іншим. Так, у групі хворих із *GSTT-null* генотипом дистрофічноподібні й алергоподібні зміни траплялися майже з однаковою частотою. У 21,4 % хворих реєструвалися змішані зсуви в ЛК-спектрах, а у 7,1 % — зсуви інтоксикаційного напрямку.

При генотипі *GSTT+* ЛК-спектри дистрофічноподібного характеру становили 47,7 % випадків, синтетично-спрямовані — 26,1 % ( $\chi^2 = 6,4$ ,  $p = 0,01$ , RR 1,8, CI 1,13–2,95), інтоксикаційні — 12,3 %, змішані — 13,8 % випадків.

При аналізі характеру змін у ЛК-спектрах КВВП при різних комбінаціях *GSTT* та *GSTM* генотипів встановлено таке. В групі хворих, ЛК-спектри яких мали дистрофічноподібні зміни, переважало поєднання *GSTT+* і *GSTM-* генотипів. При алергоподібних зсувах у субфракцій-

ному складі КВВП найчастішою була комбінація *GSTT+* і *GSTM+* генотипів (45,5 % випадків).

Суттєві відмінності між частотою виявлення варіантів наявності/відсутності ферментів *GSTT* та *GSTM* при різних типах гомеостатичних зсувів КВВП знайдені лише для комбінації *GSTT+* і *GSTM-* ( $n = 34$ ). У хворих із такою комбінацією дистрофічні зсуви в ЛК-спектрах відзначалися суттєво частіше (55,9 %), ніж алергоподібні (20,6 %) ( $\chi^2 = 8,9$ ,  $p = 0,003$ , RR 2,7, CI 1,32–5,6).

### Дискусія

Як і слід було очікувати, при інфікуванні хворих штамами *Beijing* спостерігаються певні особливості в макромолекулярному складі КВВП. У всіх випадках констатуються або інтоксикаційні, або алергоподібні зсуви, що свідчить про глибокі порушення в місцевому гомеостазі дихальної системи хворих на туберкульоз легенів. При інфікуванні штамами інших генетичних груп характер ЛК-спектрів більш різноспрямований: при переважанні дистрофічноподібних та інтоксикаційних зсувів у значної кіль-



кості виявляються ЛК-спектри змішаного типу та ті, що мають нормоподібний тип. Зазначені зміни збігаються з результатами як наших досліджень, так і даними літератури про більш тяжкий перебіг туберкульозу, що зумовлений штамами родини *Beijing* [10; 11].

Результати зіставлення варіантів гістограм якісного розподілу макромолекул залежно від гідродинамічного радіуса з варіантами генотипів *GSTM* і *GSTT* дозволили виявити певні відмінності в ЛК-спектрах КВВП хворих на туберкульоз.

У цілому, незалежно від варіантів генотипів *GSTM* і *GSTT* у КВВП переважають ЛК-спектри, характерні для катаболічних (дистрофічних, інтоксикаційних) та алергоподібних симптомомкомплексів, тобто відзначається домінування зсувів, характерних для туберкульозного процесу. Однак певні особливості макромолекулярного складу КВВП спостерігаються як при *GSTT+*, *GSTM+*, так і при *GSTT-*, *GSTM-* генотипах хворих. При деяких поєднаннях генотипів *GSTM* і *GSTT* тенденція відмінностей більш виражена та досягає статистично значущих величин.

Отримані результати можна пояснити роллю, яку відіграють ферменти *GSTM* і *GSTT* в обміні глутатіону — одного з основних учасників як першої, так і другої фаз біотрансформації ксенобіотиків [12]. У хворих на туберкульоз ця ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenousного походження. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала хіміотерапія зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, в тому числі і на глутатіон. Не-

обхідно мати на увазі, що хворі на туберкульоз в Одеському регіоні мешкають в екологічно небезпечному районі, де в організм людини потрапляють різні за походженням ксенобіотики, які потребують біотрансформації в організмі.

У такій ситуації наявність *GSTM-null* і *GSTT-null* генотипів у хворих на туберкульоз негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму. Подібне припущення узгоджується із характером ЛК-спектрів КВВП хворих на туберкульоз.

Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Комлевий О. М. Добові зміни складу конденсату вологи видихуваного повітря в юнаків та дівчат, отримані за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії / О. М. Комлевий, М. М. Чеснокова // Буковинський медичний вісник. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 74–76.
2. Бажора Ю. І. Біофізичні особливості конденсату видихуваного повітря, плазми та сечі хворих на легеневий туберкульоз / Ю. І. Бажора ; М. М. Чеснокова, О. О. Сметюк // Розвиток наукових досліджень-2009 : 5-та міжнар. НПК. Полтава, 23–25 листопада 2009 р. : матеріали — Полтава : ІнтерГрафіка, 2009. — Т. 7. — С. 13–15.
3. Бажора Ю. І. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. — Одесса : Друк, 2002. — 400 с.
4. Бажора Ю. І. Патогенетичні особливості взаємодії у системі «паразит-хазяїн» при інфікуванні *M. tuberculosis* родини *Beijing* / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, Н. А. Левицька // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 1. — С. 33–36.
5. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. І. Кресюн [та ін.] ; за ред. В. М. Запорожана. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. — 316 с.

6. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2007. — 164 с.

7. Методика генотипування збудника туберкульозу людини (належності *M. tuberculosis* до родини *Beijing*) : метод. рекомендації / уклад. В. И. Кресюн [та ін.]. — Одеса, 2010. — 18 с.

8. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical biochemistry. — 1996. — Vol. 236. — P. 184–186.

9. Пат. 47117 Україна, МПК<sup>51</sup> А 61 В 10/00. Пристрій для збирання конденсату вологи видихнутого повітря / Комлевой О. М., Бажора Ю. І. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № у 2009 11258 ; заявл. 06.11.09 ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

10. Чеснокова М. М. Особливості перебігу туберкульозу при інфікуванні штамами *M. tuberculosis* родини *Beijing* / М. М. Чеснокова // Досягнення біології та медицини. — 2009. — № 1 (13). — С. 39–43.

11. Parwati I. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis Beijing* genotype strains / I. Parwati, R. van Crevel, D. van Soolingen // Lancet infection diseases. — 2010. — Vol. 10. — P. 103–111.

12. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал АМН Украины. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 3–19.



Н. Ф. Боброва, Г. М. Дембовецька, О. К. Жеков

## СИСТЕМА ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ ОПТИЧНОЇ СИЛИ ІНТРАОКУЛЯРНИХ ЛІНЗ ДІТЯМ РАНЬОГО ВІКУ (1–24 МІСЯЦІ ЖИТТЯ) З ВРОДЖЕНИМИ КАТАРАКТАМИ ПРИ ФАКОАСПІРАЦІЇ З ПЕРВИННОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова» НАМН України

Дані про стан рефракції та показники передньозадніх розмірів очей у дітей раннього віку в сучасній літературі поодинокі. За останні кілька десятиліть, завдяки використанню ультразвукової біометрії, істотно поповнилася загальна кількість даних з цієї проблеми [3; 8].

Так, відомо, що очі дітей раннього віку, за даними різних дослідників, мають гіперметропічну рефракцію, середні значення якої у 92,3 % варіюють від 1,8 до 3,6 дптр. Виходячи із цих даних, найбільш придатний варіант вибору оптичної сили інтраокулярних лінз (ІОЛ) для імплантації дітям раннього віку, визначений на гіперметропічну рефракцію, з урахуванням подальшого росту ока дитини [4; 6]. Це питання залишається найбільш обговорюваним серед дитячих офтальмоімпантологів [1; 9].

**Мета** — розробити систему індивідуального підбору оптичної сили ІОЛ дітям 1–24 міс. життя з вродженими катарактами при факоаспірації з первинною імплантацією.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 дітей віком 1–24 міс. (159 очей) з вродженими катарактами (середній вік  $(9,9 \pm 5,3)$  міс.), яким здійснювали факоаспірацію з первинною імплантацією ІОЛ Acrysof за описаною нами раніше методикою [1].

До- й післяопераційні обстеження проводилися під загаль-

ною анестезією та включали: УЗ-біометрію передньозаднього розміру ока (ПЗРО), тонометрію, кератометрію, біомікроскопію, рефрактометрію.

Усі діти були розподілені на 6 вікових груп: з меншим розривом — до 12 міс. (I гр. — 1–3 міс., II гр. — 4–6 міс., III гр. — 7–9 міс., IV гр. — 10–12 міс.) і далі з більш явним розривом — від 12 до 24 міс. (V гр. — 13–18 міс., VI гр. — 19–24 міс.).

Розрахунок оптичної сили ІОЛ проводився за формулою SRK II. Для первинної ендокapsулярної імплантації використовувалися стандартні моноблочні ІОЛ Acrysof (SA30AL, SA60AT, SN60AT, SN60WF).

### Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення розрахункової оптичної сили стандартних ІОЛ Acrysof нами були до-

сліджені вихідні анатомо-оптичні параметри (ПЗРО — у міліметрах, кератометрії — у діоптріях) очей з вродженими катарактами в дітей 1–24 міс. життя. Середні величини кератометрії (дптр) та ПЗРО (мм) очей різних вікових груп представлені у вигляді графіка (рис. 1).

Аналіз наведених на рис. 1 даних показав, що наслідком процесів росту очного яблука та зниження показників кератометрії є поступове та значне зменшення розрахункової сили ІОЛ, яке досягає максимуму (у середньому 34,3 дптр) у наймолодшій групі дітей і наближається практично до розрахункової сили дорослої людини (23,9 дптр) до 24 міс. життя.

При цьому індивідуальні коливання розрахункової сили ІОЛ у різних вікових групах були досить значними (табл. 1).

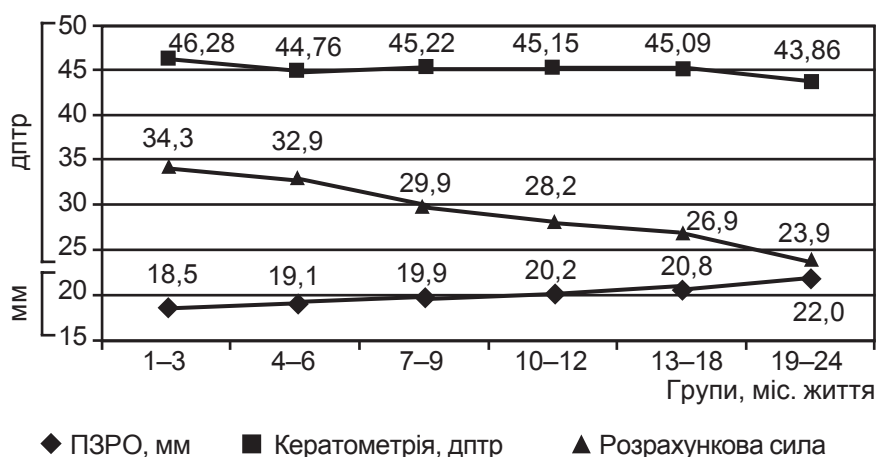


Рис. 1. Середні показники кератометрії, передньозаднього розміру ока і розрахункової сили інтраокулярних лінз у дітей 1–24 міс. життя з вродженими катарактами





Таблиця 1

**Показники розрахункової та імплантованої сили інтраокулярних лінз у дітей раннього віку з вродженими катарактами**

Показники сили ІОЛ	Стат. показник	Вік життя, міс.					
		1–3, n=10	4–6, n=42	7–9, n=31	10–12, n=32	13–18, n=30	19–24, n=14
Розрахункова сила ІОЛ, дптр	M	34,3	32,9	29,9	28,2	26,9	23,9
	Min	29,5	23,0	23,0	21,0	19,0	16
	Max	42,7	36,5	36,5	34,6	35,6	30
	SD	3,9	3,8	3,3	3,5	4,1	3,4
Імплантована сила ІОЛ, дптр	M	28,2	28,0	26,6	25,6	24,8	23,1
	Min	24,5	20	20	20	19	16
	Max	30,0	30	30	30	30	28
	SD	1,9	2,1	2,5	2,8	3,2	3,0

Так, у групі найменших дітей — до 3 міс. середні показники розрахункової сили ІОЛ коливалися від 29,5 до 42,7 дптр. При цьому практично в усіх дітей цієї групи розрахункова сила ІОЛ була більше 30,0 дптр. Це пояснюється тим, що в даній групі ПЗРО був мінімальним — у середньому (18,5±1,4) мм (від 16,2 до 20,0 мм), а середні показники кератометрії максимальними — в середньому (46,28±2,70) дптр (від 43,0 до 50,0 дптр). При аналізі максимальних і мінімальних показників оптичної сили ІОЛ у двох наступних вікових групах (4–6 і 7–9 міс.) нами виявлено, що крайні значення цих показників були однаковими. Однак при обчисленні середніх значень виявлено їх зниження в групі старших дітей (7–9 міс.). Вивчення даних розрахункових сил ІОЛ у двох наступних групах (10–12 і 13–18 міс.) показало, що триває поступове зниження оптичної сили ІОЛ із чіткою тенденцією: що старше дитина, то менше розрахункова сила ІОЛ, при цьому найменші значення розрахункової сили ІОЛ отримані нами в групі найстарших дітей (19–24 міс.).

Оптична сила ІОЛ при проведенні первинної імплантації під час видалення вродженої катаракти у дітей раннього віку розраховувалася нами для одержання гіперметропічної

рефракції. Різниця між показниками розрахункової та імплантованої сили ІОЛ наочно представлена в табл. 1.

Так, у групі маленьких дітей (до 3 міс.) середня різниця між показниками розрахункової (34,3±3,9) дптр та імплантованої (28,2±1,9) дптр сили ІОЛ виявилася максимальною. При порівняльному аналізі середніх показників сили ІОЛ в інших вікових групах виявлене поступове зниження цієї різниці в кожній наступній групі, що досягло мінімуму в найстарших (19–24 міс.) дітей (див. табл. 1).

Аналіз величин недокорекції в різних вікових групах (табл. 2) показав, що разом із поступовим зменшенням сили розрахункової та імплантованої ІОЛ у кожній наступній віковій групі зменшується й величина недокорекції. Так, максимальна недокорекція відзначена в групі найменших дітей (до 3 міс.); у середньому

вона становить (5,7±2,8) дптр (від 2,5 до 12,7 дптр). Слід зазначити, що оскільки до 24 міс. значення розрахункової та імплантованої ІОЛ практично наближалися до показників нормального ока дорослої людини, то й величина недокорекції була мінімальною — у середньому (1,0±0,7) дптр (від 0 до 2,0 дптр).

Дослідження рефракції у дітей раннього віку із псевдофакією у ранньому післяопераційному періоді показало, що в усіх вікових групах була отримана запланована гіперметропічна рефракція (рис. 2). При цьому найвищими (Hm +4,8 та +5,2 дптр) виявилися показники у групі дітей до 6 міс., а найнижчими (Hm +0,7 дптр) — у групі найстарших дітей віком 19–24 міс.

Найпоширенішою формулою при розрахунку оптичної сили ІОЛ серед офтальмохірургів є SRK II, основними показниками якої виділені: константа ІОЛ (A), показник кератометрії (дптр) і передньо-задній розмір ока (мм) [5].

Існують різні думки про визначення оптичної сили ІОЛ при хірургії вроджених катаракт дітей раннього віку. Є публікації про те, що післяопераційна рефракція у дітей, прооперованих на першому місяці життя, повинна становити +12,0 дптр, на другому–третьому місяці — від +8,0 до +10,0 дптр, на четвертому–шостому — до +6,0 дптр, на шостому–дванадцятому — до +4,0 [2; 7]. Слід зазначити,

Таблиця 2

**Середні показники величини недокорекції оптичної сили інтраокулярних лінз у дітей раннього віку з вродженими катарактами**

Параметри	Стат. показник	Вік життя, міс.					
		1–3, n=10	4–6, n=42	7–9, n=31	10–12, n=32	13–18, n=30	19–24, n=14
Середні показники величини недокорекції, дптр	M	5,7	4,9	3,3	2,7	2,2	1,0
	Min	2,5	0	0,5	0,5	0	0
	Max	12,7	11,7	6,5	5,5	5,6	2,0
	SD	2,8	2,5	1,4	1,4	1,2	0,7



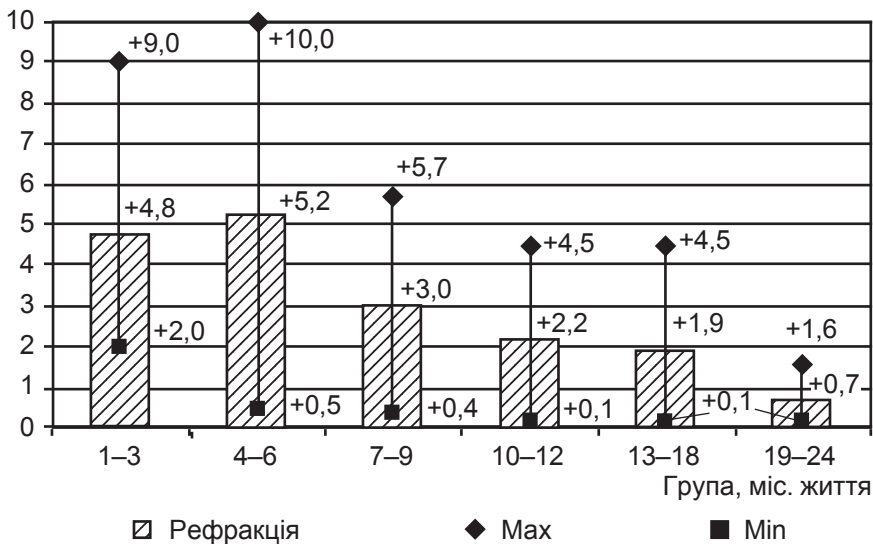


Рис. 2. Рефракція у дітей віком 1–24 міс. із псевдофакією у ранньому післяопераційному періоді

що такий високий ступінь гіперметропії не є фізіологічним, погано піддається додатковій корекції, що, у свою чергу, не може не позначитися на одержанні високих функціональних результатів. Vasavada [10] запропонував при хірургії катаракт у дітей раннього віку емпіричний розрахунок оптичної сили ІОЛ також для одержання гіперметропічної рефракції, відштовхуючись від середньої розрахункової оптичної сили ІОЛ дорослої людини (22 дптр) і середнього ПЗРО дорослої людини (23 мм). Однак такий варіант розрахунку визначається передбачуваним ростом очного яблука в далекому майбутньому (через 15–18 років), і впевненості в тому, що псевдофакічне око буде мати саме такий розмір, бути не може.

Таким чином, питання про те, яку оптичну силу ІОЛ потрібно імплантувати дітям раннього віку з вродженими катарактами, і досі перебуває в стані свого рішення.

### Висновки

1. Внаслідок триваючих процесів росту очного яблука та сплюснення рогівки відбувається поступове значне зменшення розрахункової оптичної сили ІОЛ, яке досягає макси-

муму (у середньому —  $(34,3 \pm 3,9)$  дптр) у перші 3 міс. життя дитини, практично наближаючись до показників дорослої людини —  $(23,9 \pm 3,4)$  дптр — до 24 міс. життя.

2. Оптична сила імплантованої ІОЛ у дітей раннього віку повинна враховувати подальший розвиток очного яблука та зміну рефракції й визначатися індивідуально з розрахунком на гіперметропічну рефракцію відповідно до фізіологічних норм. При цьому максимальний ступінь недокорекції (до 6 дптр) рекомендовано для дітей наймолодшого віку з поступовим зменшенням до 12 міс. до 3 дптр і до 24 міс. — до 1 дптр.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Н. Ф. Первинна імплантатія ІОЛ Acrysof при факоаспірації уроджених катаракт у дітей раннього віку (1–24 місяці) / Н. Ф. Боброва, Т. А. Сорочинська, О. К. Жеков // Науковий вісник Ужгородського університету. — Ужгород, 2004. — Вип. 22. — С. 21–25.
2. Круглова Т. Б. Особливості екстракції вродженої катаракти з імплантатією ІОЛ у дітей першого року життя / Т. Б. Круглова, Л. Б. Кононов // Російська педіатрична офтальмологія. — 2008. — № 4. — М.: Изд. центр «Федоров», 2008. — С. 19–20.
3. Emmetropization and Eye Growth / L. Ai, J. Li, H. Guan, C. F. Wildsoet

// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2008. — Vol. 3. — P. 132–133.

4. Balen S. IOL Power Calculation in Pediatric Ophthalmology // Ophthalm. Pediatr. Genet / Balen S., E. D. Kool. — 1988. — Vol. 9, N 2. — P. 121.

5. Holladay J. T. Interocular lens power calculations for multifocal intraocular lenses / J. T. Holladay, K. J. Hoffer // Am. J. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 14, N 4. — P. 405–408.

6. Larsen J. S. Human Embriology / J. S. Larsen. — Edinburg : Churchill livingstone, 1993. — 315 p.

7. Acrysof intraocular lens implantation in eyes with pediatric cataracts / H. Rupal, R. A. Sanders, A. Wilson [et al.] // Jornal of AAPOS. — 2004. — Vol. 8, N 2. — P. 156–163.

8. Accuracy of intraocular lens power calculation in paediatric cataract surgery / C. Tromans, P. M. Haigh, S. Biswas, I. C. Lloyd // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85, N 8. — P. 939–941.

9. Functional outcomes of acrylic intraocular lenses in pediatric cataract surgery / K. R. Usha, K. M. Dinesh, M. Sumit, A. Ritu // J. Cataract & Refract. Surg. — 2004. — Vol. 30, N 5. — P. 1082–1091.

10. Vasavada A. R. Rate of axial growth following congenital cataract surgery / A. R. Vasavada, S. M. Raj, B. R. Nihalani // Am. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 138, N 2. — P. 915–924.



В. Л. Кулик, Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблчанский,  
А. М. Цымбал, Н. В. Кумпан

## ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ QTc

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Выход продолжительности интервала QT (QT) за пределы физиологического диапазона значений рассматривается как фактор роста риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [1–3].

Амиодарон — один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов [4–6] — используется в терапии фибрилляции предсердий (ФП) несмотря на то, что он увеличивает продолжительность интервала QT [7; 8].

Притом что у пациентов с ФП исходно продолжительность интервала QT может быть не только нормальной, но и удлинена, ее связь с терапией амиодароном ранее не изучалась.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» (№ госрегистрации 0109U000622 МОН Украины).

**Целью** работы является изучение влияния амиодарона на клинические проявления ФП в зависимости от продолжительности QTc для разработки предложений по повышению качества терапии.

### Материалы и методы исследования

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» из 225 обследованных пациентов с ФП выбраны 40 (28 мужчин и 12 женщин), принимавших в качестве антиаритмической терапии амиодарон. Средний возраст па-

циентов составил (65±12) лет. Пароксизмальная ФП была у 10, персистирующая — у 9 и постоянная — у 21 пациента. У 7 больных был I функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН), у 16 — II ФК СН, у 17 — III ФК СН. Сердечная недостаточность I стадии диагностирована у 9, II — у 19 и III — у 12 пациентов; ФК I стабильной стенокардии напряжения I стадии был у 3, ФК II стабильной стенокардии напряжения — у 7 и ФК III — у 4 пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) I стадии была у 15, II стадии — у 18 и III стадии — у 7 пациентов; АГ 1 степени была у 14, 2 степени — у 17 пациентов и 3 степени — у 9 пациентов.

Диагноз и терапия ФП основывались на Рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2009) [6]. В качестве антиаритмического средства пациентам назначался амиодарон. По показаниям назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Для профилактики тромбоэмболий рекомендовался прием антитромботических и антикоагулянтных препаратов (ацетилсалициловая кислота, варфарин, синкумар).

Критериями включения являлись ФП, возраст пациентов в интервале 20–90 лет.

Критериями исключения были стабильная стенокардия на-

пряжения IV ФК, острый инфаркт миокарда, СН IV ФК, возраст до 20 и более 90 лет.

Оценивались и классифицировались следующие признаки: степень тяжести СН (I–III ФК); стадия СН (I–IIБ); степень АГ (1–3); стадия АГ (I–III); функциональный класс стабильной стенокардии (I–III); ритм ЭКГ для персистирующей и пароксизмальной ФП (синусовый, ФП); систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД); продолжительность QTc; частота желудочковых сокращений (ЧЖС); переднезадний размер левого предсердия (ЛП); конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) левого желудочка (ЛЖ); ударный объем (УО) ЛЖ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ; толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ. В зависимости от выделенных клинических признаков пациенты были разделены на соответствующие подгруппы.

Для измерения QT и диагностирования ФП проводилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе “Cardiolab+” (ХАИ-Медика). Измерение QT выполнялось на ЭКГ в трех последовательных комплексах от начала зубца Q до возврата нисходящего отрезка зубца T к изолинии в отведениях II, V5 и V6, с последующим выбором максимального измеренного значения; QTc вычисляли по формуле QTc = QT + 0,154 · (1000 – RR) Фермингемского исследования для пациентов с ФП [9].





Были выделены следующие классы продолжительности QTc: нормальный (320–440 мс) и удлиненный (> 440 мс) [10]. Пациентов с укороченным QTc (< 320 мс) в нашем исследовании не было.

Размеры ЛП, КДО, КСО, УО, ФВ, ТЗС ЛЖ оценивались с помощью эхокардиографа "SIM 5000 plus"; КДО и КСО ЛЖ рассчитывали с использованием конечно-диастолического и конечно-систолического диаметра (КДД и КСД) по формулам:

$$\text{КДО} = 7 / (2,4 + \text{КДД}/10) \times \text{КДД}/10^3;$$

$$\text{КСО} = 7 / (2,4 + \text{КСД}/10) \times \text{КСД}/10^3 [11].$$

Для расчета ФВ ЛЖ использовали формулу

$$\text{ФВ} = \text{УО}/\text{КДО} [11];$$

САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Micro-life BP AG1-20.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение — M и стандартное отклонение — sd), качественные переменные рассчитывались в относительных значениях (проценты и их отклонение — σ). Для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах пациентов применялись непараметрические критерии для малых выборок (критерий знаков и U-критерий Манна — Уитни). Достоверными данные признавались при уровнях значимости  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . Расчет показателей выполнялся с помощью Microsoft Excel и SPSS 15.0 для Windows.

### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика клинических признаков ФП при нормальном и удлиненном QTc на этапах терапии амиодароном представлена в табл. 1.

В подгруппах нормального и удлиненного QTc преобладали пациенты с СН ФК II и СН IIA стадией. В течение года в сравниваемых подгруппах количество пациентов в группах с СН ФК III и с СН IIB стадией уменьшилось за счет перехода в группы с СН ФК II и СН IIA стадией (в подгруппе нормального QTc —  $p < 0,01$ ; в подгруппе удлиненного QTc —  $p > 0,05$ ). Нам не удалось найти работ, посвященных изуче-

нию динамики ФК и стадии СН на этапах терапии амиодароном у пациентов с ФП в различных подгруппах продолжительности QTc. Обнаруженное нами уменьшение тяжести СН у пациентов с ФП сопоставимо с данными [12–14], в которых амиодарон был эффективен при лечении СН у пациентов с нарушениями ритма, в число которых входила и ФП. Уменьшение тяжести СН при терапии амиодароном следует

Таблица 1

### Продолжительность QTc и клинические признаки фибрилляции предсердий на этапах терапии амиодароном (p (%±σ), M±sd)

Клинические признаки ФП	Этапы терапии, класс продолжительности QTc					
	До лечения		6 мес.		1 год	
	норм.	удлин.	норм.	удлин.	норм.	удлин.
ФК СН						
I	12±7	—	11±7	—	11±8	—
II	50±11	42±12	63±10##	43±12	65±13##	45±10
III	38±10	58±13	26±11##	57±9	24±11##	55±12
Стадия СН						
I	21±9	20±13	22±11	18±10	17±13	19±12
II A	54±11	41±11	55±10	42±9	59±10#	44±10
II Б	25±10	39±15	23±11	40±14	24±11	37±10
Степень АГ						
1	20±10	12±12	19±9	12±12	20±11	12±11
2	67±12	79±12	70±9	77±15	68±13	78±10
3	13±9	9±10	11±10	11±11	12±11	10±12
Стадия АГ						
I	7±9	12±12	7±10	12±10	7±11	12±10
II	70±11	67±12	70±9	67±11	70±12	67±12
III	23±11	21±9	23±11	21±12	23±11	21±12
ФК стабильной стенокардии						
I	28±11	20±10	27±13	20±5	28±12	20±10
II	41±9	58±13	43±10	59±10	44±10	59±12
III	31±11	22±11	30±10	21±9	28±10	21±11
Ритм (для парокс. и персист. ФП)						
СР	51±11	8±12**	53±11	12±10**	54±9	13±12**
ФП	49±12	92±13**	47±11	88±12**	46±11	87±10**
САД, мм рт. ст.	135±13	144±24	139±11	140±13	130±12	138±11
ДАД, мм рт. ст.	83±12	93±16	85±14	89±13	81±13	90±7
Показатели ЭКГ						
QTc, мс	407±14	460±17**	412±14	451±11**	409±16	471±15**
ЧЖС, уд/мин	85±14	78±15	82±15	76±12	79±11	75±14
Показатели ЭхоКГ						
ЛП, мм	37±8	44±8	45±12	45±6	38±6	51±13
КДО ЛЖ, мл	126±10	182±7**	127±14	180±14**	132±13	187±14**
КСО ЛЖ, мл	62±12	101±9**	64±16	98±16**	67±14	105±12**
УО, мл	64±12	81±14	63±16	82±13	65±14	82±15
ФВ ЛЖ, %	56±15	50±14	57±14	49±10	59±8	52±17
ТЗС ЛЖ, мм	13±3	13±2	14±2	14±1	13±3	13±3

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — в текущих значениях между подгруппами на соответствующих этапах исследования; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$  — между значениями в подгруппах по этапам терапии.



объяснять контролем ЧЖС и синусового ритма у пациентов с ФП, что подтверждает [15].

В подгруппах нормального и удлиненного QTс преобладали пациенты со степенью 2 и стадией II АГ, частотное соотношение которых по итогам терапии в обеих подгруппах существенно не изменилось ( $p > 0,05$ ). В литературе нет данных об изменениях степени и стадии АГ у пациентов с ФП на этапах терапии амиодароном в зависимости от продолжительности QTс. Наши данные показывают, что ФП утяжеляет контроль АГ.

В подгруппах нормального и удлиненного QTс преобладали пациенты с ФК II стабильной стенокардии. В течение года в обеих подгруппах количество пациентов в группе ФК III стабильной стенокардии уменьшилось за счет их перехода в группу ФК II ( $p > 0,05$ ). Нам не удалось найти работ, изучающих влияние амиодарона на ФК стабильной стенокардии в зависимости от продолжительности QTс у пациентов с ФП. Обнаруженное нами уменьшение ФК стабильной стенокардии при терапии амиодароном в числе других причин следует связывать с улучшением коронарного кровотока как результатом происходящего при этом контроля ЧЖС или сердечного ритма. Это косвенно подтверждается данными [16], в соответствии с которыми терапия амиодароном пациентов с ФП и ИБС была более эффективной, чем соталолом (27,1 и 24,2 % соответственно).

Исходно у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в подгруппе нормального QTс ФП и синусовый ритм наблюдались примерно одинаково часто — (51±11) и (49±12) % соответственно. В то же время в подгруппе удлиненного QTс число пациентов с ФП было подавляющим — (92±13) против (8±12) % пациентов с синусовым рит-

мом. В течение года количество пациентов с ФП в подгруппах нормального и удлиненного QTс уменьшилось за счет повышения эффективности контроля синусового ритма, более значительно в подгруппе удлиненного QTс — с (92±13) до (87±10) % ( $p > 0,05$ ). В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению эффективности контроля синусового ритма амиодароном у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от продолжительности QTс. Наши данные об улучшении эффективности контроля синусового ритма на этапах терапии амиодароном сопоставимы с данными [15; 17]. Менее выраженный эффект медикаментозной кардиоверсии в нашем исследовании, возможно, связан со значительной давностью пароксизмальной и персистирующей ФП — (8±8) лет, что подтверждается [17], в котором эффективность амиодарона снижалась с увеличением размера ЛП и давности ФП.

До начала терапии САД и ДАД были ниже в подгруппе нормального и выше в подгруппе удлиненного QTс — (135±13) и (83±12) мм рт. ст. против (144±24) и (93±16) мм рт. ст. соответственно. В течение года они снизились в обеих подгруппах при сохранении имевшихся исходных различий. Мы не нашли работ по изучению изменений САД и ДАД у пациентов с ФП при лечении амиодароном. Более высокий уровень САД и ДАД до и на этапах терапии пациентов с ФП и удлиненным QTс мы склонны объяснять имеющей у них место большей продолжительностью систолы сердца.

В соответствии с классификацией, исходная продолжительность QTс в подгруппах нормального и удлиненного QTс значительно различалась — (407±14) и (460±17) мс соответственно ( $p < 0,01$ ). В течение года в подгруппе нормаль-

ного QTс она не изменилась, а в подгруппе удлиненного QTс увеличилась с (460±17) до (471±15) мс ( $p > 0,05$ ). В литературе отсутствуют данные об изменениях продолжительности QTс на этапах терапии амиодароном в зависимости от исходной продолжительности QTс у пациентов с ФП. Найденное нами удлинение QTс на этапах терапии амиодароном в подгруппе удлиненного QTс соответствует данным [7], в котором амиодарон увеличил продолжительность QTс у пациентов с ФП, и [8], в котором амиодарон увеличил продолжительность QTс у пациентов с другими нарушениями ритма. Однако результаты этих исследований не соотносились с исходной продолжительностью QTс.

До начала терапии ЧЖС в подгруппе нормального QTс была выше, чем в подгруппе удлиненного — (85±14) и (78±15) уд/мин соответственно ( $p > 0,05$ ). В течение года ЧЖС в подгруппе нормального QTс снизилась до (79±11) уд/мин ( $p > 0,05$ ), а в подгруппе удлиненного QTс — не изменилась. В литературе отсутствуют данные относительно влияния амиодарона на ЧЖС у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTс. Уменьшение ЧЖС в подгруппе нормального QTс в нашем исследовании объясняется механизмом действия амиодарона [18; 19]. Отсутствие уменьшения ЧЖС в подгруппе удлиненного QTс, возможно, связано со снижением эффективности амиодарона у таких пациентов.

Исходно размер ЛП был меньшим в подгруппе нормального и большим — удлиненного QTс — (37±8) и (44±8) мм соответственно ( $p > 0,05$ ). В течение года в подгруппе нормального QTс он не изменился, в подгруппе удлиненного QTс увеличился с (44±8) до (51±4) мм ( $p > 0,05$ ). Нам не удалось найти работ, изучавших дина-



мику размера ЛП у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTс. Обнаруженное в нашем исследовании увеличение размера ЛП на этапах терапии амиодароном в подгруппе удлинённого QTс не соответствует результатам [20], в котором размер ЛП уменьшился на 5 мм у 25 % пациентов с ФП. В цитируемом исследовании, однако, не учитывалась исходная продолжительность QTс. Наши данные показывают отрицательное влияние на размер ЛП сочетания ФП с удлинённым QTс.

Исходно КДО и КСО ЛЖ в подгруппе нормального QTс были ниже, чем в подгруппе удлинённого: КДО в подгруппе нормального QTс — (126±10) мл, в подгруппе удлинённого — (182±7) мл ( $p < 0,01$ ); КСО в подгруппе нормального QTс — (62±12) мл, в подгруппе удлинённого — (101±9) мл ( $p < 0,01$ ). В течение года КДО и КСО ЛЖ в обеих подгруппах увеличились: в подгруппе нормального QTс со (126±10) до (132±13) мл и с (62±12) до (67±14) мл ( $p > 0,05$ ); в подгруппе удлинённого QTс — со (182±7) до (187±14) мл и со (101±9) до (105±12) мл ( $p > 0,05$ ) соответственно. До начала терапии УО был ниже в подгруппе нормального QTс, чем в подгруппе удлинённого QTс — (64±12) и (81±14) мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В течение года в обеих подгруппах он не изменился: в подгруппе нормального QTс — (65±14) мл, в подгруппе удлинённого QTс — (82±15) мл ( $p > 0,05$ ). В литературе нет данных о динамике КДО, КСО и УО ЛЖ на этапах терапии амиодароном у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTс. Обнаруженное нами увеличение объемов ЛЖ в подгруппе удлинённого QTс возможно связано с отрицательным влиянием ФП в сочетании с удлинённым QTс.

Исходно ФВ ЛЖ была выше в подгруппе нормального QTс, чем в подгруппе удлинённого

— (56±15) и (50±14) % соответственно ( $p > 0,05$ ). Через год терапии в обеих подгруппах она показала тенденцию роста, составив в подгруппе нормального (59±8) % ( $p > 0,05$ ) и в подгруппе удлинённого — (52±17) % ( $p > 0,05$ ). Мы не нашли работ, посвященных изучению динамики ФВ ЛЖ на этапах терапии амиодароном в зависимости от продолжительности QTс у пациентов с ФП.

Исходно ТЗС ЛЖ в обеих подгруппах была равна: в подгруппе нормального QTс — (13±3) мм; в подгруппе удлинённого QTс — (13±2) мм. В течение года ТЗС ЛЖ в обеих подгруппах не изменилась — (13±3) мм в обеих подгруппах, а ТЗС ЛЖ на этапах терапии амиодароном в зависимости от продолжительности QTс у пациентов с ФП ранее не изучалась. Полученные данные об отсутствии изменений ТЗС ЛЖ соотносятся с другими полученными в нашем исследовании гемодинамическими показателями и подтверждают существующие сложности контроля ФП.

## Выводы

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий терапия амиодароном оказывается более эффективной при исходно нормальной и менее эффективной при исходно удлинённой продолжительности интервала QTс.

2. Тенденция дальнейшего увеличения продолжительности исходно удлинённого интервала QTс требует повышенного контроля при лечении амиодароном пациентов с фибрилляцией предсердий.

**Перспективы последующих исследований.** Представляется целесообразным исследование влияния иных антиаритмических препаратов у пациентов с ФП с учетом исходной продолжительности интервала QTс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death* / A. Algra, J. Tijssen, J. Roelandt [et al.] // *Br Heart J.* – 1993. – N 70. – P. 43–48.
2. *QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population* / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola [et al.] // *Heart.* – 1997. – N 77. – P. 543–548.
3. *Pai R. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction* / R. Pai, P. Varadarajan // *Clin. Cardiol.* – 2007. – N 30. – P. 349–354.
4. *Pamukcu B. Dronedaronе or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation: implications from the DIONYSOS study* / B. Pamukcu, G. Lip // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – N 11. – P. 2775–2778.
5. *Amiodarone or Dronedaronе for Atrial Fibrillation: Too Early to Know the Winner?* / S. Paul, M. Chan, K. Brahmajee [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology Volume.* – 2009. – N 54. – P. 1096–1098.
6. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов* [Электронный ресурс]. – К., 2009. – Режим доступа : <http://www.strazhesko.org.ua/advice.php>
7. *Malfatto G. Different effects of antiarrhythmic drugs on the rate-dependency of QT interval: a study with amiodarone and flecainide* / G. Malfatto, A. Zaza, M. Facchini // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – N 50. – P. 535–540.
8. *Amiodarone in patients with previous drug-mediated torsade de pointes. Long-term safety and efficacy* / T. Mattioni, T. Zheutlin, J. Sarmiento [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – N 111. – P. 574–580.
9. *An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)* / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – N 70. – P. 797–801.
10. *Goldenberg I. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal"* / I. Goldenberg, A. Moss, W. Zareba // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* – 2006. – N 17. – P. 333–336.
11. *Шиллер Н. Клиническая эхокардиография* / Н. Шиллер, М. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
12. *Somberg J. The pharmacologic treatment of heart failure* / J. Somberg, J. Molnar // *Am. J. Ther.* – 2004. – N 11. – P. 480–488.





13. *Management of arrhythmias in heart failure* / K. Ellison, W. Stevenson, M. Sweeney // *Congest Heart Fail.* – 2003. – N 9. – P. 91–99.

14. *Capucci A. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: should we aim to control the heart's rate or its rhythm?* / A. Capucci // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. – N 6. – P. 6–7.

15. *Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the*

*veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT)* / P. Deedwania, B. Singh, K. Ellenbogen [et al.] // *Circulation.* – 1998. – N 98. – P. 2574–2579.

16. *Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation* / B. Singh, S. Singh, D. Reda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – N 352. – P. 1861–1872.

17. *Vardas P. Amiodarone for the restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation* / P. Vardas, G. Ko-

*chiadakis* // *Card. Electrophysiol. Rev.* – 2003. – N 7. – P. 297–299.

18. *Коваленко В. Н. Нарушение сердечного ритма* / В. Н. Коваленко; под ред. В. Н. Коваленко, О. С. Сычева. – К.: Морион, 2009. – 654 с.

19. *Craig C. R. Modern pharmacology with clinical applications* / C. Craig, R. Stitzel. – Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 824 p.

20. *Zhao F. Effect of oral cordarone in reversing persistent atrial fibrillation* / F. Zhao, S. Feng, P. Zhao // *Ma H. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2006. – N 26. – P. 521–522.

УДК 618.14-006.363.03:618.134-005

В. Ю. Паращук

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Харьковский национальный медицинский университет

### Введение

Лейомиома матки является доброкачественной опухолью, которая развивается вследствие локальной пролиферации гладкомышечных клеток и соединительнотканых элементов [1; 3; 6]. Несмотря на использование новых лекарственных препаратов, внедрение эмболизации маточных артерий, оперативное лечение продолжает оставаться основным видом лечения больных с лейомиомой матки. В то же время, удаление матки является довольно травматическим вмешательством с большой раневой поверхностью и неизбежным повреждением стволы внутренней подвздошной вены. Особые сложности возникают при сочетании лейомиомы матки с патологией в системе нижней полой вены. Лейомиома матки может усиливать компрессию вен забрюшинного пространства, что увеличивает риск тромбообразования [5]. Однако сведения о состоянии гемодинамики в сосудах малого таза при лейомиоме матки малочисленны и каса-

ются в основном артериально-сосудистого русла.

**Цель** исследования — улучшить раннюю диагностику тромбообразования у больных с лейомиомой матки на основании показателей гемодинамики в сосудах малого таза.

### Материалы и методы исследования

Для достижения цели были обследованы 101 женщина с лейомиомой матки и 30 — без патологии со стороны внутренних половых органов. В зависимости от проводившегося лечения все женщины были разделены на следующие группы:

— I группа — 30 больных с лейомиомой матки, которым перед и во время оперативного вмешательства обследование и профилактика развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде проводились согласно клиническому протоколу [4];

— II группа — 30 больных с лейомиомой матки, которые, кроме алгоритма и профилактики тромбоэмболических осложнений, проводившихся у пациенток I группы, получали

в предоперационном периоде препарат, содержащий в своем составе фолиевую кислоту, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> для нормализации метаболизма в фолатном цикле. Экстирпация матки проводилась лапаротомным доступом;

— III группа — 30 больных с лейомиомой матки, обследование и предоперационная подготовка которых проводилась в том же объеме, что и у больных I группы, но оперативное вмешательство осуществлялось трансвагинальным доступом;

— IV группа — сформированная из 11 пациенток с лейомиомой матки с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (на основе данных клинико-лабораторного обследования, балльной шкалы прогнозирования). Кроме профилактических мероприятий, проводимых пациенткам I группы, им накануне операции производилась имплантация временного кава-фильтра;

— V группа (контрольная) — 30 женщин без патологии эндометрия.

Изучение гемодинамики проводилось на ультразвуковом



аппарате экспертного класса — Philips-HD-11 XE (Голландия) с мультислотным датчиком 2–5 МГц и 4–9 МГц.

В исследование включались женщины с субмукозной, интрамурально-субмукозной, интрамуральной, интрамурально-субсерозной и субсерозной локализациями матки. Объем матки определялся умножением трех размеров (продольного, переднезаднего и поперечного) на индекс 0,523. Размеры матки с узлом в пределах 80–150 см<sup>3</sup> (5–7 нед.) считались малыми, 151–300 см<sup>3</sup> (8–11 нед.) — средними, 301–600 см<sup>3</sup> (12–16 нед.) — большими, более 600 см<sup>3</sup> (более 17 нед.) — гигантскими [2].

### Результаты исследования и их обсуждение

Малые размеры матки в I группе пациенток не отмечались, во II группе регистрировались у 3 (10,0 %), в III группе — у 10 (33,3 %) и в IV группе — у 5 (45,5 %) женщин. Достоверность ( $P_{2-3} < 0,05$ ) различий отмечалась только между второй и третьей группами. Во всех группах объем матки с высокой достоверностью ( $P < 0,001$ ) превышал соответствующий параметр здоровых женщин (табл. 1).

Средние размеры матки отмечались у 10 (33,3 %) жен-

щин I группы, у 2 (6,7 %) — II группы, у 16 (53,3 %) — III группы и у 2 (18,2 %) — IV группы. В III группе средние размеры матки с узлами миомы встречались достоверно чаще, чем в I ( $P < 0,05$ ), II ( $P < 0,001$ ) и IV ( $P < 0,05$ ) группах женщин. Большие размеры матки с узлами миомы почти с одинаковой частотой встречались в I и II, III и IV группах. Достоверных различий по частоте встречаемости объема матки больших величин не отмечалось. Объем матки гигантских размеров в III группе ни разу не регистрировался, в I группе он отмечался у 11 (36,7 %), во II — у 14 (46,7 %) и в IV — у 2 (18,2 %) женщин. Как видно из табл. 1, средняя величина объема матки оказалась наименьшей в III группе и составила ( $179 \pm 26$ ) см<sup>3</sup>, что достоверно ниже, чем в I и II ( $P < 0,001$ ), а также IV ( $P < 0,01$ ) группах. Это можно объяснить тем, что в III группу вошли пациентки, которым хирургическое лечение проводилось трансвагинальным доступом, при котором существуют предельно допустимые размеры для извлечения матки. Во всех группах объем матки с высокой достоверностью ( $P < 0,001$ ) превышал показатель здоровых женщин — ( $58 \pm 7$ ) см<sup>3</sup>.

При изучении характера васкуляризации установлено, что преимущественно периферическая васкуляризация узлов в I группе наблюдалась у 10 (33,3 %), II группы — у 14 (46,7 %), III группы — у 5 (16,7 %), IV группы — у 2 (18,2 %) женщин. Смешанная васкуляризация узлов в I группе регистрировалась у 13 (43,3 %), II группы — у 7 (23,3 %), III группы — у 6 (20,0 %) и IV группы — у 3 (27,3 %) женщин. Отсутствие цветowych сосудистых сигналов при цветном доплеровском исследовании зафиксировано у 3 (10,0 %) женщин I группы, у 4 (13,3 %) — II группы, у 3 (10,0 %) — III группы и у 2 (18,2 %) — IV группы. По мере роста узлов кровотока начинал регистрироваться в их центральных отделах и становился низкорезистентным. В быстрорастущих узлах, кроме низкорезистентного артериального кровотока, регистрировались также венозные сосуды широкого диаметра. В наших исследованиях интранодулярная васкуляризация отмечена у 7 (23,3 %) женщин I группы, у 6 (20,0 %) — II группы, у 14 (46,7 %) — III группы и у 4 (36,4 %) — IV группы пациенток (табл. 2). Интранодулярная васкуляризация узлов миомы в III груп-

Таблица 1

Распределение женщин по группам в зависимости от объема матки, абс. (%)

Объем матки	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30	IV группа, n=11	V (контрольная) группа, n=30
80–150 см <sup>3</sup> (5–7 нед.)	—	3 (10) $P_{2-3} < 0,05$	10 (33,3)	5 (45,5)	(58±7) см <sup>3</sup> $P < 0,001$
151–300 см <sup>3</sup> (8–11 нед.)	10 (33,3)	2 (18,2)	16 (53,3) $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$	2 (18,2) $P_{3-4} < 0,05$	
301–600 см <sup>3</sup> (12–16 нед.)	10 (33,3)	12 (40,0)	2 (6,7)	2 (18,2)	
>600 см <sup>3</sup> (>16 нед.)	11 (36,7)	14 (46,7)	—	2 (18,2)	
Средняя величина объема матки, см <sup>3</sup>	1108±74	941±63	179±26	662±81	
Достоверность различия	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,05$	—	$P_{4-3} < 0,001$ —	

Примечание. P — показатель достоверности отличий между соответствующими группами.



**Тип васкуляризации узлов у женщин с лейомиомой матки, абс. (%)**

Преимущественная васкуляризация узлов миомы	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30	IV группа, n=11
Периферическая	10 (33,3)	14 (46,7)	5 (16,7)	2 (18,2)
Смешанная	13 (43,3)	7 (23,3)	6 (20,0)	3 (27,3)
Интраодулярная	7 (23,3)	6 (20,0)	14 (46,7)	4 (36,4)
Аваскулярная	3 (10,0)	4 (13,3)	3 (10,7)	2 (18,2)

пе отмечалась намного чаще, чем в I и II.

Результаты изучения частоты варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) представлены в табл. 3. Как видно, ВРВМТ отмечалось у 10 (33,3 %) женщин I группы, у 12 (40,0 %) — II группы, у 3 (10,0 %) — III группы и у 9 (81,8 %) — IV группы обследуемых женщин. Частота ВРВМТ в IV группе была большей, чем в остальных группах, а в III группе — наименьшей.

Сравнение частоты встречаемости ВРВМТ у женщин с объемом матки менее 600 см<sup>3</sup> и более 600 см<sup>3</sup> представлено в табл. 4. При объеме матки менее 600 см<sup>3</sup> ВРВМТ отмечалось у 4 (13,3 %) женщин I группы, у 5 (16,7 %) — II группы, у 3 (10,0 %) — III группы и у 7 (63,6 %) — IV группы пациенток. В III группе объем матки ни у кого из пациенток не превышал 600 см<sup>3</sup>. В I группе ВРВМТ отмечалось у 6 (20,0 %) женщин, во II группе — у 7 (23,3 %) и IV группе — у 2 (18,2 %) обследуемых женщин. Частота ВРВМТ достоверно была выше, чем в I и II группах (P<0,01 и P<0,05 соответственно).

Проведено также сравнение частоты ВРВМТ у женщин с различной локализацией миомы матки (табл. 5). Так, ВРВМТ у 53 женщин с преимущественной субсерозной и интрамурально-субсерозной локализацией узлов отмечалось у 22 (41,5 %), а среди пациенток с преимущественной субмукозной и интрамурально-

Таблица 2

Наибольшая величина диаметра варикозно расширенной маточной вены обнаружена в IV группе — (9,8±0,7) мм, что было достоверно больше, чем в I, II и III группах, где показатели составили (6,3±0,6), (7,6±0,8), (5,9±0,4) мм (P<sub>1-4</sub><0,001, P<sub>2-4</sub><0,05 и P<sub>3-4</sub><0,001) соответственно.

По мере расширения диаметра вен венозных сплетений вероятность тромбообразования увеличивается. При ультразвуковом и доплеровском исследовании скорость кровотока и его профиль меняются. В широких сосудах можно видеть признаки псевдоконтрастирования в виде экзогенных «облаков», резкое снижение скорости кровотока при проведении пробы Вальсальвы вплоть до исчезновения и появления ретроградного кровотока. При развитии тромбофлебита стенки расширенных вен становятся неровными, уплотненными, в просвете визуализируются тромбы.

### Выводы

О высоком риске тромбоэмболических осложнений у больных с лейомиомой матки свидетельствует объем матки более 600 см<sup>3</sup>, наличие крупных (более 50 мм) субсерозных и

**Таблица 3**  
Частота варикозного расширения вен малого таза у больных с лейомиомой матки, абс. (%)

Группа	ВРВМТ
I, n=30	10 (33,3)
II, n=30	12 (40,0)
III, n=30	3 (10,0)
IV, n=11	9 (81,8)

субмукозной локализацией узлов — у 12 (25,0 %) женщин.

Сравнение средней величины диаметра наиболее расширенных вен показало, что в контрольной группе диаметр маточной или яичниковой вены колебался в пределах 2–4 мм (в среднем — (3,2±0,6) мм), что с высокой достоверностью меньше, чем во всех группах с лейомиомой матки (P<0,001).

**Таблица 4**  
Распределение женщин с учетом объема матки и частоты варикозного расширения вен малого таза, абс. (%)

Объем матки	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30	IV группа, n=11
<600 см <sup>3</sup>	4 (13,3)	5 (16,7)	3 (30,0)	7 (63,6) P <sub>4-1</sub> <0,01 P <sub>4-2</sub> <0,05
>600 см <sup>3</sup>	6 (20,0)	7 (23,3)	—	2 (18,2)

**Таблица 5**  
Распределение женщин с учетом варикозного расширения вен малого таза и преимущественной локализации узлов миомы

Показатели	абс. (%)
Варикозное расширение вен малого таза, n=34	34 (100)
Интрамурально-субсерозные и субсерозные, n=53	22 (41,5)
Интрамурально-субмукозные и субмукозные, n=48	12 (25,0)





субсерозно-интрамуральных узлов, появление цветковых венозных сосудистых сигналов в центральных зонах узлов любой локализации, превышение диаметра маточных и яичниковых вен более 7 мм, появление гиперэхогенных масс в просветах вен диаметром более 10 мм, резкое снижение кровотока, вплоть до исчезновения, в венах при проведении пробы Вальсальвы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии* / под ред. Е. В. Коханевич. — М. : Триада-Х, 2006. — 480 с.
2. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология : курс лекций в 3-х т. / М. Н. Буланов. — М. : Издательский дом Видар, 2010. — 306 с.
3. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. — К. : Здоров'я, 1996. — 240 с.
4. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допо-*

моги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 329 від 15.06.2007. — К., 2007. — 14 с.

5. *Наследственные и приобретенные тромбофилии в акушерско-гинекологической практике* / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, А. В. Титов, И. А. Моложанов. — К. : Новый друк, 2003. — 84 с.

6. Чайка В. К. Миома матки и вагинальная гистерэктомия / В. К. Чайка, А. А. Железная, К. В. Чайка. — Донецк : ООО «Альматео», 2006. — 20 с.

УДК 616.127-005.8-002.1:577.27

Н. П. Приходько

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНУ-10, С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА, АВТОІМУНІТЕТУ ДО БІЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКУ 60 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

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

### Вступ

Провідну роль в етіології захворювань серця відіграють фактори стресу. Їх різноманітність — від стресу соціального до стресу клітинного й оксидативного — спричинило формування складної багаторівневої системи захисту від такого впливу [4–6; 8]. Підтримання повного набору функціонально компетентних білків у кожній клітині в нормальному стані і під час стресу, а також при ушкодженні забезпечується різними механізмами, у тому числі системою білків, так званими молекулярними шаперонами (HSP). Шаперони конститутивно експресуються й індукуються як у міокарді, так і в судинах серця [6; 7; 10; 11]. Внутрішньоклітинні форми HSP 60 самі по собі обслуговують кардіо- і вазопротекцію, однак первинна вазопротективна роль змінюється на патогенну після вивільнення шаперонів із клітин і формування автоімунної агресії по відношенню до цих

високоімуногенних молекул. Певне значення може також мати перехресне реагування з білками теплового шоку інфекційних агентів і стимуляція ними експресії та вивільнення власних білків теплового шоку міокарда [4; 6; 7; 10; 11].

Не менш важливим при розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) є дисбаланс продукції про- і протизапальних цитокінів, реактантів гострої фази. Так, протизапальний цитокін інтерлейкін-10 (ІЛ-10) інгібує багато клітинних процесів, яким належить важлива роль у прогресії ушкодження атеросклеротичної бляшки, її розриві, тромбозі [3]. А С-реактивний протеїн активує моноцити, регулює функцію нейтрофілів за принципом зворотного зв'язку, посилює фагоцитоз, сприяє видаленню фрагментів ушкоджених клітин і продуктів їх розпаду, а потім під контролем інгібіторів протеаз — відновленню сполучної тканини [1–3; 9].

**Метою** дослідження було визначити взаємовідносини

автоімунної, запальної та протизапальної реактивності у хворих на ГІМ.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 27 хворих на ГІМ (основна група), середній вік яких становив  $(64,15 \pm 1,58)$  року; 8,23 (середня  $\pm$  похибка; стандартна девіація); максимум — 77 років, мінімум — 45 років. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні, становила 16 (59,3 %), жінок — 11 (40,7 %); середній вік чоловіків був  $(64,00 \pm 1,94)$ ; 7,75 (M $\pm$ SEM;SD) року, а жінок —  $(64,27 \pm 2,85)$ ; 9,47 року. У 23 (85,2 %) із 27 обстежених діагностовано ГІМ з підйомом сегмента ST і глибоким зубцем Q або комплексом QS, а у 4 (14,8 %) — ГІМ без підйому сегмента ST. Із 27 осіб ускладнений перебіг ГІМ мали 19 (70,4 %); 11 (40,7 %) хворих — повторний ГІМ. У 4 (14,8 %) хворих розвинувся рецидив інфаркту міокарда; 24 (88,9 %) обстежених страж-



**Показники рівня автоантитіл до білка теплового шоку 60 та С-реактивного білка у хворих на гострий інфаркт міокарда та в контрольній групі практично здорових осіб (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q)**

Показники	Хворі на гострий інфаркт міокарда, n=27	Контрольна група — практично здорові особи, n=10
Автоантитіла до білка теплового шоку 60, нг/мл	61,93±6,96; 36,17; (47,62–76,24); 55,00; (28,80–87,60); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,008; P <sub>MW</sub> =0,006	108,18±13,84; 43,75; (76,88–139,48); 94,15; (72,65–150,55); параметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,201; гомогенний за Levene P <sub>LEV</sub> =0,256; P <sub>ST</sub> =0,002
С-реактивний білок, мг/л	9,81±1,16; 6,05; (7,42–12,21); 14,10; (3,00–15,10); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,0001; P <sub>MW</sub> =0,0001	0,83±0,23; 0,73; (0,31–1,35); 0,65; (0,20–1,38); параметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,160; негомогенний за Levene P <sub>LEV</sub> =0,0001; P <sub>ST</sub> =0,0001

*Примітки.* У табл. 1, 2: M — середня, SEM — стандартна похибка; SD — стандартне відхилення, 95 % CI — 95%-ні довірчі інтервали для середньої; Med — медіана; Q — нижні та верхні квартилі, P<sub>MW</sub> — різниця між групами за даними непараметричного еквівалента до двовибіркового t-тесту Стьюдента — тест Mann — Whitney (MW), P<sub>SW</sub> — визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro — Wilks, P<sub>ST</sub> — різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Стьюдента для двох незалежних виборок, P<sub>LEV</sub> — гомогенність за Levene.

дали на гіпертонічну хворобу III стадії; 23 (85,2 %) хворих відмічали в анамнезі стенокардію; ГСН I класу за класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969) діагностували у 16 (59,3 %) хворих, II класу — у 3 (11,1 %), III класу — у 6 (22,2 %), IV класу — у 2 (7,4 %). У 9 (33,3 %) пацієнтів визначили ХСН I ст. за М. Д. Стражеском, В. Х. Василенком, II ФК за NYHA, у 17 (63,0 %) — IIA ст., III ФК за NYHA та у 1 (3,7 %) — IIB ст., IV ФК за NYHA.

Контрольна група складалась із 10 практично здорових чоловіків і жінок віком 22–58 років, у яких визначали рівні ІЛ-10, С-реактивного білка та рівня автоантитіл до білка теплового шоку 60.

Обстеження хворих проводилося згідно зі стандартами України, що включало, крім загальноклінічних обстежень, детальний аналіз і зіставлення рівнів ІЛ-10, С-реактивного білка та автоантитіл до білка теплового шоку 60.

Обстеження хворих проводилося згідно зі стандартами України, що включало, крім загальноклінічних обстежень, детальний аналіз і зіставлення рівнів ІЛ-10, С-реактивного білка та автоантитіл до білка теплового шоку 60. Статистичний аналіз включав двовибірковий t-критерій Стьюдента для 2 незалежних виборок варіабельностей з метою перевірки припущення за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівність середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989–2004)). Застосування t-критерію Стьюдента для 2 виборок вважали коректним за рівності дисперсій, нормальності розподілу кількісної ознаки у незалежних групах порівняння. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням коефіцієнтів асиметрії й ексцесу, результатами однофакторного тесту Колмогорова — Смирнова з корекцією за Lilliefors, W-тесту Shapiro — Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004). Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc.,

1989–2004), зокрема, Mann — Whitney U (MW) [1].

### Результати дослідження та їх обговорення

Значення рівня автоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на ГІМ були значно меншими порівняно з контрольною групою — практично здоровими особами, зворотна закономірність спостерігається за рівнем С-реактивного білка (табл. 1).

Частка від поділу рівня шаперонових автоантитіл до С-реактивного білка у хворих на ГІМ була істотно нижчою, ніж у контрольній групі — у практично здорових осіб (табл. 2).

Частка від поділу рівня С-реактивного білка до ІЛ-10 у хворих на ГІМ була істотно збільшеною порівняно з контрольною групою — практично здоровими особами. Така ж закономірність була встановлена за рівнем частки від по-

ділу добутку шаперонових автоантитіл і С-реактивного білка до ІЛ-10.

### Висновки

1. Хворим на гострий інфаркт міокарда властиве підвищення С-реактивного протеїну на фоні зниження автоантитіл до білка теплового шоку 60, що характеризує збільшення загальної запальної реактивності з пригніченням автоімунних процесів до шаперонів.

2. Для хворих на гострий інфаркт міокарда характерне переважання запального компонента над імунним, запального — над протизапальним.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. — Полтава : Дивосвіт, 2004. — 240 с.

2. Гунько И. Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфунк-



**Значення індексів співвідношення шаперонових автоантитіл, С-реактивного білка та інтерлейкіну-10 у хворих на гострий інфаркт міокарда та у контрольній групі практично здорових осіб (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q)**

Показники	Хворі на гострий інфаркт міокарда, n=27	Контрольна група практично здорових осіб, n=10
Частка від поділу рівня шаперонових автоантитіл до С-реактивного білка, ум. од.	15,91±4,43; 23,04; (6,80–25,03); 5,73; (2,73–21,64); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,0001; P <sub>MW</sub> =0,0001	348,02±107,55; 340,12; (104,71–591,32); 275,33; (58,34–583,00); параметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,131; негомогенний за Levene P <sub>LEV</sub> =0,0001; P <sub>ST</sub> =0,013
Частка від поділу рівня С-реактивного білка до інтерлейкіну-10, ум. од.	1,50±0,35; 1,83; (0,78–2,22); 0,35; (0,07–2,43); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,0001; P <sub>MW</sub> =0,001	0,06±0,02; 0,07; (0,01–0,11); 0,02; (0,01–0,10); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,009
Частка від поділу добутки шаперонових автоантитіл та С-реактивного білка до інтерлейкіну-10, ум. од.	109,80±31,48; 163,57; (45,10–174,51); 32,17; (2,85–209,42); непараметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,0001; P <sub>MW</sub> =0,001	4,88±1,32; 4,17; (1,90–7,86); 3,74; (0,98–8,18); параметричний за Shapiro — Wilk P <sub>SW</sub> =0,062; негомогенний за Levene P <sub>LEV</sub> =0,0001; P <sub>ST</sub> =0,003

ции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом / И. Н. Гунько // Український медичний часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 138–141.

3. Дем'янець С. В. Роль проти-запального інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу / С. В. Дем'янець // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 100–105.

4. Драпкина О. М. Роль шаперонов в патогенезі серцево-судинних захворювань і кардіопротекції / О. М. Драпкина, Я. І. Ашихмин, В. Т. Івашкин // Російські медичні весті. – 2008. – Т. XIII, № 1. – С. 56–69.

5. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення / В. М. Коваленко, А. П. Доро-

гой // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4–10.

6. Heat shock protein antibody titers are reduced by statin therapy in dyslipidemic subjects: a pilot study / M. Ghayour-Mobarhan, D. J. Lamb, N. Vaidya [et al.] // *Angiology*. – 2005. – N 56. – P. 61–68.

7. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease / J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2002. – N 31. – P. 219–231.

8. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / A. S. Leon, B. A. Franklin, F. Costa [et al.] // *Circulation*. – 2005. – N 111. – P. 369–376.

9. Milani R. V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R. V. Milani, C. J. Lavie, M. R. Mehra // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – N 43. – P. 1056–1061.

10. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis / Q. Xu // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – N 22. – P. 1547–1559.

11. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis / J. Zhu, A. A. Quyyumi, D. Rott [et al.] // *Circulation*. – 2001. – N 103. – P. 1071–1075.

УДК 616.514:613.4

Н. Б. Прокоф'єва

## ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА КРОПИВ'ЯНКУ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Кропив'янка — це гетерогенна група захворювань, яка характеризується розвитком на шкірі уртикарних висипань

та/або ангіоневротичного набряку [1]. Кропив'янка і набряк Квінке — найбільш поширені причини звернень за консультацією до лікаря-дерматолога, алерголога та у невідкладній

медичній допомозі [2]. Це пов'язано з високою розповсюдженістю даної патології (гостра кропив'янка — 25 % населення, хронічна кропив'янка — до 5 % населення, поєднання кро-





пив'янки та набряку Квінке — 49 % хворих, тільки набряк Квінке — у 11 % хворих), із захворюваністю переважно у працездатному віці, з високою частотою ідіопатичних форм (при гострій кропив'янці — 50 %, при хронічній — 80–95 %), вираженим зниженням якості життя хворих і частою безуспішністю діагностичних і лікувальних заходів [3].

Поняття «якість життя» (ЯЖ) давно відоме в міжнародному медичному товаристві, а тепер стало все частіше використовуватися вітчизняними фахівцями. Якість життя являє собою системне медико-соціальне явище, що охоплює психофізіологічне та соматичне здоров'я людини, її духовні, життєві цінності, рівень цивілізованості суспільства та його економічний розвиток. Якщо брати до уваги суто медичний аспект, то ЯЖ виступає індикатором впливу захворювання та лікування на загальне благополуччя пацієнта. Поряд із клініко-лабораторними показниками змін у перебігу захворювання, необхідно стежити та звертати увагу на те, як саме хворий оцінює свій фізичний і емоційний стан. Саме тому оцінка ЯЖ — новий та перспективний напрямок медицини, що дає можливість точніше оцінити порушення в стані здоров'я пацієнтів, чіткіше уявити суть клінічної проблеми, визначити найбільш раціональний метод лікування, а також оцінити його очікувані результати за параметрами, які знаходяться на межі наукового підходу фахівців і суб'єктивної точки зору пацієнта [4].

Кропив'янка істотно впливає на ЯЖ пацієнтів і здатність виконувати звичайну щоденну роботу. Це продемонстрували численні дослідження, що були проведені у різних країнах за допомогою різноманітних спеціальних опитувальників, таких як дерматологічний індекс ЯЖ (ДІЯЖ) (Dermatology Life Quality Index (DLQI)), опи-

тувальник ЯЖ при хронічній кропив'янці (Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL)) [5], Skindex-29 [6] та ін.

У дослідженні P. Staubach було показано, що при зниженні ЯЖ у хворих на хронічну кропив'янку найбільше уражуються соціальне функціонування й емоційний стан [6]. Іншими авторами було виявлено, що такі хворі часто страждають від депресії та тривожності, а тяжкість цих параметрів позитивно корелює зі ступенем зниження ЯЖ [7]. Негативний вплив фізичних факторів на розвиток кропив'янки та пов'язане з цим зниження ЯЖ було висвітлене у дослідженні K. V. Godse, яке також виявило, що пацієнти з кропив'янкою у поєднанні з набряком Квінке не повідомляли про більше зниження ЯЖ, ніж пацієнти тільки з кропив'янкою [8].

У дослідженні, проведеному K. Kulthanan у Таїланді, було виявлено, що хворі на гостру кропив'янку у поєднанні з набряком Квінке та поширеним уртикарним висипом мають більш високі показники ДІЯЖ, що свідчить про більш тяжкі порушення ЯЖ, ніж хворі з залученням у патологічний процес незначних ділянок тіла [9].

У нашій країні відомості про аналогічні дослідження у науковій літературі висвітлено недостатньо.

**Метою** нашого дослідження є оцінка впливу кропив'янки на

ЯЖ пацієнтів і визначення взаємозв'язку між ЯЖ і тяжкістю перебігу захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилися 120 хворих на кропив'янку віком від 18 до 75 років, які проходили лікування у шкірно-венерологічному диспансері Одеси й алергологічному відділенні міської лікарні № 5 Одеси. Усі хворі були поділені на 2 групи: I група — 30 хворих на гостру кропив'янку, II група — 90 осіб із хронічною кропив'янкою (табл. 1).

Більшість хворих були віком від 20 до 40 років. Середній вік хворих I групи становив  $(44,50 \pm 2,92)$  року, II групи —  $(36,4 \pm 1,5)$  року. Співвідношення чоловіки : жінки у першій групі становило 1 : 1,1, у другій — 1 : 2,1. Тривалість гострої форми кропив'янки була від 1 дня до 4 міс., у середньому —  $(5,20 \pm 1,52)$  дня. Тривалість хронічної форми — від 0,5 до 31 року, у середньому —  $(6,71 \pm 0,74)$  року. У 66,6 % випадків (20 хворих) гостра кропив'янка супроводжувалася набряком Квінке, при хронічній формі набряк Квінке спостерігався у 28,8 % випадків (26 осіб).

При об'єктивному дослідженні тяжкість перебігу захворювання оцінювали за шкалою, що була ухвалена на Третій міжнародній зустрічі з питань узгодженості щодо кропив'янки — «Кропив'янка 2008»,

Таблиця 1

#### Характеристика хворих на гостру та хронічну кропив'янку

Вік хворих	Гостра форма			Хронічна форма		
	чоловіки, абс. (%)	жінки, абс. (%)	усього, абс.	чоловіки, абс. (%)	жінки, абс. (%)	усього, абс.
18–20	—	—	—	5 (5,56)	6 (6,67)	11
21–30	3 (10,00)	2 (6,67)	5	10 (11,11)	16 (17,78)	26
31–40	6 (20,00)	5 (16,67)	11	8 (8,89)	15 (16,67)	23
41–50	1 (3,33)	2 (6,67)	3	4 (4,44)	12 (13,33)	16
51–60	1 (3,33)	3 (10,00)	4	2 (2,22)	4 (4,44)	6
61–70	2 (6,67)	3 (10,00)	5	—	6 (6,67)	6
>70	1 (3,33)	1 (3,33)	2	—	2 (2,22)	2
Разом	14 (46,67)	16 (53,33)	30	29 (32,22)	61 (67,78)	90



## Розподіл хворих за ступенем тяжкості кропив'янки, абс. (%)

Ступені тяжкості	Хворі з гострою формою	Хворі з хронічною формою	Усього хворих
Легкий	0 (0)	28 (31,1)	28 (23,3)
Середній	16 (53,3)	29 (32,2)	45 (37,5)
Тяжкий	14 (46,7)	33 (36,7)	47 (39,2)

за сумою балів (показники інтенсивності висипу та свербіж): 0 балів — висипу та свербіжу шкіри немає; 1 бал — висип слабкої інтенсивності (<20 пухирів за 24 год), свербіж слабкий; 2 бали — висип помірної інтенсивності (21–50 пухирів за 24 год), свербіж помірний; 3 бали — висип вираженої інтенсивності (>50 пухирів за 24 год або зливні пухирі великої площі), інтенсивний свербіж шкіри. За результату 1–2 бали констатувався легкий ступінь тяжкості кропив'янки, 3–4 бали — середній, 5–6 балів — тяжкий ступінь. За перебігом захворювання хворі розподілялися так, як вказано в табл. 2.

Пацієнтам було запропоновано заповнити анкету, що призначена для визначення ДІЯЖ. Цей індекс був розроблений F. Y. Finlay (Уельський університет, Великобританія, 1994 р.), русифікована версія підготовлена й апробована Н. Г. Кочергиним і Є. П. Буровою. Він відображає ступінь негативного впливу шкірного захворювання на різні аспекти життя хворого та складається з 10 запитань. На кожне запитання хворий давав одну відповідь з чотирьох запропонованих («дуже сильно», «сильно», «не дуже» і «взагалі немає»). Кожна відповідь оцінювалася за 3-бальною шкалою. Оцінювали такі основні параметри: 1 і 2 запитання — симптоми / самопочуття, 3 та 4 — щоденна активність, 5, 6 — дозвілля, 7 — робота / навчання, 8 і 9 — особисті стосунки, 10 — лікування. Цифровий індекс, отриманий у результаті відповідей на всі запитання анкети, знаходився в межах від 0 до 30 та відображав ступінь негативного впливу симптомів хвороби на ЯЖ хворого: що вищий індекс — то сильніше хвороба «погіршує» ЯЖ. Після аналізу анкет проводили оцінку порушення ЯЖ за такими критеріями: результат від 1 до 10 балів відповідав легкому ступеню зниження ЯЖ,

від 10 до 20 балів — середньому ступеню, від 20 до 30 балів — тяжкому ступеню зниження ЯЖ.

При статистичній обробці вихідних даних використовувалися непараметричний критерій Краскела — Уоліса. Наявність або відсутність зв'язку між показниками оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Ми виявили, що в усіх обстежених хворих на кропив'янку відмічається в тій чи іншій мірі порушення ЯЖ. У пацієнтів із гострою кропив'янкою ДІЯЖ у середньому становив  $10,36 \pm 1,24$ , із хронічною —  $11,32 \pm 0,71$ , що в обох групах відповідав середньому ступеню зниження ЯЖ. Вірогідне розходження між пацієнтами з хронічною та гострою формами хвороби було відсутнє ( $p > 0,05$ ). При аналізі кожної окремої групи показників ДІЯЖ були отримані такі дані (табл. 3).

Порівняння цих 6 категорій показників за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена виявило значну позитивну за-

лежність ( $r_s = 0,89 \pm 0,08$ ), що свідчить про відсутність відмінностей впливу захворювання на кожну окрему групу показників ДІЯЖ. Таким чином, це свідчить, що кропив'янка має приблизно однаковий вплив на кожен параметр.

Аналіз взаємозв'язку між тривалістю захворювання та ДІЯЖ виявив, що ДІЯЖ зростає зі збільшенням тривалості захворювання при хронічній кропив'янці (рис. 1).

При аналізі впливу набряку Квінке на ЯЖ було встановлено, що у хворих із хронічною формою перебігу захворювання спостерігаються вірогідні відмінності за показником ЯЖ: у хворих із набряком Квінке середній показник ДІЯЖ становив  $14,00 \pm 1,37$ , без набряку Квінке —  $10,23 \pm 0,76$  ( $p < 0,05$ ), що вказує на більш негативний вплив кропив'янки на ЯЖ, якщо захворювання супроводжується ангіоневротичним набряком. Для хворих із гострою формою вірогідних відмінностей не спостерігалось:  $10,80 \pm 1,69$  проти  $9,50 \pm 1,62$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Ступінь тяжкості захворювання істотно впливає на ЯЖ.

#### Середні значення дерматологічного індексу якості життя окремих груп показників

Питання	Середній показник ДІЯЖ пацієнтів із гострою кропив'янкою	Середній показник ДІЯЖ пацієнтів із хронічною кропив'янкою
1 і 2 (симптоми самопочуття)	$1,65 \pm 0,20$	$1,64 \pm 0,10$
3 і 4 (щоденна активність)	$0,97 \pm 0,19$	$1,18 \pm 0,11$
5 і 6 (вільний час)	$0,90 \pm 0,18$	$0,79 \pm 0,09$
7 (робота/навчання)	$1,17 \pm 0,17$	$1,22 \pm 0,08$
8 і 9 (особисті стосунки)	$0,65 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,09$
10 (лікування)	$0,87 \pm 0,16$	$1,18 \pm 0,10$



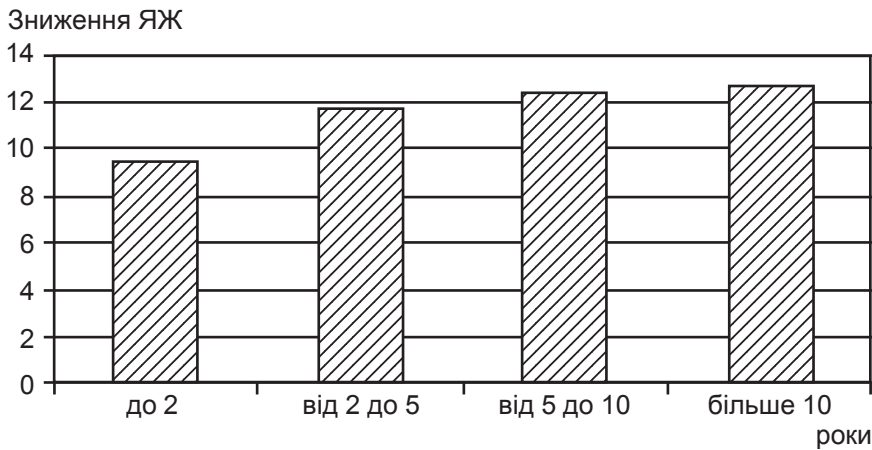


Рис. 1. Взаємозв'язок між зниженням якості життя та тривалістю захворювання

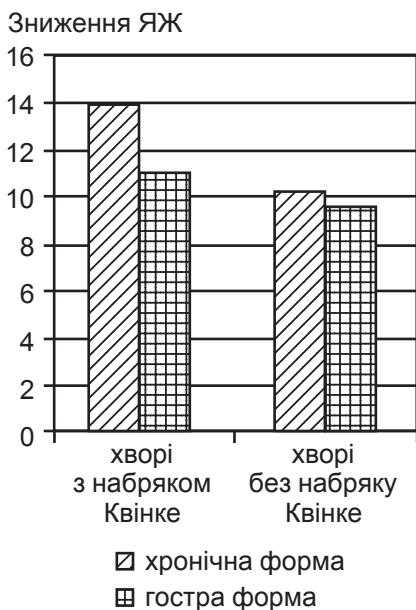


Рис. 2. Взаємозв'язок між зниженням якості життя та наявністю набряків Квінке

Нами було виявлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу захворювання та зниженням ЯЖ ( $r_s=0,930 \pm 0,007$ ). Таким чином, наведені дані свідчать, що зі збільшенням тяжкості захворювання ЯЖ пацієнтів знижується, вони втрачають можливість вести активний спосіб життя, відчувати себе повноцінними членами суспільства.

Взаємозв'язку між ЯЖ та віком хворих не спостерігалось ( $r_s=0,189 \pm 0,070$ ).

У результаті аналізу даних виявлено залежність між статтю та ДІЯЖ. Середній показ-

ник ДІЯЖ чоловіків становив  $7,97 \pm 1,12$ , а жінок —  $12,91 \pm 0,83$  (різниця вірогідна на рівні  $p < 0,001$ ). Таким чином, у жінок відмічається значніший негативний вплив кропив'янки на ЯЖ.

### Висновки

Якість життя виступає важливим показником загального стану дерматологічних хворих, дозволяє диференційовано визначати вплив хвороби та лікування на психологічний, емоційний стан пацієнта. У ході нашого дослідження було встановлено:

1. Кропив'янка має істотний негативний вплив на ЯЖ хворих.

2. Ступінь тяжкості захворювання впливає на ЯЖ. Було виявлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу захворювання та зниженням ЯЖ.

3. При збільшенні тривалості захворювання у хворих із хронічною кропив'янкою зростає ДІЯЖ, що свідчить про більш значне погіршення ЯЖ з часом. Крім того, у цій групі хворих виявлено негативний вплив ангіоневротичного набряку Квінке на показники ЯЖ.

4. Безпосереднього зв'язку між ЯЖ та віком не спостерігалось.

5. У жінок відмічався значніший негативний вплив захворювання на ЯЖ.

Через усе вищевикладене ЯЖ потрібно враховувати при призначенні лікування та оцінці динаміки перебігу захворювання. Особливо це важливо при хронічній кропив'янці, коли хвороба перебігає тривало з періодами загострень і ремісій, і головною метою лікування стає досягнення оптимальної ЯЖ пацієнта.

### ЛІТЕРАТУРА

- Zuberbier T. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria / T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen // *Allergy*. – 2009. – N 64. – P. 1417–1426.
- Antihistamines in the treatment of chronic urticaria / I. Jáuregui, M. Ferrer, J. Montoro [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 41–52.
- Маслова Л. В. Крапивница, отеки Квинке : учеб.-метод. пособие / Л. В. Маслова. – Минск : БелМАПО, 2006. – 39 с.
- Кубанова А. А. Концепция и определение качества жизни больных в дерматовенерологии / А. А. Кубанова, А. А. Мартынов // *Вестник дерматологии*. – 2004. – № 4. – С. 16–19.
- A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL) / I. Baiardini, M. Pasquali, F. Braido [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60, N 8. – P. 1073–1078.
- Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity / P. Staubach, A. Eckhardt-Henn, M. Dechene [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154, N 2. – P. 294–298.
- The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria / B. Engin, F. Uguz, E. Yilmaz [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 36–40.
- Godse K. V. Quality of life in chronic urticaria / K. V. Godse // *Indian J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 51. – P. 155–157.
- Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life / K. Kulthanan, Y. Chiawsirikajorn, S. Jiamton // *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1–9.





С. К. Сервецький

## ПОКАЗАННЯ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Лікування хворих на ВІЛ/СНІД-інфекцію сьогодні є достатньо складною проблемою, в якій, не дивлячись на певні успіхи, що були досягнуті останніми роками, кінцева мета — елімінація вірусу — все ще доволі далека [1–4].

Як відомо, ініціальною ланкою патогенезу ВІЛ-інфекції є транскрипція ВІЛ-РНК на провірусну ДНК, що інтегрує у геном клітини-виробника, де й починається процес реплікації. Транскрипція здійснюється за допомогою ферменту зворотної транскриптази або ретровірази, присутність якої свідчить про належність ВІЛ до групи ретровірусів. Саме цей факт і визначив стратегію проти-вірусної терапії, що базується на введенні до організму хворого модифікованих нуклеозидів, дія яких визначається як інгібування зворотної транскриптази ВІЛ. Механізм дії таких препаратів пов'язаний з їх структурною близькістю до клітинних нуклеозидів, що використовуються ВІЛ для своєї репродукції. В результаті відбувається «обман» вірусних ферментів, які сприймають введені аномальні нуклеозиди як природні [5–9].

Діагноз ВІЛ-інфекція встановлюється на підставі двох підтверджувальних результатів тесту методом імуноферментного аналізу із двома різними зразками сироватки хворого, що дозволяє підтвердити наявність антитіл до вірусу імунодефіциту людини, тип вірусу, а також на підставі наявності або відсутності клінічних проявів ВІЛ і ретельно зібраного анамнезу визначити тривалість інфекції та її розвиток в організмі хворого. В основі ме-

ханізму дії ВІЛ знаходиться тропність його рецепторів до рецепторів оболонки Т-хелперів (CD4-клітин), які відповідають в організмі людини за захисну функцію в боротьбі з бактеріальними, вірусними, грибковими інфекціями й паразитами.

Оскільки ВІЛ належить до РНК-вмісних вірусів, то, потрапляючи в Т-хелпер, він перетворює свою РНК на ДНК, руйнуючи CD4-клітину, і безліч вірусних частинок виходить у кров хазяїна (хворої людини). Таким чином, при ВІЛ-інфекції рівень CD4-клітин знижується, кількість вірусних частинок (вірусне навантаження) збільшується, що спричиняє імунодефіцит і як наслідок — розвиток опортуністичних інфекцій. Основними завданнями комплексної терапії є: пригнічення реплікативної активності ВІЛ, відновлення порогового вмісту CD4-лімфоцитів, купірування СНІД-асоційованих захворювань [10–12].

Класифікація ВІЛ, яка використовується в Україні (ВООЗ, 2006), передбачає не лише показник імунодефіциту, тобто кількість CD4-клітин, але й наявність симптомів імунодефіциту, що проявляється різними інфекціями. У здорової людини показник CD4 становить 500 клітин у 1 мкл і більше. Потрапляючи до організму людини, ВІЛ тривалий час не викликає прямого ураження клітин-мішеней, протягом 6–7 років у пацієнта імунітет зберігається на рівні здорової людини, немає скарг на погіршення самопочуття — це так звана стадія безсимптомного вірусноносійства, або перша стадія

ВІЛ. До першої клінічної стадії належить стадія персистоючої генералізованої лімфоаденопатії, яка характеризується збільшенням не менше двох різних груп лімфовузлів, у діаметрі понад 1 см, які зберігаються понад 3 міс., при цьому виключена пахвинна група. Слід відмітити, що у багатьох пацієнтів ця стадія короткочасна або відсутня взагалі.

До другої стадії ВІЛ належить помірна втрата маси нез'ясованої етіології менше 10 % від початкової, рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт), рецидивний афтозний стоматит, папульозний дерматит, себорейний дерматит, грибкове ураження нігтів та ін.

До третьої стадії ВІЛ належить втрата маси більше 10 % від початкової, діарея нез'ясованої етіології тривалістю понад 1 міс., гарячка понад 1 міс., кандидоз слизової оболонки порожнини рота, волосата лейкоплакія язика, туберкульоз легень протягом останнього року, тяжкі бактеріальні інфекції (менінгіт, емпієма, пневмонія, остеомієліт, артрит, гнійний міозит, інфекції малого таза), гострий виразковий гінгівіт або періодонтит, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія тривалістю більше 1 міс.

До четвертої стадії ВІЛ (стадія СНІД) належать такі клінічні прояви: синдром виснаження, пневмоцистна пневмонія, безперервно рецидивуючі бактеріальні інфекції, вісцеральні ураження різної локалізації герпес-вірусом, кандидоз стравоходу, позалегеновий туберкульоз, саркома Капоші, цитомегаловірусні ретиніти, менін-



гоенцефаліти, церебральний токсоплазмоз, ВІЛ-деменція, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, позалегнєвий криптококоз, дисемінований мікобактеріоз, криптоспоридіоз тривалістю більше 1 міс., дисеміновані мікози, лімфома (гістіоцитарна лімфома (ГМ) або В-клітинна неходжкінська), інвазивний рак шийки матки, ВІЛ-асоційована нефропатія, кардіоміопатія, хронічний ізоспороz, вісцеральний лейшманіоз.

У стадії розгорнутих клінічних проявів ВІЛ показник CD4 знижується до рівня 350–200 клітин у 1 мкл і менше, а показник вірусного навантаження перевищує 100 000 РНК копій у 1 мл.

Тактика ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, призначення антиретровірусної (АРВ) терапії ґрунтуються на національних протоколах, протоколах ВООЗ.

Первинне обстеження пацієнта перед призначенням АРВ терапії включає:

1. Анамнез особистий, сімейний.
2. Фізичний огляд.
3. Лабораторні та інструментальні дослідження.
4. Обстеження спеціалістів.

Анамнез: необхідно уточнити результати тестувань на ВІЛ, можливий шлях інфікування, інформацію про попередні схеми АРВ-терапії, наявність ВІЛ-асоційованих захворювань, супровідої патології (захворювання серцево-судинної системи, тубконтакти, захворювання, що передаються статевим шляхом), сімейний анамнез, алергологічний анамнез, методи контрацепції, соціально-психологічний статус.

Лабораторне обстеження: розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічне дослідження (концентрація загального білірубіну і його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ, амілази, вміст сечовини, креатиніну, глюкози, загального білка, холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ), за показаннями досліджують рівень електролітів

крові, для жінок проводять тест на вагітність. За можливості визначають маркери вірусних гепатитів (В і С), опортуністичні інфекції (CMV, Toxo, HSV, EBV). Обов'язковими є дослідження загального аналізу сечі, слини на гриби роду *Candida*, мокротиння на *M. Tuberculosis*, пневмоцисти, калу на яйця глистів.

Інструментальне дослідження включає рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ, за необхідності — комп'ютерну томографію головного мозку, езофагогастроуденофіброскопію.

Жінки повинні бути оглянуті гінекологом, обов'язково досліджується мазок зі слизової оболонки шийки матки (кожні 6 міс. для виявлення карциноми). Усі пацієнти підлягають огляду фтизіатра, дерматовенеролога (для виключення сифілісу), офтальмолога і невропатолога. За необхідності пацієнтів оглядають психіатр, нарколог.

Основним показанням до призначення АРВ-терапії є наявність клінічної симптоматики (гостра ВІЛ-інфекція і стадія вторинних захворювань). За відсутності клінічних ознак захворювання лабораторними показаннями до початку АРВ-терапії служать зниження вмісту CD4-лімфоцитів менше 350 клітин у 1 мкл або рівень віремії більше 55 000 копій РНК у 1 мл (для безсимптомної сероконверсії — більше 100 000 копій/мл). Слід відмітити, що для рішення питання про доцільність початку терапії необхідно

як мінімум дворазове дослідження даних показників з інтервалом не менше 4 тиж.

Залежно від наявності опортуністичних інфекцій, скарг у пацієнта і показника CD4-клітин пропонується така тактика ведення хворого (табл. 1):

Необхідно враховувати, що у разі наявності проявів опортуністичних інфекцій спочатку необхідно призначити етіологічне лікування, досягти клінічного ефекту, доброї переносимості препаратів, а лише потім призначати АРВ-терапію. Слід також пам'ятати: що нижчий показник CD4, то більший ризик захворіти на різні інфекції. З метою профілактики пневмоцистної пневмонії, при CD4 менше 200 клітин у 1 мл, призначається котримаксазол у дозі 960 мг на добу. При CD4 менше 50 клітин з метою профілактики дисемінованого атипового мікобактеріозу призначається азитроміцин — 1200 мг 1 раз на тиждень.

Після стабілізації стану хворого за основними проявами опортуністичних інфекцій при добрій переносимості препаратів з профілактичною метою і одночасно з цим починають підготовку до АРВ-лікування, яке включає дообстеження пацієнта і його консультування з питань прихильності до лікування.

Прихильність до АРВ-лікування означає прийом таблеток своєчасно і правильно, згідно з рекомендаціями лікаря. У практиці АРВ-терапії використовують залучення консультантів як з числа медпрацівників, так і осіб з діагнозом ВІЛ, які вже

Таблиця 1

**Показання до початку антиретровірусної терапії**

Клінічна стадія за класифікацією ВООЗ	Кількість CD4-клітин	Рекомендації
I	< 200 мкл <sup>-1</sup> 200–350 мкл <sup>-1</sup>	Лікувати Обдумати лікування
II	< 200 мкл <sup>-1</sup> 200–350 мкл <sup>-1</sup>	Лікувати Обдумати лікування
III	< 350 мкл <sup>-1</sup>	Лікувати
IV	Незалежно від кількості CD4-клітин	Лікувати



приймають АРВ-терапію — це принцип «рівний рівному», що дозволяє донести до пацієнта необхідну інформацію устами такого ж пацієнта. Питанню правильності прийому вказаних препаратів не випадково приділяється велика увага, тому що терапія довчна, і що триваліше пацієнт буде правильно приймати таблетки, то довше вказана схема лікування пригнічуватиме активність вірусу.

Пригнічення активної реплікації вірусу в крові, зниження вірусного навантаження до невизначуваного рівня, збільшення показника CD4-клітин, які відбуваються під час проведення АРВ-терапії, сприяють значному зменшенню ризику розвитку опортуністичних інфекцій, скороченню термінів непрацездатності пацієнта, підвищують якість життя. Фактори, які враховують при виборі схеми лікування, — це активність препаратів, спектр їх побічних ефектів, передбачувані потреби в подальшому лікуванні, ймовірність дотримання режиму прийому, супровідні захворювання, вагітність або її можливість, супровідне медикаментозне лікування.

Класифікація АРВ препаратів, що використовуються, ґрунтується на механізмі їх впливу на життєвий цикл ВІЛ у клітині хазяїна:

1. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — підроблений будматеріал, аналоги нуклеозидів. За нашого часу схвалені такі препарати: зидовудин (AZT), ламівудин (ЗТС), ставудин (d4T), диданозин (ddl), абакавір (ABC), комбівір (AZT + ЗТС), тризивір (AZT + ЗТС + ABC).

2. Нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — конкурентні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. Зареєстрований препарат тенофовір (TDF).

3. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — неконкурентні

інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. Використовуються препарати: невірапін (NVP), інфавіренц (EFV), делавердин (DLV).

4. Інгібітори протеази викликають інгібування протеази ВІЛ. Використовуються такі препарати: лопінавір/ритонавір (LPV/r), нелфінавір (NFV), індинавір (IDV), ритонавір (RTV), саквінавір (SQV), ампренавір (APV).

5. Інгібітори фузії — блокують проникнення ВІЛ1 у CD4-клітини (препарат — фузеон) [7; 9; 10; 12].

На фоні прийому АРВ-препаратів оцінюється можливість розвитку побічної дії, ефективність терапії, за необхідності проводиться медикаментозна корекція, заміна препаратів у схемах лікування.

Якщо з якихось причин проведення оптимально ефективної АРВ-терапії неможливе, призначається менш інтенсивне лікування, або монотерапія, або бітерапія нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (один із них обов'язково має бути похідним тимідину). Відсутність ефекту лікування через 12 тиж. є критерієм для зміни терапії на більш інтенсивну. За неможливості переходу необхідно продовжувати попередню схему терапії альтернативними препаратами. Якщо у хворого, який одержує монотерапію, через 12 тиж. не виявлено клінічних ознак погіршення стану і прогресування хвороби, а також відсутнє зниження рівня CD4-лімфоцитів, зменшується «вірусне навантаження», то в лікуванні можна зробити перерву на 3 міс. (при бітерапії лікування продовжується за попередньою схемою).

Таким чином, використання високоактивної АРВ-терапії приводить до зниження смертності від СНІДу. Крім того, у більшості пацієнтів АРВ-терапія сприяє зниженню, а у деяких — зникненню імунодефіциту, в результаті чого також зменшується частота опортуністичних захворювань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алшинбаева Г. У. Распространенность резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам / Г. У. Алшинбаева, А. Ш. Сергалиева // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 46.

2. ВІЛ-інфекція в Україні : інформаційний бюлетень. — К., 2009. — № 31. — 39 с.

3. Ефективність антиретровірусної терапії у дітей, хворих на СНІД / Н. П. Скородумова, Л. О. Гончарова, Т. І. Коваленко [та ін.] // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України. Чернівці, 8–9 жовтня 2009 р. — Тернопіль : ТДМУ, 2009. — С. 246–248.

4. Поляков А. Н. Резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам / А. Н. Поляков, В. В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 48–57.

5. Аналіз антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих жінок молодого віку / І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, Г. Б. Матейко [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. — К., 2010. — Вип. 15. — С. 65–70.

6. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. — К., 2006.

7. Лобзин Ю. В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. Л. Пастушенков. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 144 с.

8. Порівняльна характеристика ефективності різних схем хіміопрофілактики вертикальної трансмісії ВІЛ / Л. Р. Шостакович-Корецька, З. О. Чикаренко, А. В. Чергінець [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 2. — С. 12–16.

9. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel / M. S. Hirsch, H. F. Gunthard, J. M. Schapiro [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — N 47. — P. 266–285.

10. Запорожан В. М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев. — 2-ге вид., перероб. і доп. — К. : Здоров'я, 2004. — 635 с.

11. Практичні аспекти антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію / О. П. Черкасов, М. І. Краснов, В. М. Козько [та ін.] // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії : 8-й з'їзд інфекціоністів України. Вінниця, 6–8 жовтня 2010 р., — Тернопіль : ТДМУ, 2010. — С. 39–41.

12. Bartlett J. Management of HIV infection / J. Bartlett, J. Gallant. — 2007. — 510 p.





О. М. Степановічус

# ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Одеський національний медичний університет

Безплідний шлюб — одна з найбільш важливих і складних сучасних медико-соціальних проблем. Останнім часом у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, відмічається збільшення частоти безплідних шлюбів, що сягає 15–17 %. Недивно, що проблема діагностики та лікування безплідності є надзвичайно актуальною в гінекологічній практиці, в медицині в цілому та набуває державного значення [1–4]. Серед різноманітних причин безплідності ендометріоз посідає одне із провідних місць [6]. Привертає увагу і той факт, що у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом виникає порушення репродуктивної функції, а також можливість виникнення рецидивів захворювання та метастазування [5]. За даними вітчизняних і закордонних авторів, частота рецидивів становить від 2 до 47 %. Тому всі ці питання стимулюють подальше проведення клінічних досліджень з проблеми ендометріозу.

**Метою** дослідження є оцінка ефективності проведення післяопераційної терапії у безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом.

## Матеріали та методи дослідження

В основу дослідження було покладено аналіз клінічних спостережень за 120 безплідними хворими із зовнішнім генітальним ендометріозом. Середній вік хворих становив від 21 до 35 років.

Усі хворі пройшли загальноклінічне обстеження, отримали

ультразвукову та доплерометричну оцінку стану органів малого таза. Ендокірургічні втручання виконували за стандартною методикою із застосуванням обладнання фірм “Karl Storz” (Німеччина), «Контакт» (Україна).

Залежно від запропонованого післяопераційного лікування усі пацієнтки були розподілені на дві групи: до I групи увійшли 60 хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом, які одержували традиційне лікування (ендокірургічне + гормональне), до II групи — 60 хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом I–II стадії, які одержували в післяопераційному періоді індол-3-карбінол по 200 мг двічі на добу протягом 6 міс.

## Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених хворих становив  $(25,6 \pm 1,8)$  року. Середня тривалість захворювання коливалась у межах від 3 до 5 років і в середньому становила  $(3,5 \pm 2,3)$  року. Слід відмітити, що первинна неплідність діагностована у 78 (65 %) хворих, а у 42 (35 %) — вторинна неплідність.

3-поміж клінічних проявів захворювання частіше траплялися скарги на хронічні тазові болі — у 83 (69,2 %) пацієнток, дисменорею — у 59 (49,2 %), диспареунію — у 46 (38,3 %). Поряд із цим у 20 (16,7 %) пацієнток, крім неплідності, інші прояви захворювання були відсутні. Серед неплідних по-

дружніх пар чоловічий фактор зареєстровано у 32 (26,7 %) випадках. Хірургічні втручання на органах малого таза здійснювались у 16 (13,3 %) пацієнток, самовільні викидні траплялись у 14 (11,7 %). Аналіз репродуктивної функції виявив, що наявність штучних викиднів відмічали 30 (25 %) пацієнток, у яких перша вагітність була перервана у 12 жінок. Серед перенесених гінекологічних захворювань у безплідних жінок переважав хронічний сальпінгофорит — у 22 (18,3 %) хворих, у зв'язку з чим було проведено неодноразовий курс антибактеріальної та протизапальної терапії, гідротубації, санаторно-курортне лікування. За результатами базальної термометрії, недостатність лютеїнової фази виявлено у кожній другій пацієнтки.

Ультрасонографію виконували усім пацієнткам, використовуючи трансабдомінальний та трансвагінальний датчики. Завдяки цьому, ендометріюідні кісти діагностовані у 42 (35 %) випадках (діагноз підтвердився гістологічним висновком). З них однобічні ендометріюідні кісти виявлено у 86 (71,7 %) пацієнток, у 34 (28,3 %) — двобічні. Ендометріюідні кісти мали вигляд округлого або овоїдного утворення зі щільною капсулою темно-синього відтінку та нерівними ділянками синьо-багряного кольору. Нерідко капсула кісти була з'єднана із задньою поверхнею матки, очеревиною матково-ректальної заглибини, серозним покривом прямої кишки, матковими трубами.



Лапароскопічне обстеження неплідних жінок виявило, що ендометріоз I та II стадії виявлявся найчастіше — у 37 (30,8 %) та 41 (34,2 %) випадках відповідно. Ендометріоз III стадії було виявлено у 24 (20 %), IV стадії — у 18 (15 %) випадках. Ендометріодні гетеротопії частіше локалізувалися на яєчниках і крижово-маткових зв'язках. Звертає на себе увагу наявність атипових перитонеальних ендометріозних імплантатів у 9 (7,5 %) пацієнток.

Спайковий процес різного ступеня тяжкості (за класифікацією J. F. Hulka, 1990) під час лапароскопії був діагностований у переважної частини хворих (61 %). Численні зрощення спостерігалися між придатками матки, маткою, петлями кишечника, сальником, міхурово-матковою складкою, стінками таза й очервиною дугласового простору. У більшості хворих спостерігався спайковий процес III стадії — 22 (18,3 %) та IV стадії — у 26 (21,7 %) і значно менше I стадії — 10 (8,3 %) пацієнток, II стадії — у 15 (12,5 %).

Проведення ендоскопічних втручань дозволило встановити заключний діагноз зовнішнього ендометріозу, оцінити стадію захворювання, визначити локалізацію ендометріод-

них гетеротопій, розповсюдженість спайкового процесу.

Операції проводили із суворим дотриманням принципів реконструктивної мікрохірургії. Основними видами оперативних втручань були: сальпінгооваріолізис, ексцизія та деструкція вогнищ ендометріозу.

Через 6 міс. спостереження у хворих I групи комплексне лікування із застосуванням ендохірургії та призначення гормональних препаратів (агоністи Гн-РГ, прогестини, комбіновані оральні контрацептиви) привели до вірогідного зменшення болювого індексу в 1,3 разу порівняно з початковими даними.

Після проведеного запропонованого лікування із застосуванням ендохірургії та призначення індол-3-карбінолу болювий індекс знизився в 1,8 разу. Протягом 1 року спостереження вагітність настала у 36 (30 %) обстежених хворих II групи та у 14 (11,7 %) хворих I групи. Проте мимовільні викидні спостерігались у 2 (1,7 %) та 5 (4,1 %) випадках відповідно, позаматкова вагітність — у 4 (3,3 %) жінок II групи та у 7 (5,8 %) жінок I групи.

Пологи через природні шляхи відбулися у 63 (52,5 %) жінок II групи та у 22 (18,3 %) жінок I групи, кесарів розтин за акушерськими показаннями —

у 3 (2,5 %) та у 12 (10 %) випадках відповідно.

## Висновки

Призначення індол-3-карбінолу в післяопераційному періоді сприяє адекватному проведенню протирецидивної терапії, при цьому відмічається покращання репродуктивних результатів у безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дубоссарская З. М. Актуальные проблемы эндометриозной болезни / З. М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2006. — № 1. — С. 4–7.
2. Эндоскопическая хирургия в гинекологической клинике / В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, Н. Н. Рожковская, Ю. С. Мозговой // Госпитальная хирургия. — 1998. — № 4. — С. 32–37.
3. Ищенко А. И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии / А. И. Ищенко. — М., 2004. — С. 75–77.
4. Новый взгляд на природу эндометриоза / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 32–38.
5. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. — К.: Заповіт, 2003. — Ч. 1. — 300 с.
6. Barbieri R. L. Etiology and epidemiology of endometriosis / R. L. Barbieri // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 162 (2). — P. 565–567.

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 616-003.662:616.12-008.331.1./621.74

И. Ф. Костюк, Е. П. Нагорная, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко

## ФИБРОНЕКТИН И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИЛИКОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

Заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем являются важнейшими медико-социальными проблемами в Украине.

В структуре бронхолегочной патологии существенное место занимают пылевые заболевания органов дыхания, среди которых особое место отводится силикозу, характеризующемуся не только значительным распространением, но и прогрессирующим необратимым течением, приводящему к инвалидизации лиц трудоспособного возраста и значительным трудовым потерям. Наибольший удельный вес среди больных с патологией сердечно-сосудистой системы занимает артериальная гипертензия (АГ) [1].

В последние годы активно изучается роль эндотелиальной дисфункции, системного иммунного воспаления и фиброза в патогенезе как заболеваний органов дыхания, так и сердечно-сосудистой системы. Установлены различные сдвиги в нейрогуморальной регуляции при силикозе, доказана роль эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в прогрессировании артериальной гипертензии. Одним из

маркеров эндотелиальной дисфункции является содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови [2]. При силикозе создаются условия для развития эндотелиальной дисфункции. Доказано, что легочная ткань принимает участие в метаболизме ЭТ-1, и в нормальных физиологических условиях большая часть ЭТ-1 утилизируется в легких. При развитии патологии бронхолегочной системы эти процессы нарушаются. Кроме того, персистирующий иммуновоспалительный процесс при силикозе способствует дополнительной выработке этого пептида [3].

Последний вызывает повышение тонуса сосудов, что имеет существенное значение в развитии гемодинамических сдвигов и может способствовать развитию АГ. Прогрессирование бронхолегочного процесса приводит к снижению растяжимости ткани легких, развитию обструкции дыхательных путей, нарастанию гипоксии, а последняя является самостоятельным фактором, влияющим на эндотелий. Между тем, роль указанных факторов в патогенезе сочетанного течения силикоза и АГ изучена недостаточно. В связи с из-

ложенным, **целью** настоящей работы было изучить содержание эндотелина и фибронектина, как маркеров эндотелиальной дисфункции, фиброза и воспалительного процесса при силикозе в сочетании с АГ.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением был 71 больной с силикозом литейщиков в сочетании с АГ (основная группа). Группу сравнения составили 30 больных силикозом. Все обследованные — мужчины в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст —  $(54,90 \pm 4,87)$  года). Контроль — 10 практически здоровых добровольцев.

Согласно классификации пневмокониозов (2002), у 97 (96,0 %) человек с интерстициальным и узелковым фиброзом (s/s, 1/1; s/s, 2/2; t/t, 2/2; sp/sp, 1/1; sp/sp, 2/2; pq/pq, 2/2) изменения в легких позволили установить силикоз I стадии. У 4 (4,0 %) пациентов с узелковым фиброзом изменения в легких (pq/pq, 3/3 и qr/qr, 3/3) были характерны для силикоза II стадии [4].

Диагноз АГ ставился в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (2003) и рекоменда-





циями Украинской ассоциации кардиологов (2004) [5].

Изучение содержания ЭТ-1 в плазме крови больных силикозом проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора реактивов "Endothelin-1 ELIZA system" (Великобритания). Для изучения уровня фибронектина (ФН) в плазме крови использовали метод ИФА с применением тест-системы "Immunotech" (Москва). Все исследования проводили до начала лечения. Забор крови производился утром, натощак.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с применением программы "Microsoft Excel"; качественные признаки определялись с помощью независимых испытаний Бернулли (с поправкой Йейтса на непрерывность) [6].

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами определялось повышение уровня ЭТ-1 у 67,6 % обследованных лиц, среднее значение показателя было достоверно повышено в сравнении с контрольной группой ( $8,48 \pm 0,55$  против  $4,24 \pm 0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Повышение уровня ЭТ-1 было выявлено в равной степени как среди обрубщиков (68,4 %), так и среди формовщиков (67,3 %). И это закономерно, т. к. литейщики обеих профессиональных групп работают в условиях повышенного содержания пыли, что еще раз подтверждает роль профессионального аспекта в патогенезе заболевания.

Число лиц с повышенными концентрациями ЭТ-1 увеличивалось по мере нарастания продолжительности заболевания: от 69,2 % при первичной диагностике заболевания до 100,0 % при длительности 11–15 лет ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и длительнос-

тью заболевания силикозом ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с силикозом на фоне АГ повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови определялось у 69,6 % лиц, у больных с силикозом — у 64,3 %. Средние величины ЭТ-1 в плазме крови больных были выше, чем в контроле — ( $4,24 \pm 0,54$ ) пмоль/л, как в основной группе — ( $8,34 \pm 0,67$ ) пмоль/л, так и в группе сравнения — ( $7,93 \pm 1,13$ ) пмоль/л,  $p < 0,01$ . Развитию нарушения эндотелия сосудистой стенки способствует гипоксия, которая является существенным фактором развития не только хронических бронхолегочных заболеваний, но и АГ [7]. Нами определялись положительная корреляционная связь между показателями ЭТ-1 и выраженностью одышки ( $r = +0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательная — с показателями ФВД, свидетельствующие о значении вентиляционных нарушений в развитии эндотелиальной дисфункции (с VC —  $r = -0,31$ ,  $p < 0,01$ ; FVC —  $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ; FEV<sub>1</sub> —  $r = -0,52$ ,  $p < 0,02$ ). У больных с сочетанной патологией эта зависимость была более выражена. Так, в основной группе коэффициент корреляции между ЭТ-1 и VC составил  $r = -0,35$ , ( $p < 0,05$ ); FVC —  $r = -0,36$ , ( $p < 0,05$ ); FEV<sub>1</sub> —  $r = -0,58$ , ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения — с VC —  $r = -0,20$ , ( $p < 0,1$ ); FVC —  $r = -0,21$ , ( $p < 0,1$ ); FEV<sub>1</sub> —  $r = -0,23$ , ( $p < 0,1$ ). Это можно объяснить взаимоотношающимися факторами развития силикоза и АГ, связанными с вентиляционными нарушениями, гемодинамической нагрузкой, обусловленной повышением артериального давления и с развитием эндотелиальной дисфункции.

Полученные нами результаты свидетельствуют о взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и выраженностью заболеваний при сочетанном течении бронхолегочной патологии и АГ. Чем больше снижается FEV<sub>1</sub> и тяжелее про-

текает патология бронхолегочной системы, тем больше нарушается функция эндотелия. Вентиляционные нарушения, повышение АД и изменения гемодинамики взаимосвязаны между собой. В этом процессе принимают участие снижение бронхиальной проходимости и повышение давления в системе легочной артерии [8].

Известно, что фиброгенная кварцевая пыль, воздействуя на макрофаги, стимулирует выделение ими ФН, который, в свою очередь, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, участвует в механизме «дыхательного взрыва», способствуя усилению продукции фагоцитами АФК, затем усиливает пролиферацию фибробластов, вызывает агрегацию и формирование клеточно-пылевого очажка [9]. Вышеизложенное позволило предположить участие ФН в развитии силикоза.

В результате проведенного исследования было установлено повышение его уровня у больных силикозом — ( $506,98 \pm 111,48$ ) мг/л против ( $286,0 \pm 20,0$ ) мг/л в контроле,  $p < 0,05$ . С увеличением стажа работы в пылевых условиях увеличивалось число лиц с повышенной концентрацией ФН крови (от 37,5 до 54,6 %). Средние показатели в группе лиц со стажем работы более 15 лет превышали показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Среди обрубщиков определялось большее число лиц с повышенными уровнями ФН (75,0 %), чем среди формовщиков и др. (44,5 %). Более частое повышение концентрации ФН плазмы крови у обрубщиков мы связываем с развитием в этой группе более выраженной эндотелиальной дисфункции, усиливающей, в свою очередь, секрецию ФН [10]. Имеет значение тот факт, что среди обследованных нами обрубщиков у 83,3 % лиц определялась АГ, а среди формовщиков — у 66,2 % ( $p < 0,05$ ).



При изучении влияния длительности заболевания на содержание ФН установлено, что при увеличении длительности заболевания до 11–15 лет увеличивалось количество лиц с повышенным уровнем ФН в плазме крови. Влияние длительности заболевания на уровень ФН подтверждалось установленной положительной корреляционной связью между этими показателями ( $r=+0,41$ ,  $p<0,05$ ).

Установлено, что у лиц основной группы уровень ФН повышается существенно чаще (в 63,6 % случаев), чем в группе сравнения (31,6 %,  $p<0,02$ ). Среднее значение показателя в основной группе в 2 раза чаще превышало показатели ФН в группе сравнения.

Для оценки роли ФН в развитии клинических проявлений были изучены корреляционные связи между уровнями ФН и некоторыми клиническими показателями. Так, были установлены положительная взаимосвязь между ФН и выраженностью одышки ( $r=+0,46$ ,  $p<0,05$ ). Корреляционная связь между показателями ФН и вентиляционными нарушениями была отрицательной (VC —  $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ; FVC —  $r=-0,50$ ,  $p<0,02$ ; FEV<sub>1</sub> —  $r=-0,40$ ,  $p<0,05$ ). У пациентов основной группы положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФН и выраженностью одышки ( $r=+0,57$ ,  $p<0,05$ ), ФН и продолжительностью заболевания ( $r=+0,43$ ,  $p<0,05$ ) была более существенной, чем в группе сравнения (соответственно  $r=+0,36$ ,  $p<0,05$  и  $r=+0,38$ ,  $p<0,1$ ). Полученные результаты позволяют говорить о том, что ФН участвует в прогрессировании силикоза, особенно у больных силикозом в сочетании с АГ. Выявленные нами результаты совпадают с данными других авторов о том, что сама по себе АГ сопровождается повышением уровня плазменного ФН, который является одним из ранних мар-

керов поражения органов-мишеней при АГ [11].

Между ЭТ-1 и ФН выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ( $r=+0,56$ ,  $p<0,05$ ), особенно среди больных основной группы ( $r=+0,62$ ,  $p<0,05$ ), что свидетельствует об участии системы эндотелия и связанного с ним ФН в развитии заболеваний.

## Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция проявляется увеличением содержания в крови ЭТ-1. Более высокие уровни ЭТ-1 в периферической крови определяются у больных с сочетанной патологией.

2. Изменения ЭТ-1 и ФН сопровождаются вентиляционными нарушениями и как маркеры эндотелиальной дисфункции и воспалительных процессов могут быть связаны с гипоксией и метаболическими сдвигами.

3. Эндотелиальная дисфункция и активация воспалительных процессов при силикозе на фоне АГ — один из механизмов прогрессирования сочетанного течения заболевания.

Перспективным в дальнейшем станет изучение терапевтического воздействия на установленные сдвиги ЭТ-1 и ФН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю. М. Сіренко // Практична ангіологія. — 2005. — № 1. — С. 62–66.
2. Перцева Т. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т. А. Перцева, А. И. Фуштей // Вісник СумДУ. — 2006. — № 8. — С. 118–126.
3. Henno P. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1 / P. Henno, C. Maurey, C. Danel // Eur. Respir. J. — 2009. — № 6. — P. 1329–1337.
4. Методические рекомендации к применению классификации пневмо-

ниозов в Украине / Е. П. Краснокут [и др.]. — К., 2002. — 15 с.

5. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / модератор Є. П. Свіщенко — К. : ПП ВМБ, 2008. — 80 с.

6. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 160 с.

7. Hypoxia promotes human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation through induction of arginase / B. Chen, A. E. Calvert, H. Cui, L. D. Nelin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2009. — N 6. — P. 1151–1159.

8. Feihl F. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care / F. Feihl, A. F. Broccard // Intensive Care Med. — 2009. — N 2. — P. 198–205.

9. Васильева О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы / О. С. Васильева // Пульмонология. — 2007. — N 6. — С. 15–22.

10. Ulbrich C. Effects of basic fibroblast growth factor on endothelial cells under conditions of simulated microgravity / C. Ulbrich, K. Westphal, S. Baatout // J. Cell Biochem. — 2008. — N 4. — P. 1324–1341.

11. Сидорчук Л. П. Апоптоз — цитокінова сигнальна система і генетичний поліморфізм у хворих з артеріальною гіпертензією / Л. П. Сидорчук // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 66–74.





УДК 616.724-07-08-615.83

Є. Д. Бабов, А. В. Волковішський

## ВПЛИВ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ НА НИЖНІЙ ЩЕЛЕПІ НА СТАН СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СУГЛОБІВ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Однією з актуальних проблем сучасної стоматології є лікування хворих з деформаціями зубощелепної системи. Методи корекції таких аномалій, що використовуються у хірургічній практиці, не завжди дозволяють отримати необхідні функціональні та косметичні результати [1; 2]. Крім того, наявність деформацій щелеп, як правило, поєднується з порушеннями стану окремих зубів, оклюзійними порушеннями, функціональними та структурними змінами скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС). Складність анатомічної будови та кінетики СНЩС, залежність правильних внутрішньосуглобних взаємовідношень від характеру змикання зубних рядів, тонусу та функції жувальних м'язів створюють той фон, який обумовлює високу частоту патології СНЩС [1; 2]. Тому існує необхідність комплексного підходу до лікування таких пацієнтів, який, окрім хірургічного лікування аномалій форми та розміру нижньої щелепи, повинен включати також ортодонтичну корекцію деформацій у межах зубоальвеолярних дуг, лікування змін у ділянці СНЩС.

**Метою** даного дослідження було визначення характеру та ступеня впливу проведених оперативних втручань з реконструкції нижньої щелепи на стан СНЩС.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було проведено комплексне обстеження 24 хворих, що мали деформації нижньої щелепи, у віці від 17 до 24 років (у середньому 20 років), із них 13 (59 %) жінок і 11 (41 %) чоловіків. Крім загальноклінічного обстеження та обстеження щелепно-лицьової ділянки, хворим проводили рентгенографію СНЩС за Шулєром за умов відкритого та закритого рота, томографію СНЩС [3], знімали анатомічні відбитки, створювали діагностичні гіпсові моделі щелеп і фотографували хворих. Комплексне обстеження проводили до і після оперативного втручання.

До лікувального комплексу входила хірургічна корекція аномалій форми та розміру нижньої щелепи, фізіотерапевтичні та медикаментозні методи, а також ортодонтична корекція оклюзійних порушень.

### Результати дослідження та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих до операції у 6 (27 %) випадках виявлено один чи кілька симптомів дисфункції СНЩС: хворі скаржилися на клацання та хруст у ділянці одного із суглобів — 4 (18 %) випадки, наявність больового симптому — 3 (14 %) випадки.

При вивченні рентгенограм і томограм було визначено порушення місцезнаходження головки суглоба СНЩС у 9 (41 %) пацієнтів, у тому числі у 3 (14 %), що не мали клінічних ознак артриту СНЩС.

Проведене у передопераційному періоді ортодонтичне лікування полягало в усуненні деформації оклюзійної поверхні зубних дуг, виправленні положення верхніх і нижніх передніх зубів. У разі аномального положення окремих зубів, ретенції та браку місця для них удавались до видалення тих зубів, що функціонально були менш важливі. Застосовували знімні апарати з гвинтами, пружинами, вестибулярними дугами, накусочні пластинки та незнімні дугові апарати. У деяких хворих деформації посилювались, однак створювались умо-





ви для відновлення нормальних оклюзійних взаємовідношень після проведення хірургічного втручання.

Виконували двосторонню скісну ковзну остеотомію тіла нижньої щелепи з подальшим накладанням кісткових швів. У післяопераційному періоді використовували міжщелепну фіксацію протягом 2–4 тиж. Застосовували також ультрафонофорез із кремом «Терафлекс М» (15 сеансів по 10 хв 1 раз на день) на ділянку СНЩС [4; 5]. Крім того, застосовували аплікації крему «Терафлекс М» із втиранням (2–3 рази на день, 1 міс.). Після зняття міжщелепної фіксації призначали прийом всередину капсул «Терафлекс» (4 міс. по 1 капсулі двічі

на день протягом трьох перших тижнів, надалі по 1 капсулі 1 раз на день).

Як показав аналіз симптомів, характерних для СНЩС, у хворих через 3 міс. після проведеної реконструктивної операції на нижній щелепі та комплексного лікування потягання клінічних ознак артриту СНЩС не зареєстровано, відмічено деяке покращання: у 2 (9 %) випадках зникли больові відчуття у ділянці суглоба.

З цього випливає, що після проведення реконструктивних операцій на нижній щелепі та комплексного лікування, співвідношення елементів СНЩС залишається незмінним, а в деяких випадках набуває фізіологічних особливостей, що

дозволяє рекомендувати даний метод до широкого впровадження у хірургічній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Хватова В. А.* Диагностика и лечение нарушенной функциональной окклюзии / В. А. Хватова. – Н. Новгород : Изд-во РГМА, 1996. – С. 256–259.
2. *Петросов Ю. А.* Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / Ю. А. Петросов. – Краснодар : Советская Кубань, 1996. – С. 344.
3. *Рабухина Н. А.* Рентгенодиагностика в стоматологии / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. – М. : Стоматология, 1999. – С. 433–438.
4. *Компендиум 2004 – Лекарственные препараты* / под ред. В. М. Коваленко, О. П. Викторова. – К. : Морион, 2004. – 1664 с.
5. *Лекарственные препараты в России // ВИДАЛЬ : справочник.* – Изд. 11-е, перераб., испр., доп. – М., 2005. – 1536 с.

УДК 618.11-006.443.03

А. И. Грачев, А. И. Даниленко

## ГРАНУЛЕЗОТЕКАКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет

Гранулезоклеточные и текаклеточные опухоли яичников встречаются редко и в любом возрасте, но наиболее часто — 40–60 лет [1].

Частота гранулезоклеточных опухолей (ГКО), по данным разных авторов, составляет до 3 % всех опухолей яичников, частота текаклеточных опухолей (ТКО) — до 2,5 %. Опухоли склонны к злокачественному течению [2]. Смешанные опухоли этого типа (комбинация ГКО и ТКО) встречаются очень редко и составляют до 0,4 % всех опухолей яичников [3].

Гистологически в этих опухолях имеется сочетание, в разных количествах, элементов ГКО и текомы. Группы клеток гранулезы формируют островки причудливой формы или трабекулы неравномерной

толщины, находящиеся в окружающей их тека-ткани. В некоторых опухолях этого типа гранулезо- и текаклетки перемешаны между собой. Могут быть варианты чередования мелких гнезд гранулезных клеток с тека-тканью. Встречаются узкие тяжи, состоящие из нескольких родов гранулезных клеток, вкрапленных в массу тека-ткани, или определяется пограничная зона между двумя компонентами опухоли.

Гранулезоклеточная опухоль принадлежит к эстрагенпродуцирующим образованиям, следствием чего является высокий уровень эстрогенов в крови, моче, кале больных и в самих опухолях. Отмечаются нарушения менструального цикла, маточные кровотечения в периоде постменопаузы и у детей. Высокий уровень эстро-

генов в организме может приводить к патологическому «омоложению» в периоде постменопаузы, преждевременному половому созреванию детей, задержке овуляции у женщин, результатом чего является бесплодие. У больных с этими опухолями бывают асцит, гидроторакс, исчезающие после удаления опухоли. Очень редко возникает андрогенный эффект. Отмечаются изменения в матке: в эндометрии — гиперпластические процессы в виде железистой, железистокистозной гиперплазии, очагового аденоматоза, полипов. В ряде наблюдений отмечается сочетание ГТО с аденокарциномой эндометрия, миомой тела матки, беременностью.

В нашем наблюдении больная О., 52 лет, поступила в КУ ГКБ № 1 с жалобами на кро-



вотечение из половых путей в течение месяца. Месячные с 13 лет, через 28 дней, по 5–6 дней. При осмотре наружные половые органы без особенностей, влагалище складчатое. Шейка матки цилиндрическая, наружный зев щелевидный. Тело матки увеличено до 8–10 нед. беременности, подвижное, безболезненное. Слева от матки определяется тугоэластическое образование размером до 6 см, связанное с маткой, чувствительное при пальпации, справа придатки матки не определяются. Амбула прямой кишки свободная, слизистая оболочка гладкая.

Диагноз: фибромиома матки, маточное кровотечение, геморрагический синдром, киста левого яичника. Проведено фракционное лечебно-диагностическое выскабливание. Соскоб полости матки обильный, полипозно-мозговидного характера. Гистологическое исследование соскоба — кусочки эндометрия: железисто-кистозная гиперплазия, покоящаяся форма, отрывки железистой ткани полипозного вида (без ножки). Через 7 дней после поступления в больницу больная прооперирована. Выполнена экстирпация матки с придатками, резекция участка сальника. Во время операции проведено ускоренное исследование кусочка ткани из стенки обнаруженного кистовидно-

го образования левого яичника. Гистологическое заключение — замороженные препараты: малодифференцированная пограничная опухоль. Окончательный ответ в постоянных препаратах. Постоянные препараты: левый яичник — гранулезотеклеточная опухоль; левая маточная труба — склероз стенок; матка — лейомиома с отеком стромы; эндометрий — железисто-кистозная гиперплазия, покоящаяся форма; шейка матки — железистая эрозия с наботковыми кистами в основе ткани; правый яичник — с фиброзными тяжами; правая маточная труба — склероз стенок; сальник — очаговый склероз ткани.

Описание макропрепарата: матка 12×10×6 см, шейка с наботковыми кистами, ткань тела матки уплотнена, на разрезе серо-розовая с интрамуральным серо-белесоватым узлом 3,5×3 см. Слизистая оболочка полости матки и цервикального канала гладкая, серо-розовая. Правый яичник 1,5×1,0×0,5 см, уплотнен, ткань на разрезе серо-розовая однородная. Левый яичник в виде кисты 7×6×4,5 см, стенки пленчатые, серо-белесоватые. На внутренней поверхности рыхлые желтоватые разрастания сосочково-солидного вида, заполняющие всю полость кисты, маточные трубы по 7×3,5 см, стенки мягкие, серозная и сли-

зистая оболочки серо-синюшные, просвет спавшийся.

Анализ крови больной: эр. — 3,2, Нb — 105, гематокрит — 0,30, лейкоц. — 13,8, СОЭ — 10 мм/ч, э — 1, п — 15, с — 67, л — 10, м — 7. Глюкоза крови — 5,8 ммоль/л, мочевины крови — 5,5 мкмоль/л.

Анализ мочи: удельный вес — 1014, белок — 0,066, эр. — 14–20, лейкоц. — 8–12 в поле зрения.

ЭКГ: синусовая тахикардия, умеренные дисметаболические изменения миокарда. После 14 дней пребывания в больнице больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Гранулезотеклеточные опухоли склонны к рецидивам и метастазам, т. е. к злокачественному течению. При этом гистологически они могут и не иметь признаков злокачественной опухоли, метастазы могут возникать через 5–30 лет и более после удаления опухоли [3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников / М. Ф. Глазунов. — М. : Медицина, 1954. — 322 с.
2. Краевский Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Н. А. Краевский. — М. : Медицина, 1982. — 512 с.
3. Селезнева Н. Д. Доброкачественные опухоли яичников / Н. Д. Селезнева, Б. И. Железнев. — М. : Медицина, 1982. — 286 с.





УДК 615.327.036.8:613.3(477.53)

А. В. Мокієнко, О. М. Нікіпелова, Л. Б. Солодова, О. А. Ціома,  
Х. О. Коєва, М. В. Шевченко, А. В. Латаєва

## ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РОПИ ШАБОЛАТСЬКОГО (БУДАКСЬКОГО) ЛИМАНУ

Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації  
та курортології МОЗ України, Одеса

### Вступ

Шаболатський (Будакський) лиман — це водоймище у північно-західній частині Чорного моря з унікальним поєднанням кліматичних, грязьових і бальнеологічних ресурсів територіально-акваторіального комплексу лиману з мало освоєним узбережжям.

Комплекс джерел живлення лиману (грунтові води, прісноводний Дністровський лиман, морська вода) зумовлює хімічний склад ропи лиману, який помітно відрізняється від складу чорноморської води в прилеглій акваторії.

Головним рекреаційним ресурсом лиману є пелоїди (мулові сульфідні грязі), запаси яких оцінюються у 4,2 млн м<sup>3</sup>. Найбільша потужність грязьового шару спостерігається поблизу смт Сергіївка в Акембетській затоці. З метою лікування й оздоровлення пелоїди використовуються в комплексі з лиманною ропою, яка у різних частинах лиману має децю різний хімічний склад [1–3].

Для оцінки сучасного стану ропи як рекреаційного ресурсу Шаболатського (Будакського) лиману проведено комплексні фізико-хімічні дослідження.

**Мета** роботи — еколого-гігієнічна оцінка ропи Шаболатського (Будакського) лиману за результатами фізико-хімічних досліджень.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єкт досліджень — ропи Шаболатського (Будакського) лиману.

Комплекс фізико-хімічних досліджень ропи лиману включав:

а) експедиційні виїзди на лиман (червень – вересень, щомісяця);

б) відбір проб ропи у 3 точках (точка № 1 — Шаболатський лиман; точки №№ 2, 3 — Будакський лиман), загалом 12 проб;

в) стаціонарні фізико-хімічні дослідження основного макро складу ропи (гідрокарбонат-, карбонат-іони, хлориди, сульфати, кальцій, магній, натрій + калій), санітарно-хімічних показників (нітрат-, нітрит-іони, іони амонію), вмісту компонентів, що нормуються (фтор, арсен, свинець, цинк, селен, уран, кадмій, мідь, ртуть, стронцій, феноли), вмісту біологічно активних компонентів і сполук (йод, бром, кремній, органічний вуглець);

г) санітарно-хімічні дослідження ропи (визначення вмісту фенолів, пестицидів, нафтопродуктів, поверхнево-активних речовин).

Відбір проб для подальшого вивчення в стаціонарній фізико-хімічній лабораторії здійснювався у відповідності з методичними рекомендаціями [4]. Фізико-хімічні дослідження проводились за методиками [5–18] відповідно до галузі акредитації [19].

### Результати дослідження та їх обговорення

#### 1. Фізико-хімічні дослідження

У процесі фізико-хімічних досліджень визначали органолептичні показники, макрокомпонентний склад, вміст специфічних біологічно активних компонентів та сполук, компонентів, що нормуються.

За органолептичними показниками ропи лиману без запаху, прозора, безбарвна, гірко-солонна. Значення рН у межах 7,5–8,0.

За своїм складом і мінералізацією ропи є хлоридною натрієвою високої мінералізації. Загальна мінералізація ропи Шаболатського лиману (точ-





ка 1) знаходиться в межах 10,37–14,41 г/дм<sup>3</sup>, Будацького лиману (точка 2) — 10,71–15,81 г/дм<sup>3</sup>, Будацького лиману (точка 3) — 11,02–14,85 г/дм<sup>3</sup>.

За даними моніторингу макрокомпонентного складу ропи слід відзначити загальну закономірність зниження загальної мінералізації ропи лиману в липні-серпні (10,37–11,53 мг/дм<sup>3</sup>) порівняно з червнем та вереснем (14,24–15,81 мг/дм<sup>3</sup>) (рис. 1–3). Відповідно у ці ж терміни відзначався помітно нижчий вміст хлорид-іонів та іонів натрію як основних, що формують макросклад ропи, а також дещо менш виражене зменшення концентрації іонів магнію, сульфат-іонів, іонів кальцію, гідрокарбонат-іонів.

У ропі лиману виявлені специфічні біологічно активні компоненти та сполуки — йод, бром, ортоборну та метакремнієву кислоти, залізо, які перебувають у межах бальнеологічних норм. Для ропи лиману характерною є присутність значущих концентрацій броду (7,84–16,64 мг/дм<sup>3</sup>, при бальнеологічній нормі 25,0 мг/дм<sup>3</sup>).

## 2. Санітарно-хімічні дослідження

Використання ропи лиману як бальнеологічного засобу при зовнішньому застосуванні можливе лише при відповідності її характеристик чинним гігієнічним вимогам і нормативам якості. Сьогодні в Україні вимоги до лікувальних мінеральних вод викладено в ГСТУ 42.10-02-96 [20]. Разом із тим, дія цього стандарту поширюється на природні підземні мінеральні води при їх внутрішньому та зовнішньому застосуванні. Аналогічного документа на лікувальні води поверхневих водоем на сьогодні не розроблено. Гігієнічні вимоги і нормативи якості поверхневих вод регламентуються СанПіН 4630-88 [21]. Враховуючи ці факти, для оцінки стану ропи лиману було використано вищенаведені нормативні документи.

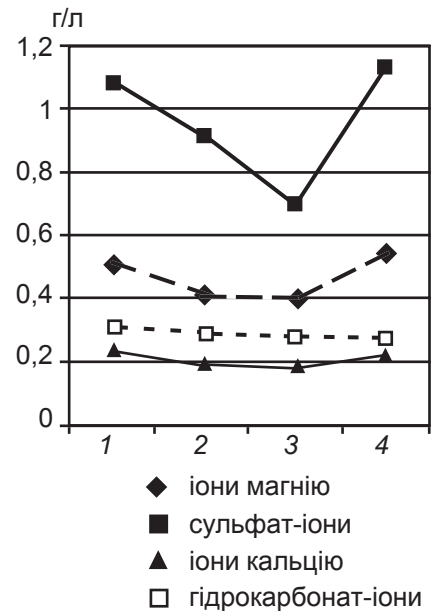
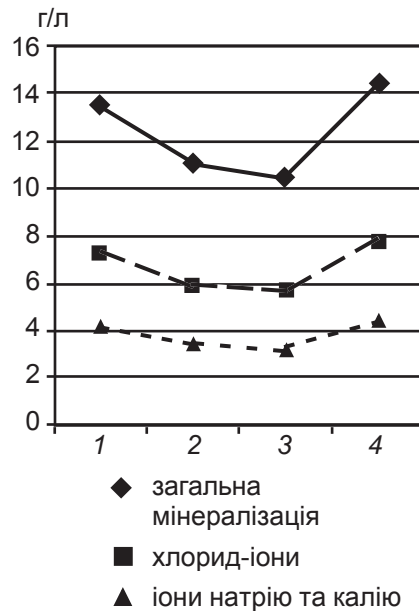


Рис. 1. Динаміка складу загальної мінералізації та основних макрокомпонентів ропи Шаболатського (Будацького) лиману (точка 1). На рис. 1–3: 1 — червень; 2 — липень; 3 — серпень; 4 — вересень

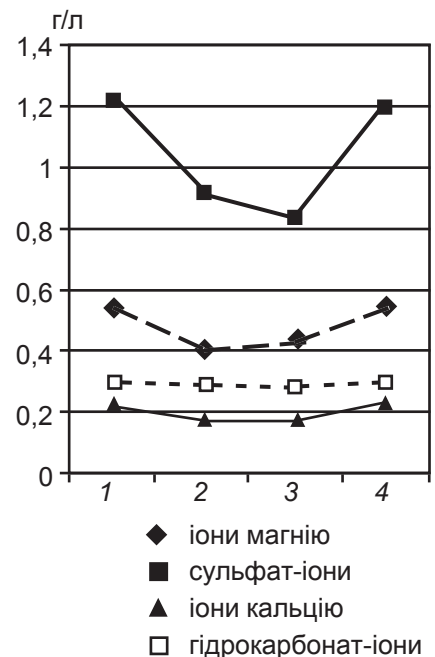
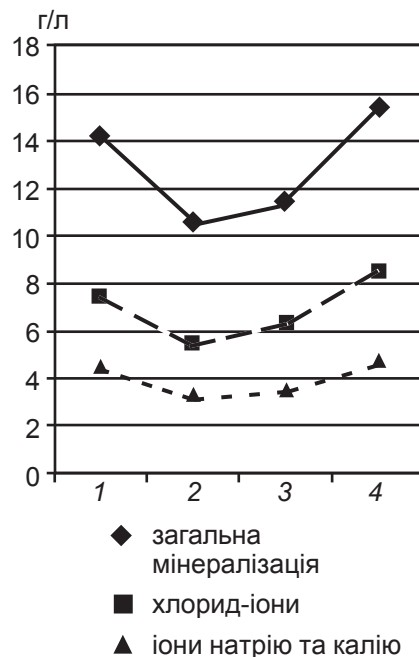


Рис. 2. Динаміка складу загальної мінералізації та основних макрокомпонентів ропи Шаболатського (Будацького) лиману (точка 2)

За результатами досліджень компоненти та сполуки, які нормуються, містяться у концентраціях, що не досягають гранично допустимих, або їхній вміст нижчий за чутливість методик визначення. Це стосується таких показників: нітрат-, нітрит-іони, іони амонію; метали: стронцій, хром, цинк, свинець, мідь, ванадій, кадмій, ртуть; ар-

сен, селен; фтор; уран, радій; феноли.

Виконано щомісячний моніторинг хлороорганічних пестицидів (ліндан, гептахлор, ДДЕ, ДДД, ДДТ) як хлорпохідних багатоядерних вуглеводнів (ДДТ), циклопарафінів (гексахлорциклогексан), сполук дієнового ряду (гептахлор), аліфатичних карбонових кислот (пропанід) тощо.



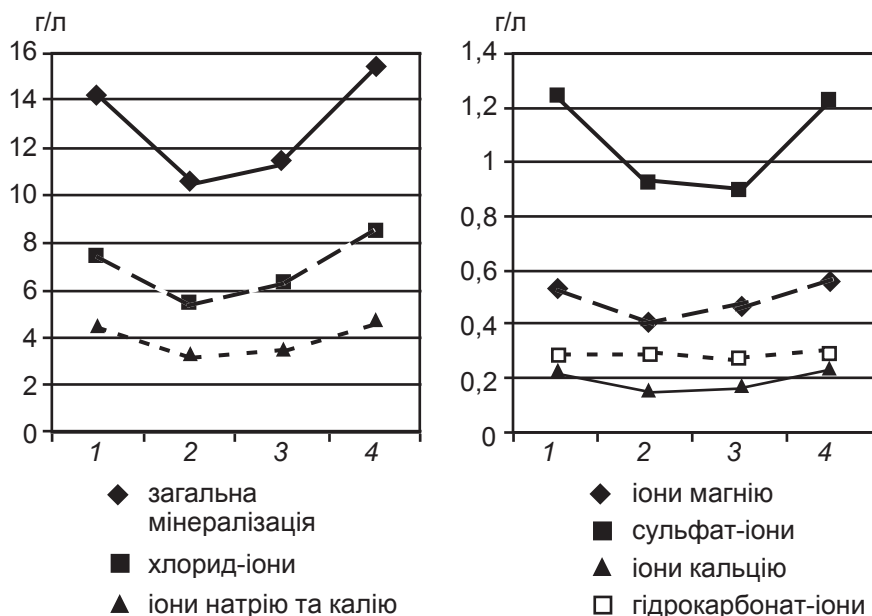


Рис. 3. Динаміка складу загальної мінералізації та основних макрокомпонентів ропи Шаболатського (Будакського) лиману (точка 3)

Важливою особливістю більшої хлорорганічних сполук є стійкість до дії різних факторів навколишнього середовища (температура, сонячна радіація, волога тощо) і збільшення концентрації їх у наступних ланках біологічного ланцюга (наприклад, вміст ДДТ у гідробіонтах може перевищувати вміст його у воді на один-два порядки).

Основним джерелом надходження пестицидів у водні об'єкти є поверхневий стік талих, дощових і ґрунтових вод із сільськогосподарських земель, колекторно-дренажні води, які скидаються з територій, що зрошуються. Пестициди також можуть потрапляти до водних об'єктів під час їх обробки для позбавлення небажаних гідробіонтів, зі стічними водами промислових підприємств, що виробляють отрутохімікати, при обробці полів пестицидами за допомогою авіації, при недбалому зберіганні. Незважаючи на значну кількість потрапляння пестицидів у водне середовище та їх стійкість, вміст їх у природних водах відносно малий через швидку кумуляцію пестицидів гідробіонтами та відкладення в мулах. Коефіці-

єнти кумуляції становлять від 3–10 до 1000–500 000 разів.

У досліджених пробах ропи лиману вміст пестицидів значно нижчий за гранично допустимі концентрації (ГДК), які регламентуються [21], і знаходиться на межі виявлення методики (мг/дм<sup>3</sup>): ліндан < 0,00016; гептахлор < 0,00023; ДДЕ < 0,00049; ДДД < 0,00069; ДДТ < 0,00107. Необхідним є проведення моніторингу цих об'єктів протягом більш тривалого часу та доопрацювання методики з метою зниження межі визначення.

Вміст нафтопродуктів у воді лиману протягом моніторингу з червня по вересень 2010 р. коливається в значних межах. Так, у пробах, відібраних у червні та вересні, вміст нафтопродуктів становить < 0,005 мг/дм<sup>3</sup> (лише у точці 3 у вересні визначено 0,04 мг/дм<sup>3</sup>). Разом із тим у пробах, відібраних у липні-серпні, вміст нафтопродуктів становить від 0,05 мг/дм<sup>3</sup> (точка 3) до 0,10–0,16 мг/дм<sup>3</sup> (точка 2) та найбільш високих значень — 0,12–0,22 мг/дм<sup>3</sup> (точка 3). Ці значення не перевищують ГДК (0,3 мг/дм<sup>3</sup>), проте свідчать про наявність джерела періодичного забруднення.

Поверхнево-активні речовини у воді лиману містяться в концентраціях, нижчих за чутливість методики визначення, вміст їх потребує подальшого моніторингу протягом більш тривалого часу.

Оцінка та класифікація води базується на системі контрольних показників, з якими порівнюється якість води, що досліджується. Проте практично неможливо створити контрольну базу для усіх параметрів якості води. Тому найчастіше оцінки та класифікація якості води базуються на окремих критеріях, що є показниками найвідчутливіших процесів забруднення води.

Однією з найбільш поширених методик комплексної оцінки є визначення оцінки якості за індексом забрудненості води (ІЗВ) [22]. Розрахунок ІЗВ проводиться за обмеженою кількістю інгредієнтів. Визначається середнє арифметичне значення результатів хімічних аналізів за кожним із показників і порівнюється з їх ГДК.

Індекс забрудненості води розраховується за рівнянням:

$$ІЗВ = \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n \frac{C_s}{ГДК_i}$$

де  $n$  — кількість вимірних показників якості води;  $C_s$  — середня концентрація одного із показників якості води;  $ГДК_i$  — гранично допустима концентрація кожного з показників якості води.

За величинами розрахованих ІЗВ виконується оцінка якості води (табл. 1).

Для ропи Шаболатського (Будакського) лиману при розрахунку за вмістом нітрат-, нітрит-іонів, іонів амонію; металів (стронцій, хром, цинк, свинець, мідь, ванадій, кадмій, ртуть); пестицидів і нафтопродуктів ІЗВ до 0,37, що дозволяє характеризувати воду лиману як чисту.



Таблиця 1  
Класи якості води

Характеристика води	ІЗВ
Дуже чиста	< 0,3
Чиста	0,3–1
Помірно забруднена	1–2,5
Забруднена	2,5–4
Брудна	4–6
Дуже брудна	6–10
Надзвичайно брудна	> 10

## Висновки

1. Незважаючи на те, що за ІЗВ ропу лиману можна характеризувати як чисту, слід враховувати, що даних моніторингу стану лиману протягом чотирьох місяців (з червня по вересень 2010 р.) недостатньо для комплексної та об'єктивної оцінки його еколого-гігієнічного стану, тому дослідження у цьому напрямку потребують продовження.

2. Деяке зниження загальної мінералізації та підвищення вмісту нафтопродуктів у липні-серпні (пік антропогенного навантаження) порівняно з червнем та вереснем свідчить про ймовірне скидання побутових і промислових стічних вод у зв'язку з відсутністю каналізування баз відпочинку та наявністю на березі лиману бітумно-асфальтного підприємства.

3. Слід вважати за необхідне проведення якомога більш розширеного еколого-гігієнічного моніторингу стану Шаболатського (Будакського) лиману за кількісною, якісною, інформаційно-аналітичною та організаційно-методичною складовими з розробкою «еколого-гігієнічного паспорта» лиману та рекомендацій щодо мінімізації ризику його забруднення. Це дозволить сформулювати остаточний Перелік пріоритетних показників безпечності ропи та пелоїдів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воля Е. Г. Изменение некоторых составляющих биотической компоненты Шаболатского лимана, происшедшие в результате экологической катастрофы 1992 года / Е. Г. Воля, А. И. Дручин // Сохранение биоразнообразия бассейна Днестра

: тез. междунар. конф. – Кишинев, 1999. – С. 45–47.

2. Воля Е. Г. Влияние некоторых антропогенных факторов на экосистему Шаболатского лимана / Е. Г. Воля // Экологические проблемы городов, рекреационных зон и природоохранных территорий : тез. докл. 3-й междунар. науч.-практ. конф. – Одесса, 2000. – С. 52–56.

3. Воля Е. Г. Современное состояние экосистемы Шаболатского лимана в связи с его рекреационной функцией / Е. Г. Воля, С. Г. Бушуев, В. Е. Рыжко // Устойчивое развитие экологического туризма на Черноморском побережье : сб. материалов симп. – Одесса : ОЦЭНТИ, 2002. – С. 28–31.

4. *Методичні рекомендації* по відбору, консервуванню, транспортуванню та зберіганню проб мінеральних вод / К. Д. Бабов [та ін.]. – Одеса, 1996. – 29 с.

5. *Доклінічні дослідження* специфічної активності та нешкідливості мінеральних вод : метод. рекомендації / К. Д. Бабов [та ін.]. – К. : Авіценна, 2000. – 40 с.

6. Нікіпелова О. М. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі. Ч. 1. Фізико-хімічні дослідження / О. М. Нікіпелова, Т. Г. Філіпенко, Л. Б. Солодова ; МОЗ України, УкрНДІМРтаК. – О. : Спеціалізоване вид-во «ЮНЕСКО-СОЦІО», 2002. – 96 с.

7. *Воды минеральные питьевые лечебные, лечебно-столовые*. Правила приемки и методы отбора проб: ГОСТ 23268.0-91. – [Чинний від 1992-07-01]. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 1999. – 4 с. – (Міждержавний стандарт).

8. *Воды минеральные питьевые лечебные, лечебно-столовые и природные столовые*. Методы определения органолептических показателей и объема воды в бутылках: ГОСТ 23268.1-91. – [Чинний від 1992-07-01]. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 1999. – 4 с. – (Міждержавний стандарт).

9. *Воды минеральные питьевые лечебные, лечебно-столовые*. Методы анализа: ГОСТ 23268.2-78 – ГОСТ 23268.18-78. – [Чинні від 1980-01-01]. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 1978. – 94 с. – (Міждержавні стандарти).

10. *Установки дистилляционные опреснительные стационарные*. Методы химического анализа соленых вод. Методы определения железа: ГОСТ 26449.1.16-85. – [Чинний від 1987-01-01]. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 1985. – С. 41–46. – (Міждержавний стандарт).

11. *Методические указания*. Атомно-абсорбционное определение металлов (Al, Ag, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, V, Zn) в поверхностных водах суши с прямой электротермической атомизацией проб : РД 52.24.377-95. – [Чинний від

1995-04-17]. – М. : Гидрохимический институт, 1995. – 30 с. – (Керівний документ).

12. *Методика* выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди в природных и очищенных сточных водах методом инверсионной вольтамперометрии: МВВ 081/12-4631-00. – [Чинна від 1998-01-12]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1998. – 12 с. – (Методика виконання вимірювань).

13. *Методика* выполнения измерений содержания цинка в природной, питьевой и очищенной сточной воде методом инверсионной вольтамперометрии: МВВ 081/12-0139-04. – [Чинна від 1998-01-12]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1999. – 24 с. – (Методика виконання вимірювань).

14. *Методика* выполнения измерения концентрации фенолов общих и летучих в пробах питьевых, природных и сточных вод на анализаторе жидкости «Флюорат-02»: МВВ 104-12-98. – [Чинна від 1998-01-13]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1997. – 13 с. – (Методика виконання вимірювань).

15. *Методика* выполнения измерения концентрации урана в пробах воды на анализаторе жидкости «Флюорат-02»: МВВ 96-12-98. – [Чинна від 1998-01-12]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1998. – 13 с. – (Методика виконання вимірювань).

16. *Методика* выполнения измерения массовой концентрации мышьяка в пробах питьевых, природных и сточных вод на анализаторе жидкости «Флюорат-02»: МВВ 91-12-98. – [Чинна від 1998-01-12]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1998. – 17 с. – (Методика виконання вимірювань).

17. *Якість* води. Визначання вмісту окремих хлорорганічних інсектицидів, поліхлорованих біфенілів та хлорбензолів. Метод газової хроматографії після екстрагування рідина-рідина. ДСТУ ISO 6468-2002. – [Чинний від 2003-10-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2004. – 26 с.

18. *Методика* выполнения измерения массовой концентрации нефтепродуктов в пробах питьевых, природных и сточных вод на анализаторе жидкости «Флюорат-02»: МВВ 99-12-98. – [Чинна від 1998-01-12]. – СПб. : НВФ «ЛЮМЭКС», 1998. – 12 с. – (Методика виконання вимірювань).

19. *Атестат* акредитації Національного агентства з акредитації України на відповідність до вимог ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 № 2Н386 від 04.08.2009 р.

20. *Води* мінеральні лікувальні. Технічні умови: ГСТУ 42.10-02-96. – [Чинний від 1996-06-24]. – К. : Міністерство охорони здоров'я, 1996. – 30 с. – (Галузевий стандарт).

21. *СанПиН 4630-88* Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. Утв. МЗ СССР 04.07.1988 № 4630-88.

22. *Сніжко С. І.* Оцінка та прогнозування якості природних вод / С. І. Сніжко. – К., 2001. – 264 с.







УДК 614.2:616-083.98

В. Ц. Черномаз, В. С. Бірюков

## ПРО МОЖЛИВОСТІ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ПРИЙНЯТТЯ УПРАВЛІНСЬКИХ РІШЕНЬ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Одеський національний медичний університет

Процесний підхід з його детальним описом усіх послідовних взаємодій між елементами системи дозволяє моделювати управлінську діяльність. Більшість аналогових моделей в управлінні взято з кібернетичних систем. Вони досить об'єктивно відображають досліджуваний об'єкт. Ці процеси в кібернетиці добре вивчені й описані за допомогою математичного апарату. Незважаючи на абстрактність математичної мови, його універсальність дозволяє створювати віртуальні моделі як статичних, так і динамічних явищ.

Застосовувані методи є досить різноманітними [1].

Теорія статистичних рішень випадкових процесів спрямована на вироблення правил поведінки в умовах невизначеності, тобто при відсутності повної інформації про всі чинники, що впливають на прийняте рішення.

Для проблем, пов'язаних переважно з організацією обслуговування та надання послуг, застосовується теорія масового обслуговування. Враховується нерівномірність надходження вимог на обслуговування, розробляються математичні методи, що дозволяють відшукати основні характеристики цих процесів для кількості та режиму роботи обслуговуючих систем, оцінки якості діяльності відповідної системи, застосу-

вання нормативів якості обслуговування, наприклад, для аналізу маршрутів пацієнта, продажів або витрати медикаментів та ін.

Теорія ігор побудована на формуванні потрібної дії досліджуваної ланки системи (певна фізична особа), що зумовлено головним чином можливими альтернативами дій партнерів. При виникненні віртуальної конфліктної ситуації виробляється стратегія дій — встановлений попередньо критерій вибору й оцінки у грі з партнером при відомій невизначеності результату.

Застосування правил мінімізації максимального збитку (теорія міні-макс) дозволяє на матриці відображати також оцінки, що відповідають кожному кінцевому стану. На думку дослідників, правила мінімакських (обережних) рішень інтуїтивно застосовуються більшістю керівників.

Послідовна розробка проблем, пов'язаних із застосуванням математичних методів, призводить до більшого використання різних моделей рішень. Так, на основі принципів теорії ймовірності розроблено метод Монте-Карло, суть якого полягає в тому, що на вході системи, що вивчається, надходять цифрові дані, що відображають кількість, тимчасові елементи, відхилення і т. д. Варіюючи ці дані та реєс-

труючи відповідні кожному введенню вихідні дані, можна встановити характер відповідних дій, функціональну поведінку.

Різновидом моделювання управлінських рішень є метод мережевого планування й управління.

У нашій роботі проведено пошук комп'ютерного варіанта оптимального управлінського рішення, здійснений за допомогою доктора наук з державного управління, професора НАДУ В. П. Троня. Цей пошук проводився шляхом цілеспрямованого впливу на зміни ситуації, що склалася у первинній медико-санітарній допомозі (ПМСД), таким чином, щоб вони сприяли досягненню свого оптимального (тобто передбаченого) стану, найбільш урівноваженого щодо середовища, який відповідає кращому пристосуванню його до умов, що змінюються.

Враховуючи, що програмне забезпечення комп'ютерної системи «Салют-2» при пошуку оптимального рішення щодо моделювання варіантів, наприклад перспектив приватної медичної допомоги населенню (ПМДН), використовує універсальну структуру ситуацій, яка не обмежує можливу їх кількість, то остання і була задіяна в даному дослідженні.

Підготовка математичного інтерфейсу процесу управління включала кілька етапів:



1. Визначення кола розв'язуваних проблем з чітким формулюванням мети цього рішення.

2. Аналіз і диференціювання елементів і станів системи на постійні та змінні величини.

3. Формалізація завдання, опис якості досліджуваних явищ через їх кількісні характеристики, створення моделі системи.

4. Оптимізація моделі за рахунок побудови її цільової функції. Для цього визначаються критерії оптимальності й обмеження. Для досліджуваної ситуації (наприклад, вакцинація населення) цільова функція конструюється так, щоб найкращій ситуації відповідало найбільше (критерій — охоплення населення вакцинацією, де завдання полягає в максимізації явища) або найменше (критерій — кількість ускладнень від вакцинації, завдання — мінімізація явища) значення цієї функції.

Найскладнішим моментом у побудові критерію оптимальності є пошук чинників, які реально сприяють ефективності рішень. Критерій обмеження моделі виражається через математичний запис тих умов, які необхідні для вибору рішення.

Авторська схема універсальної структури управлінських ситуацій [2–4] подана на рис. 1.

З метою перевірки логічного підходу стосовно доцільності проведення реструктуризаційних перетворень у первинній системі медичної допомоги населенню (СМДН) проведено математичне обґрунтування з пошуком оптимального рішення за програмою «Салют-2», в основу якої покладені критерії невизначеності:

1. Критерій Лапласа (недостатньої інформації) —  $K_L$ .

2. Критерій Вальда (максимінний) —  $K_W$ .

3. Критерій Севіджа (ризик) —  $K_S$ .

4. Критерій Байєса (максимум середнього виграшу) —  $K_B$ .

5. Критерій Байєса — Севіджа (мінімум середнього ризику) —  $K_{BS}$ .

6. Критерій виграшу за Гурвіцом (оптимізму-песимізму) —  $K_H$ .

7. Критерій ризику за Гурвіцом —  $K_{HS}$ .

8. Критерій компромісу за Гурвіцом —  $K_{com}$ .

9. Критерій компромісу з ризику —  $K_{comS}$ .

10. Ходжеса-Лемана —  $K_{HL}$ .

11. Розширений критерій —  $K_{ext}^{MM}$ .

12. Критерій Гермесера —  $K_G$ .

13. Критерій добутку —  $K_P$ .

14. Критерій крайнього оптимізму —  $K_{opt}$ .

15. Критерій боягуза —  $K_B$ .

16. Критерій обережності з ризику —  $K_{OCTS}$ .

Перед початком роботи з системою «Салют-2» була складена методом колективної дискусії таблиця-матриця (за схемою універсальної структури

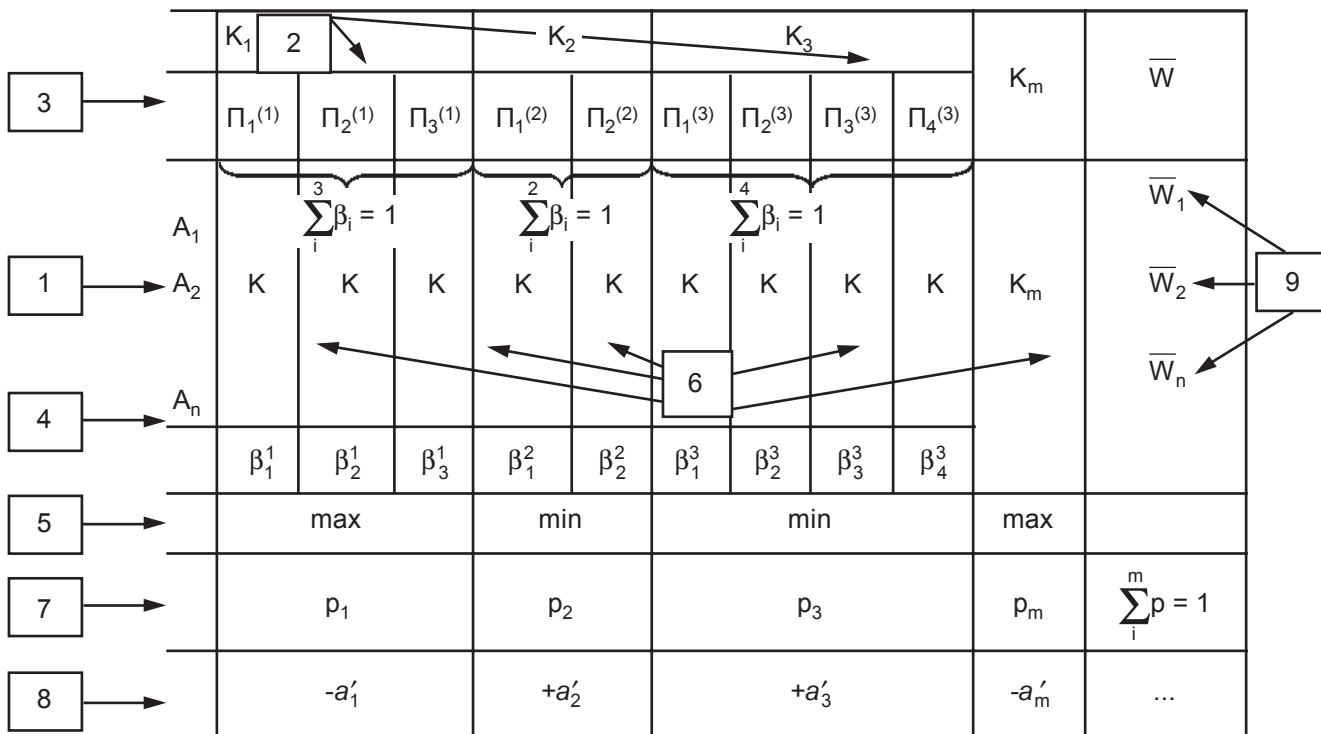


Рис. 1. Схема універсальної структури управлінських ситуацій:  $A_i$  — альтернатива (назва);  $K_j$  — критерії (назва);  $\Pi_j$  — стан природи (назва);  $\rho_j$  — імовірність стану природи; (+)(-) — напрямок оптимального критерію;  $K_{ij}$  — значення критерію;  $\beta_i$  — коефіцієнт переваги критерію (вага критерію);  $a'_j$  — прискорення зміни критерію для визначення еластичності рішення;  $W_i$  — узагальнений вектор переваги альтернативи.



**Таблиця-матриця вибору варіанта моделі системи медичної допомоги міському населенню за їх обліковими ознаками-критеріями**

Типи моделі	Критерії								
	Доступність	Якість	Кадри	Фінансування	Технологія	Стандарт	Оплата праці	Вибір лікаря	Фондоутримання
ПМСД	4	1	1	1	1	1	1	1	1
КСМД	2	3	4	4	4	5	3	4	4
ПМДС	5	4	3	5	3	4	5	5	5
ПМДН	1	5	5	3	5	3	4	2	3
ЗСМД	3	2	2	2	2	2	2	3	2
Напрямок оптимізації «+» або «-»	+	+		+	+	+	+	+	+

*Примітка.* ПМСД — первинна медико-санітарна допомога; КСМД — комерційна система медичної допомоги населенню; ПМДС — первинна медична допомога сімейна; ПМДН — приватна медична допомога населенню; ЗСМД — змішана система медичної допомоги.

Таблиця 2

**Таблиця-матриця вибору варіантів моделі системи медичної допомоги міському населенню за зваженим, мінімаксним, сумарним критеріями та парною важливістю критеріїв**

Варіант моделі СМДН	Вибір варіанта			
	За зваженим критерієм	За мінімаксним критерієм	За сумою критеріїв	За парною важливістю критеріїв
ПМДС	3,5677	3,0	3,6667	3,5677
ПМДН	3,5542	4,0	3,4444	3,5542
КСМД	3,2221	4,0	3,2222	3,2221
ЗСМД	2,6612	4,0	2,6667	2,6612
ПМСД	1,9947	4,0	2,0000	1,9947

ситуації), яка включала п'ять найбільш імовірних варіантів моделі системи медичної допомоги населенню міста і їх ознак-критеріїв (табл. 1).

Як впливає з табл. 1, для прогностичного моделювання варіанта медичної допомоги була використана матриця, до складу якої введені за методом експертної оцінки п'ять можливих варіантів СМДН та дев'ять ознак-критеріїв, що їх характеризували. Подальший аналіз проводився з використанням методу зваженого критерію за шкалою ваги та його прискорення (табл. 2).

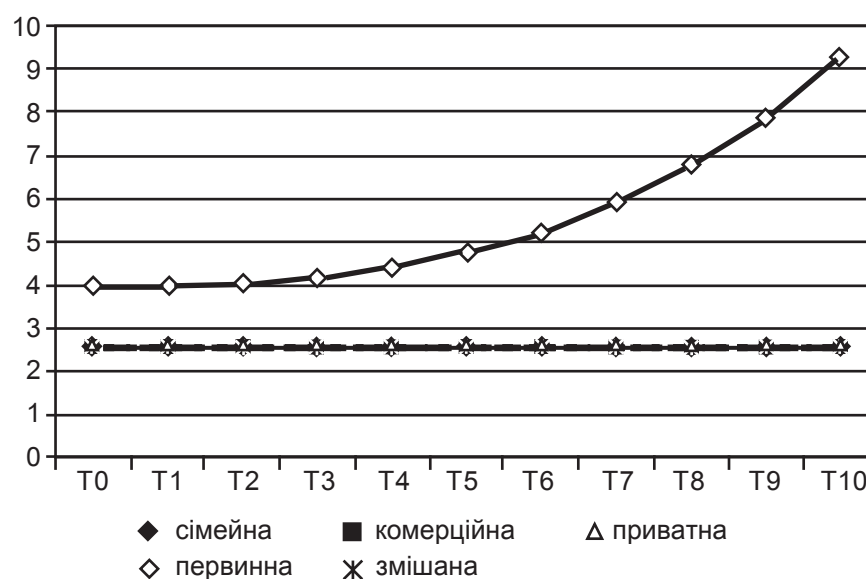
Матеріали табл. 2 свідчать, що кожний із варіантів СМДН був оцінений шкалою ваги за зваженим, мінімаксним, сумарним критеріями та парною важливістю критеріїв (від 1,9947 до 4,0000).

Результати математичних розрахунків доводять, що за дослідженими ознаками-критеріями оптимальним рішенням є варіант організації «ПМДС», тобто первинної медичної допомоги за взірцем сімейної медицини, числові значення якого за зваженим і сумарним критеріями та парною важливістю критеріїв найнижчі та дорівнювали відповідно 3,5677, 3,6667 та 3,5677.

Найменший ранговий рівень припадає на модель ПМСД населенню (від 1,9 до 2,0), тимчасом як для інших моделей ранги були майже на одному рівні (від 2,6 для змішаної до 3,6 для приватної СМДН). Виключення становив тільки мінімаксний критерій, величина якого для всіх варіантів СМДН — 4,0, окрім ПМДС (3,0).

Визначення ваги ознак-критеріїв та рангового рівня конкретної моделі СМДН і покладено в основу прогностичного моделювання варіанта МД міському населенню за методикою пошуку оптимального рішення з урахуванням 10 періодів розвитку (рис. 2).

Відповідно до даних рис. 2, найбільш перспективною моделлю системи медичної допо-



*Рис. 2.* Прогностичне моделювання варіанта МД міському населенню за методикою пошуку оптимального рішення за 10 періодами (1Т = 1 рік)



моги на прийдешній 10-річний період стає варіант первинної СМДН з організацією діяльності на засадах сімейної медицини (особливо починаючи з періоду Тз), тобто планування організації та забезпечення діяльності ПМДС є оптимальним рішенням за комп'ютерною програмою «Салют-2», що збігається з нашим логічним варіантом подальшого розвитку первинної медичної допомоги.

Таким чином, розроблена за принципами та вимогами державного управління, наведена й описана за організаційно-медичними технологіями і управлінськими механізмами концептуальна модель реструктуризації чинної ПМСД, яка передбачає архітектурно-плануючу схему діяльності первинної МД на засадах сімейної медицини, знайшла не тільки суто логічне, а й своє математичне обґрунтування, що визначає її фундаментальність, актуальність і перспективність для медичної практики та подальших наукових досліджень.

### Висновки

Методи вибору рішення самі по собі ще не гарантують правильності рішення. Відповідь, будучи єдиною вірною для даного завдання, може бути

невірним рішенням управлінської проблеми в тому разі, якщо при формулюванні завдання були допущені помилки, тому слід приділити належну увагу як методам, що використовуються на стадії підготовки рішення, так і методам з розробкою критерію оцінки рішення.

На етапі формулювання управлінського завдання використовуються математичні моделі залежно від змісту управлінських проблем. Враховуючи, що моделі в багатьох випадках відображають реальну дійсність лише у першому наближенні, на даному етапі велике значення мають методи теорії ймовірностей, статистичні моделі.

В умовах динамічного розвитку сучасної економіки необхідність коригування все частіше виникає не внаслідок негативно діючих факторів, а через появу нових, до цього часу невідомих, можливостей, що обіцяють максимальний ефект:

— невизначеність майбутньої ринкової ситуації в країні, в тому числі відсутність достовірної інформації про майбутні дії постачальників у зв'язку з мінливими уподобаннями споживачів;

— невизначеності, пов'язані з коливаннями цін (динамікою

інфляції), норми відсотка, валютних курсів і інших макроекономічних показників;

— невизначеності, породжені нестабільністю законодавства і поточної економічної політики (тобто з діяльністю керівництва країни, міністерств і відомств), пов'язані з політичною ситуацією, діями партій, профспілок, екологічних та інших організацій у масштабі країни.

Часто доводиться враховувати і зовнішньоекономічні невизначеності, пов'язані з ситуацією в зарубіжних країнах і міжнародних організаціях, з якими ви підтримуєте ділові відносини.

### ЛІТЕРАТУРА

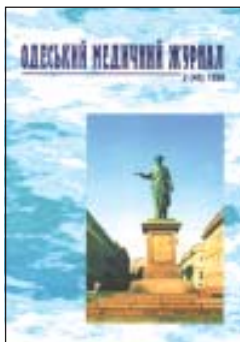
1. Орлов А. И. Менеджмент : учебник / А. И. Орлов. – М. : Изумруд, 2003. – 298 с.

2. Тронь В. Математична модель створення інформаційних систем державного управління / В. Тронь, В. Сидоренко, Є. Нужний // Вісник УАДУ. – 1997. – № 1. – С. 147–161.

3. Тронь В. П. Теоретичне обґрунтування і програмна реалізація стратегії комп'ютерної підтримки прийняття індивідуумом оптимальних рішень при моделюванні довільних ситуацій : автореф. дис. ... д-ра наук з держ. упр. : 25.00.03 / В. П. Тронь – К., 1997. – 42 с.

4. Тронь В. Методологічні парадигми побудови віртуального тренажера державного управління // Упр. сучас. містом. – 2001. – № 10–12 (4). – С. 11–21.

*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 619.72-002.77-039-092:612.6.05]-07

О. В. Пішак, О. П. Микитюк

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Генетична полігенна складова у розвитку ревматоїдного артриту (РА) незаперечна [1; 2]. Внесок генетичної компоненти в етіологію захворювання становить 40–70 % [3; 4]. Рівень успадкування РА (залежність від генетичних чинників) визначено сьогодні як 60 %. Відомо, що РА сегрегує в родинах [2]. Так, в осіб I ступеня родинних зв'язків ризик захворіти на РА в 2–10 разів вищий порівняно з іншою популяцією. Генетичними дослідженнями доведено, що конкордантність за РА у монозиготних близнюків сягає 15 %, що у 5 разів більше, ніж у дизиготних [3]. Таким чином, факт, що спадковий компонент задіяний у розвитку РА, не викликає сумніву. Проте залишаються до кінця не з'ясованими ні етіологія хвороби, ні механізми генної дизрегуляції, які спричиняють появу і розвиток РА. Характер перебігу патологічного процесу значною мірою залежить від адаптивних реакцій, які зумовлені генетично, а надалі фенотиповий прояв залежить як від зовнішніх, так і від внутрішніх чинників [5].

Більшість популяційних спостережень підтверджує вирішальну роль й асоційованість генів HLA-регіону в комплексі генетичної компоненти РА. Аналіз HLA-DRB1 генотипу виявив кілька ділянок, які володіють незалежною асоціацією з РА, — A1-B8-DR3 (8.1) гаплотип (особливо варіанти біля локусу HLA-C), локус ZNF311 і регіон, що містить DOB1, TAP2, DPB1, і COL11A2 гени. Знайдено додаткові асоціативні ефекти варіантів локусів (незалежно від DRB1) VARS2L, HLA-B і DQA2 [5]. Асоціація з варіаціями HLA-регіону на короткому плечі хромосоми 6 (6p21.3) має чітке обґрунтування причетності до розвитку РА [5]. Тут кодуються гени головного комплексу гістосумісності — білки класу 2, бета-ланцюг молекул, функцією яких є презентація антигену CD4<sup>+</sup> Т-хелперам. Аелі, асоційовані з РА, забезпечують порушення аміно-

кислотної послідовності, що впливає на їх зв'язування. У межах цієї ділянки розрізняють три класи — 1, 2 і 3-й, де гени розташовані із високою щільністю (220 генів), і більшість із них виконують імунорегулювальні функції [5]. Доведено, що HLA класу 2 кодує певну послідовність амінокислот у третій гіперваріабельній ділянці (HVR3) ланцюга DRB1 класу 2 [6]. З'ясовано, що з багатьма автоімунними захворюваннями асоціюється мінорний алель одиночного нуклеотидного поліморфізму (rs2476601, 1858C-T, R620W) у гені нерецепторної протеїнової тирозинфосфатази 22 PTPN22, що знаходиться на хромосомі 1p13 [5].

Обґрунтовано помірну асоціацію між РА та геном нерецепторної протеїнової тирозинфосфатази 22 (PTPN22) [7; 8]. Протеїнові тирозинфосфатази відіграють значну роль у передачі сигналів і є інтегральними у сигнальному каскаді антигенового рецептора Т-клітин. Крім того, внутрішньоклітинна лімфоїдна тирозинфосфатаза (LYP) — потужний інгібітор активації Т-клітин, і асоціація її з РА трапляється з високою частотою в людських популяціях Європи (Велика Британія, Фінляндія, Швеція, Німеччина, Голландія) і, навпаки, має низьку розповсюдженість у Японії [3]. Крім РА, зазначений фермент має тісний зв'язок з іншими захворюваннями сполучної тканини, зокрема, з юнацьким ревматоїдним артритом і системним червоним вовчаком [3].

Проте внесок головного комплексу гістосумісності людини системи HLA у генез РА дорівнює всього 30–40 % [3; 7]. Останніми роками дослідження зосереджені на пошуку HLA-незалежних локусів схильності до РА. Про те, що існують інші HLA-незалежні локуси, свідчать результати генеалогічного та близнюкового аналізів. Зокрема, розвиток ерозивної форми РА зумовлений саме такими не-HLA генами [6].



У пацієнтів, що хворіли на РА, відтворено зв'язок розвитку патологічного процесу з локусами на хромосомах 1p13 (D1S1631), 6p21.3 (HLA), 18q21 (D18S858) ( $P < 0,05$ ). Проте найсильніший зв'язок з РА має хромосомний регіон 2 q33 (IO=3,52) [4].

З високою вірогідністю з'явилися докази причетності до РА зчеплених генів у положеннях 6q21 (DS2410), 9p22 (D9S1121), 10q21 (D10S1221 та D10S1225), 12q12 (D12S398), 17p13 (D17S1298), 18q21 (D18S858) [8]. Одним із можливих кандидатів розвитку РА на хромосомі 18q21 є TNFRSF11A, що кодує рецептор активатора ядерного фактора каппа-В (RANK).

Ще одним геномним регіоном, чітко асоційованим з РА, є TNFAIP3 (TNF- $\alpha$ -індукований протеїн 3). Зокрема, у ньому виділяють дві незалежні ділянки, причетні до розвитку РА. TNFAIP3-ген кодує цитоплазматичний білок з «цинковими пальцями», який є негативним регулятором TNF- $\alpha$ -індукованого NF- $\kappa$ B сигнального каскаду [12].

Тривають дослідження хворобоасоційованих ділянок хромосом. Так, у ділянці хромосоми 2q виявлено асоціацію одинарних нуклеотидних поліморфізмів (ОНП) біля генів передавача сигналів і активатора транскрипції STAT 1 і 4. Зокрема, STAT-4 визначає передачу сигналів та активацію фактора транскрипції-4, що відповідає за сигнали IL-12, IL-23 й інтерферон (IFN) типу 1. STAT4 поляризує Т-клітини в сторону TH1 і TH17 фенотипів, які потенційно підвищують автоімунність. Це відкриття дало поштовх геномному аналізу понад 5700 ОНП. Гомозиготний за третім інтроном STAT-4 алель підвищує ризик РА на 60 % [12].

Генетична схильність до РА має чітку популяційну залежність. Зокрема, асоціація з 4 ОНП у третьому інтроні гена STAT-4 є найсильнішою для rs7574865 (IO = 1,37; 95 % CI 1,17, 1,60) у когорті Північної Америки [12].

Інші дослідники [11; 12] визначили за РА дещо нижчий індекс Одда для rs7574865 — 1,32. Менш стійку асоціацію з хворобою має ОНП rs11893432 (IO = 1,14). Такий зв'язок, проте значно слабкіший, виявлено у шведів. У когорті Великої Британії (понад 5000 спостережень) сильний рівень доказовості встановлено для ОНП в інтергенній ділянці 6q23 (rs6920220; IO = 1,23; 95 % CI 1,15). Цей ОНП оточений двома генами — лінійного фактора транскрипції дендроцитів 3 (OLIG3) і TNF- $\alpha$ -індукованого протеїну 3 (TNFAIP3).

Метааналіз показав різні рівні генетичного ризику РА й асоційованості в європеїдній та корейській популяціях. Це стосується як HLA, так і CTLA-4 регіонів. Так, 620W алель гена RPTN22 асоційований з РА у європейців, проте не виявлений і відповідно не пов'язаний із

хворобою в азіатів. На противагу, *PADI4*, *SLC22A4*, і *FCRL3* характерні для РА азіатів і мало властиві для мешканців Європи. Пептидиларгінін-деїміназа 4 (*PADI4*) є членом сімейства, яке відповідає за посттрансляційне цитрулінування залишків аргініну білків синовії за РА, які розпізнаються специфічними антитілами. В японській та корейській популяціях виділили функціональні гаплоти *PADI4*, які збільшують ризик розвитку РА, проте зазначена асоціація у європейців не є сталою [8]. Обґрунтовано високі рівні асоціативності *CTLA-4* в азіатській популяції та низькі — в європейській [13; 14]. Попередньо ідентифіковано генетичну асоціацію з РА, що виглядає як відносно обмежена азіатською популяцією, для ОНП *PADI4* гена, розташованого на короткому плечі хромосоми 1 (1p36.13).

У більшості сучасних досліджень високоасоційованою з РА ОНП вважають і ділянку, локалізовану на довгому плечі хромосоми 9 (9q33–34), що включає гени TRAF1 (TNF-рецептор асоційований фактор 1) і C5 (IO = 1,36; 95 % CI 1,23) та rs2900180. Гомозиготи з ОНП rs3761847 в *TRAF1-C5* з РА мають суттєво вищий ризик смертності від онкопатології чи сепсису. У когорті жителів Північної Європи і США виявлено високий рівень вірогідності зв'язку ОНП у 50 регіоні гена TRAF1 — rs10818488 (IO = 1,26; 95 % CI 1,15) [15].

Підхід «генів-кандидатів» до TRAF1-C5 регіону виявив поліморфізм, який збільшував схильність і прояви РА [9; 10; 17]. Дослідили 14 генів-кандидатів і встановили суттєву вірогідну асоціацію між РА і RPTN22, CTLA4 та *PADI4*. Гени HLA-DRB1 і RPTN22 вірогідно визначали ступінь ризику розвитку захворювання [9].

Встановлено три ОНП щодо розвитку РА — RPTN22\*rs2476601, MAP3K71P2\*rs577001 і RUNX1\*rs226827 [7]. Один ОНП, rs2476601, ідентифіковано у зоні гена RPTN22, що має найвищі рівні асоційованості серед усіх інших на хромосомі 1 [9; 10].

На додачу до ГКГ-регіону та локусу RPTN22, а також попередньо ідентифікованих STAT4, TRAF1, TNFAIP3, і CTLA4 є докази асоціації РА з частою варіантою локусу CD40, що ще раз підкреслює важливість у генезі РА каскаду CD40 / NF- $\kappa$ B. Сильні вірогідні варіації виявлені авторами у 5 додаткових локусах, включаючи CCL21, MMEL1-TNFRSF14, CDK6, PRKCQ, KIF5A-PIP4K2C [13; 16].

Дослідивши 639 одинарних нуклеотидних поліморфізмів 26 генів-кандидатів, визначили десять, що мають подвійну, а то і потрійну взаємодію [11]. Так, ОНП rs2476601 на гені RPTN22 взаємодіє з rs2306772 на *SLC22A4*, останній взаємодіє з rs881372 на TRAF1 і rs2900180 на C5 відповідно. Більше того, rs2476601 на RPTN22 також взаємодіє з трьома ОНП (rs2905325,





rs1476482, rs2106549) на IL6. Інші 3 ОНП (rs2961280, rs2961283 і rs2905308) на IL6 взаємодіють з двома ОНП (rs477515 і rs2516049) на HLA-DRB1. ОНП rs660895 і rs532098 на HLA-DRB1 взаємодіють з rs2834779 і 4 ОНП RUNX1. Знайдено також потрійно взаємодіючі гени з rs10229203 на IL6, rs4816502 на RUNX1 і rs10818500 на C5 [12].

Незважаючи на важливість В-клітинного імунітету в патогенезі РА, ризиковими для розвитку захворювання є лише варіації гена *CD40* в європейській популяції. *CD40* експресується на В-клітинах, і взаємодіючи зі своїм лігандом *CD154* на *CD4+*-Т-клітин, забезпечує «переключення» синтезу імуноглобулінів та утворення гермінативних центрів — це теж може бути одним із шляхів до аутоімунізації [8].

Таким чином, алель-базований підхід дозволяє виявити численні чинники, які раніше не розглядалися як фактори ризику РА. *PTPN22*, *SLC22A4*, *HLA-DRB1*, *IL6*, *PADI4*, *TRAF1*, *NFKBIL1*, *C5* і *RUNX1* можуть спричиняти розвиток РА внаслідок їх взаємодій, особливо *PTPN22* і *SLC22A4*. І все ж *HLA* і *PTPN22* разом імовірно становлять близько половини внеску в генетичну детермінацію РА. Інші 50 відсотків припадають на інші мінорні знахідки.

Очевидно, що генетичні чинники ризику розвитку РА забезпечують більше мультиплікативні, ніж просто сумативний, ефекти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса II / Т. А. Сулова, А. Л. Бурмистрова, Е. Б. Хромова [и др.] // Иммунология. — 2008. — № 3. — С. 137–141.
2. Гусева И. А. Современные иммуногенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита / И. А. Гусева, Е. Л. Насонов // Вестник Российской АМН. — 2008. — № 6. — С. 7–13.
3. Mac Gregor A. J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins / A. J. Mac Gregor, H. Snieder, A. S. Rigby // Arthr. and Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 30–37.
4. Pratt A. G. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis / A. G. Pratt, J. D. Isaacs, D. L.

Mattey // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2009. — Vol. 23, N 1. — P. 37–48.

5. Bowes J. Recent advances in the genetics of RA susceptibility / J. Bowes, A. Barton // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 399–402.

6. Screening the Genome for Rheumatoid Arthritis Susceptibility Genes / D. Jawaheer, M. F. Seldin, C. I. Amos [et al.] // Arthr. and Rheum. — 2003. — Vol. 48, N 4. — P. 906–916.

7. Jung J. Allelic based gene-gene interactions in rheumatoid arthritis / J. Jung, J. J. Song, D. Kwon // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — S. 76.

8. Clarke A. Genetics of rheumatic disease / A. Clarke, T. J. Vyse // Arthritis Research and Therapy. — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 102–107.

9. Classification of rheumatoid arthritis status with candidate gene and genome-wide single-nucleotide polymorphisms using random forests / Yan V. Sun, Zhaohui Cai, Kaushal Desai [et al.] // BMC Proceedings. — 2007. — Vol. 1 (Suppl.). — P. 62.

10. A genome-wide association scan for rheumatoid arthritis data by Hotelling's T2 tests / L. Chen, M. Zhong, W. V. Chen [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — Vol. 3 (Suppl. 7). — S. 6.

11. Detecting significant single-nucleotide polymorphisms in a rheumatoid arthritis study using random forests / M. Wang, X. Chen, M. Zhang [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — P. 69.

12. Rheumatoid arthritis-associated gene-gene interaction network for rheumatoid arthritis candidate genes / Ch.-H. Huang, L. Cong, J. Xie [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — P. 75.

13. Criswell L. A. Gene discovery in rheumatoid arthritis highlights the CD40? NF- $\kappa$ B signaling pathway in disease pathogenesis / L. A. Criswell // Immunological Reviews. — 2010. — Vol. 233. — P. 55–61.

14. Genetic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Differ in Caucasian and Korean Populations / H.-S. Lee, B. D. Korman, J. M. Le [et al.] // Arthritis and Rheumatism. — 2009. — Vol. 60, N 2. — P. 364–371.

15. Cadena J. Clinical comparisons of RA between different populations: are they feasible? / J. Cadena, J. M. Anaga // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1124–1125.

16. Harney S. Genetic Epidemiology of Rheumatoid Arthritis / S. Harney, B. P. Wardsworth // Tissue Antigens. — 2002. — Vol. 60. — P. 465–473.

17. Turessen C. Genetic of Rheumatoid Arthritis / C. Turessen, E. L. Matterson // Mayo Clin. Prac. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 64–101.





## ЮВІЛЕЙ ОЛЕКСАНДРА ВСЕВОЛОДОВИЧА ЗУБАРЕНКА

19 березня 2011 року виповнилося 60 років з дня народження завідувача кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Олександра Всеволодовича Зубаренка.

Народився Олександр Всеволодович у 1951 році в Хабаровську, у родині потомствених лікарів, що певним чином вплинуло на світогляд і вибір життєвого шляху. У 1958 році родина Зубаренків переїздить до Одеси. Олександр Всеволодович у 1974 році з відзнакою закінчує Одеський медичний інститут імені М. І. Пирогова, вибирає своєю професією педіатрію і стає представником четвертого покоління династії лікарів. Він вступає до клінічної ординатури кафедри госпітальної педіатрії своєї alma mater. І з тих

пір — майже 40 років незмінно, невідлучно — працює у цьому ВНЗ. Після закінчення ординатури Олександр Всеволодович навчається в аспірантурі, а після захисту кандидатської дисертації (у 27 років) проходить усі сходинки науково-педагогічної кар'єри — від асистента до професора кафедри. З 1992 року очолює кафедру дитячих хвороб факультету вдосконалення лікарів, яка нині реформована у кафедру педіатрії № 2 ОНМедУ, більш як десять років паралельно працює деканом медичного факультету, деканом факультету вдосконалення лікарів.

Перші роки викладацької, наукової та клінічної роботи Олександра Всеволодовича пройшли під керівництвом класика української педіатрії, видатного дитячого лікаря, академіка Бориса Яковича Резніка. Саме в ці роки Олександр

Всеволодович став кваліфікованим педагогом, зробив перші кроки в науці. Мабуть, що головне, чому навчив Борис Якович молодого лікаря, це вмінню клінічно мислити, незмінному правилу любові та поваги до маленького пацієнта. Це стало для Олександра Всеволодовича законом діяльності лікаря, який він і передає далі — вже своїм учням. А монографія «Практична гематологія дитячого віку», що вийшла з під пера творчого тандему Б. Я. Резніка і О. В. Зубаренка, вже в перший рік видання стала раритетом, який і сьогодні не втратив своєї актуальності.

Після захисту кандидатської дисертації Олександр Всеволодович одним із перших у нашій країні почав займатися темою використання ліпосом у дитячій пульмонології, провів серію клініко-експериментальних досліджень вітчизняного



ліпосомального препарату ліпін, підсумком цієї роботи є захищена дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з теми «Гіпоксичний синдром при бронхолегеневих захворюваннях у дітей та його корекція з застосуванням фосфатидилхолінових ліпосом (Клініко-експериментальне дослідження)».

Наукові інтереси професора О. В. Зубаренка й очолюваного ним колективу кафедри орієнтовані на вивчення найбільш важливих проблем педіатрії: розробку нових підходів і методів діагностики, лікування та профілактику алергічних, пульмонологічних, нефрологічних захворювань. За безпосередньої участі Олександра Всеволодовича розроблені та впроваджені нові програми етапного лікування дітей з патологією травної, бронхолегеневої системи, анеміями, вегетативними дисфункціями, з проблемами грибкової сенсibiliзації. Важливим напрямом його роботи є створення новітніх технологій з використанням природних і преформованих фізичних факторів.

Багато уваги Олександр Всеволодович приділяє лікувальній роботі. Досвідчений клініцист, він регулярно консультує тяжких і складних хво-

рих, проводить клінічні огляди пацієнтів Дорожньої дитячої клінічної лікарні Одеської залізниці, Міської дитячої лікарні № 2 Одеси, Медичного центру реабілітації дітей з соматичними захворюваннями МОЗ України (Одеса).

Професор О. В. Зубаренко постійно займається науково-дослідною роботою та підготовкою науково-педагогічних кадрів, під його керівництвом захищено понад два десятки кандидатських дисертацій, він є науковим керівником 2 дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. На очолюваній професором О. В. Зубаренком кафедрі щороку підвищують кваліфікацію педіатри Одещини. Олександром Всеволодовичем опубліковано понад 500 наукових праць, у тому числі 16 монографій — з них «Дитячі хвороби» (співавтори В. М. Сидельников, В. В. Бережний, Б. Я. Резнік), «Медицинская реабилитация в педиатрии» (за ред. М. В. Лободи, О. В. Зубаренка, К. Д. Бабова), наукові посібники (один із них — «Педіатрія (пульмонологія та алергологія дитячого віку)» побачив світ у березні поточного року), методичні рекомендації, патенти на винахід. У 1998 році йому присвоєно

почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України», нагороджено срібною медаллю ВДНГ, нагрудним знаком «За заслуги в гуманній діяльності», почесною відзнакою Товариства Червоного Хреста, «Пам'ятною медаллю М. І. Пирогова», присвоєно звання «Відмінник охорони здоров'я».

Олександр Всеволодович — голова спеціалізованої вченої ради ОНМедУ із захисту кандидатських і докторських дисертацій з педіатрії, акушерства і гінекології та медичної генетики.

Олександр Всеволодович Зубаренко — видатний вчений, чудовий, мудрий лікар, талановитий педагог, ерудит, високоінтелегентна, чуйна і порядна людина, завжди готова прийти на допомогу у професійних і життєвих ситуаціях. Він користується заслуженим авторитетом і повагою серед колег і любов'ю маленьких пацієнтів.

Колектив кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ від усієї душі вітає свого улюбленого вчителя і колегу з ювілеєм і зичить подальших творчих успіхів, щастя, здоров'я і благополуччя.

До щирих побажань колег ювіляра приєднуються співпрацівники та керівництво Одеського національного медичного університету.

*Редакційна колегія  
«Одеського медичного журналу»*







УДК 616.61:616-001.8]-092  
РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$  В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОТЕРИ ИОНОВ НАТРИЯ С МОЧОЙ ПРИ РАСЩЕПЛЕНИИ ОКСИЛЕНИЯ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

В. В. Белявский

В опытах на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16–0,20 кг при гипонатриевом рационе питания через 2 ч моделирования тканевой гипоксии после введения 2,4-динитрофенола показано увеличение концентрации интерлейкина-1 $\beta$  в плазме крови с (37,30 $\pm$ 2,52) до (70,30 $\pm$ 2,07) нг/мл ( $p < 0,001$ ) и развитие синдрома потери ионов натрия с мочой, что сопровождалось увеличением экскреции и клиренса исследуемого катиона. Интерлейкин-1 $\beta$  выявлял достоверные корреляционные зависимости с фактором некроза опухолей альфа, интерлейкином-6, экскрецией и клиренсом ионов натрия, что показано с помощью многофакторного регрессионного анализа.

**Ключевые слова:** 2,4-динитрофенол, почки, интерлейкин-1 $\beta$ , синдром потери ионов натрия, многофакторный регрессионный анализ.

УДК 07.00.09:07.00.10  
ИЗ ИСТОРИИ АПТЕЧНОЙ ПОСУДЫ В ДРЕВНЕМ И СРЕДНЕВЕКОВОМ АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Ф. У. Алекперли, Э. М. Гаджиева

Представлен общий обзор истории происхождения, формирования и искусства изготовления фармацевтической посуды, а также длительного пути исторического развития средневековой фармации. Описываются находки, обнаруженные при проведении археологических раскопок в странах Ближнего Востока и Азербайджане, включающие образцы аптечной посуды, изготовленной в древности и в эпоху средневековья. Данные находки свидетельствуют о том, что уже в раннее средневековье в Азербайджане существовали аптеки и фармацевтические фабрики, следовательно, что медицина и фармация в этих регионах имеют древнюю историю. Внешнее сходство сосудов, найденных при раскопках в странах Ближнего Востока и Греции свидетельствует о культурном и научном взаимодействии в Средиземноморско-Каспийском регионе.

**Ключевые слова:** средневековье, аптечная посуда, археология, рукописи, Мухаммад Мумин.

УДК 616.4-008.6+124+012.81+016.179  
РАЗВИТИЕ ДИСБИОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ КИШЕЧНИКА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский

При моделировании у крыс сахарного диабета 1 типа (путем введения аллоксана) или диабета 2 типа (путем введения протамина) в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки наблюдается развитие дисбиоза, определяемого ферментативным методом Левицкого, а также увеличение уровня маркеров воспаления (содержание малонового диальдегида и активность эластазы).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, слизистая оболочка кишечника, дисбиоз, воспаление.

УДК 612.825:618.839  
НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЛИЗИНИН В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, И. А. Мазур, А. В. Абрамов

Представлены результаты исследования эндотелиотропных свойств нового отечественного препарата лизиния. Установлено, что в условиях модельной патологии лизиний увеличивает плотность, площадь ядер эндотелиоцитов IV–V слоев коры головного мозга, а также содержание в них РНК. Показано, что назначение экспериментальным животным лизиния приводило к увеличению концентрации эндотелиального фактора роста эндотелиоцитов в головном мозге и усиливало пролиферативную активность сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** лизиний, эндотелиальная дисфункция, экспериментальные животные, головной мозг.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4  
ЧЕЛНОЧНАЯ ФУНКЦИЯ МАЛАТДЕГИДРОГЕНАЗ В МЫШЦАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. А. Мардашко, А. А. Димова, Г. Ф. Степанов, Р. Ф. Мамулкин

Исследована функция НАД- и НАДФ-зависимых маламатдегидрогеназ (МДГ) в миокарде и скелетных мышцах экспериментальных животных. Активность НАД-МДГ в направлении оксалоацетат-малат намного выше в цитоплазме сердца и скелетных мышц, чем в митохондриях этих тканей. Активность НАДФ-МДГ, содержание метаболитов ЦТК малата и оксалоацетата, адениловых нуклеотидов в миокарде превышает аналогичные показатели в скелетных мышцах, что свидетельствует о преимуществе транспорта протонов в матрикс митохондрий миокарда по сравнению со скелетными мышцами. В крови активность НАД-МДГ представлена цитоплазматическими формами фермента.

**Ключевые слова:** миокард, скелетные мышцы, НАД- и НАДФ-зависимые маламатдегидрогеназы.

УДК 615.249:616-099  
«ДЕПУРАЛИНА» — ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В. Д. Лукьянчук, Е. М. Мищенко, М. Н. Бабенко

Приведены данные о «Депуралине» — новом комбинированном средстве растительного происхождения, содержащем в своем составе активный пробиотический комплекс. Освещены вопросы фармакодинамики отдельных компонентов, входящих в состав данной композиции. Патогенетически обоснованы перспективы использования «Депуралины» в качестве потенциального средства коррекции нарушений при метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** «Депуралина», метаболический синдром.

УДК 612.419+612.83:611-08  
ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПОД ДЕЙСТВИЕМ КСЕНОГЕННОЙ СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Л. Р. Шаймарданова

Ксеногенная спинномозговая жидкость (КСМЖ) рассматривается как возможный субстрат для производства мощного терапевтического препарата. Важное значение имеет исследование изменений костного мозга как центрального органа гемопоза и иммуногенеза. Морфологию и цитохимию клеток костного мозга изучали после окраски клеток по Романовскому — Гимзе и реакциями PAS и миелопероксидазы. Исследование показало отсутствие патологических изменений в клетках и нормальное развитие клеток-предшественников. Обнаружено достоверное увеличение количества PAS-позитивного материала, т. е. гликозаминогликанов в опытных группах, что означало влияние КСМЖ на дифференцировку клеток.

**Ключевые слова:** костный мозг, спинномозговая жидкость, экспериментальная анатомия.

УДК 615.015:378(470+57)"18"  
ПРЕПОДАВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ В XIX ВЕКЕ В ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ

К. К. Васильев, М. С. Бекало, В. В. Годован

В статье впервые на основе анализа уставов высших учебных заведений Российской империи дана общая картина развития преподавания фармакологии в отмеченный период.

В 1804 г. первый общий университетский устав Империи выделил фармакологию как отдельную учебную дисциплину. В 1863 г. третий общий университетский устав Империи закрепил для преподавания фармакологии отдельного профессора.

**Ключевые слова:** фармакология, преподавание, XIX век, Российская империя.





UDC 07.00.09:07.00.10  
FROM HISTORY OF CHEMIST'S WARE IN ANCIENT AND  
MIEVEAL AZERBAIJAN

F. U. Alekperli, E. M. Gadzhieva

A general review of history of the origin, and formation and the art of manufacturing pharmaceutical ware, and also a long way of historical development of medieval pharmacy is presented in the article. The findings which have been discovered during archeological excavations in the countries of the Near East and Azerbaijan, including samples of the chemist's ware made in the ancient time and during Middle Ages are described in the present paper. The given findings testify that already in the early Middle Ages in Azerbaijan there were drugstores and pharmaceutical factories and as a consequence that the medicine and pharmacy in these regions have ancient history. External similarity of the vessels found during archeological excavation in the countries of the Near East and Greece testifies to cultural and scientific cooperation in the Mediterranean-Caspian region.

**Key words:** the Middle Ages, chemist's ware, archeology, manuscripts, Muhammad Mumin.

UDC 616.61:616-001.8]-092  
THE ROLE OF INTERLEUCIN-1 $\beta$  IN THE DEVELOPMENT  
OF THE SYNDROME OF SODIUM LOSS IONS WITH URINE  
DISINTEGRATION UNDER THE CONDITIONS OF OXIDATION  
AND PHOSPHORYLATION

V. V. Belyavsky

An increase of the concentration of the blood plasma interleukin-1 $\beta$  from (37.30 $\pm$ 2.52) to (70.30 $\pm$ 2.07) pg/ml ( $p < 0.001$ ) and development of the syndrome of the urinary loss of sodium ions with a growth of the excretion and clearance of the cation under study have been established in experiments on 40 albino nonliner male rats with the body weight 0.16–0.20 kg under the conditions of hyposodium dietary intake in 2 hrs of simulating tissue hypoxia after introducing 2.4-dinitrophenole. The interleukin-1 $\beta$  manifested reliable correlation dependencies with interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , excretion and clearance of sodium ions that is demonstrated by means of the multivariate regression analysis.

**Key words:** 2,4-dinitrophenole, kidneys, interleukin-1 $\beta$ , syndrome of loss of sodium ions, multivariate regression analysis.

UDC 612.825:618.839  
SOME MECHANISMS OF ENDOTHELIOPROTECTIVE AC-  
TION OF A NEW ORIGINAL DRUG LISINIY IN EXPERIMEN-  
TAL ISCHEMIC DAMAGE OF THE BRAIN

I. F. Belenichev, S. V. Pavlov, I. A. Mazur, A. V. Abramov

Results of the study of the endotheliotropic properties of the new original drug Lisiniy are presented in the article. It was shown that Lisiniy increases density, area of the nuclei of the IV–V cortical layers' endotheliocytes and RNA content in them. Treatment of the experimental animals with Lisiniy leads to the increase of the endotheliocytes' endothelial growth factor concentration and stimulates proliferate activity of the vascular endothelium in the brain.

**Key words:** Lisiniy, endothelial dysfunction, experimental animal, the brain.

UDC 616.4-008.6+124+012.81+016.179  
THE DEVELOPMENT OF DYSBIOSIS AND INFLAMMA-  
TION IN THE INTESTINAL MUCOSA OF RATS AFTER EXPER-  
IMENTAL DIABETES MELLITUS

A. P. Levitsky, Yu. V. Tsiselsky

With the simulation in the rats of diabetes mellitus type I (by alloxane introduction) or diabetes mellitus type II (by protamine introduction) in small and large intestine it is observed the development of dysbiosis, determined by the enzymatic Levitsky's method, and also an increase of the level of the inflammation markers (content of malonic dialdehyde and elastase activity).

**Key words:** diabetes mellitus, intestinal mucosa, dysbiosis, inflammation.

UDC 615.249:616-099  
"DEPURALINA" — A POTENTIAL AGENT FOR CORREC-  
TION OF DISTURBANCES IN METABOLIC SYNDROME

V. D. Lukyanchuk, K. M. Mishchenko, M. M. Babenko

The data about "Depuralina" — a new combined herbal agent with the active probiotic ingredients are given in the article. Problems of pharmacodynamics of some components are highlighted. The perspectives of the "Depuralina" clinical usage as a potential drug for correction of disturbances in metabolic syndrome are pathogenically explained.

**Key words:** «Depuralina», metabolic syndrome.

UDC 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4  
THE SHUTTLE FUNCTION OF MALATE DEHYDROGENA-  
SES IN THE LABORATORY ANIMALS' MUSCLES

O. O. Mardashko, A. A. Dimova, G. F. Stepanov, R. F. Malkin

There was examined the function of NAD- and NADP-dependent malate dehydrogenases (MDG) of myocardium and skeletal muscles of laboratory animals. The activity of NAD-MDG in oxaloacetate-malate direction were higher in the myocardial cytoplasm and skeletal muscles than in mitochondries of those tissues. The NADP-MDG activity, contents of metabolites CTA malate and oxaloacetate, adeniles nucleotides exceed similar indices of skeletal muscles, which is an evidence of advantages of protons transport to the myocardial mitochondria matrix as compared with skeletal muscles. In the blood the NAD-MGD activity is represented by cytoplasmatic enzyme forms.

**Key words:** myocardium, skeletal muscles, NAD- and NADP-dependent malate dehydrogenases.

УДК 615.015:378(470+57)“18”  
PHARMACOLOGY TEACHING IN XIX CENTURY IN HIGH-  
ER MEDICAL INSTITUTION IN RUSSIAN IMPERIA

K. K. Vasylyev, M. S. Bekalo, V. V. Godovan

In the article for the first time on the base of statute of higher educational institutions of Russian Imperia it is given general view of the development of pharmacology teaching at mentioned period.

In 1804 the first general university statute of Imperia distinguished the pharmacology as a separate subject. In 1863 the third general university statute of Imperia fixed for pharmacology teaching an individual professor.

**Key words:** pharmacology, teaching, XIX century, Russian Imperia.

UDC 612.419+612.83:611-08  
CYTOMORPHOLOGIC AND CYTOCHEMICAL CHANGES  
IN BONE MARROW CELLS EXPOSED FOR XENOGENOUS  
CEREBROSPINAL FLUID

L. R. Shaymardanova

Xenogenous cerebrospinal fluid is considered a possible base for the production of a powerful therapeutic medicine. Of great importance is the investigation of the bone marrow, as the central organ of haemopoiesis and immunogenesis. Morphologic and biochemical changes of bone marrow cells were studied after Romanovsky's stain, PAS and peroxidase reactions. The study revealed the absence of pathological changes in cells and normal development of progenitor cells. The evident increase of PAS-positive substances, that is glycosamines, was found out in experimental groups, which means the influence of xenogenous cerebrospinal fluid on differentiation process.

**Key words:** the bone marrow, cerebrospinal fluid, experimental anatomy.



УДК 616.24-002.5-008:577.152.2:579.873.21  
ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ГОМЕОСТАЗА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ И ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНОТИПА *M. TUBERCULOSIS*

Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкин  
Конденсат влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) больных туберкулезом исследован методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС). Установлено, что в ЛК-спектрах преобладают сдвиги катаболической направленности. Частота таких сдвигов увеличивается при инфицировании больных штаммом *Beijing* и определенном сочетании генотипов *GSTM* и *GSTT*.

**Ключевые слова:** конденсат влаги выдыхаемого воздуха, легочный туберкулез, лазерная корреляционная спектроскопия, глутатионтрансферазы.

УДК 616.127-005.8-002.1:577.27  
РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, АУТОИММУНИТЕТА К БЕЛКУ ТЕПЛООВОГО ШОКА 60 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Н. П. Приходько

Для определения взаимоотношений аутоиммунной, воспалительной и противовоспалительной реактивности у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) были исследованы 27 больных с ОИМ и 10 практически здоровых людей, у которых проводили исследования и сопоставление уровней интерлейкина-10, С-реактивного белка и уровня аутоантител к белку теплового шока 60. Анализировали также соотношения этих показателей между собой, что позволило сделать вывод: для больных с ОИМ характерно преобладание воспалительного компонента над иммунным и воспалительно-го — над противовоспалительным.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, интерлейкин-10, С-реактивный белок, белок теплового шока, аутоиммунитет.

УДК 617.741-004.1-053.1-089.843.-085.873.3-535.824.211-053.3/37

СИСТЕМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ОПТИЧЕСКОЙ СИЛЫ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА (1–24 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ) С ВРОЖДЕННЫМИ КАТАРАКТАМИ ПРИ ФАКОАСПИРАЦИИ С ПЕРВИЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

Н. Ф. Боброва, А. Н. Дембовецкая, А. К. Жеков  
Обследовано 100 детей, 1–24 мес. жизни (159 глаз) с врожденными катарактами, которым производилась факоаспирация с первичной имплантацией интраокулярных линз (ИОЛ) Acrysof. Выявлено, что вследствие продолжающихся процессов роста глазного яблока и уплощения роговицы происходит постепенное и значительное уменьшение расчетной оптической силы ИОЛ. Оптическая сила имплантируемой ИОЛ у детей раннего возраста должна учитывать последующее развитие глазного яблока и изменение рефракции и определяться индивидуально.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, врожденная катаракта, расчет ИОЛ на гиперметропию.

УДК 616.514:613.4  
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ КРАПИВНИЦЕЙ

Н. Б. Прокофьева

Качество жизни является важным показателем общего состояния больных крапивницей, позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного. В статье приведены данные о влиянии заболевания на качество жизни 120 больных крапивницей. Выявлена взаимосвязь качества жизни и степени тяжести, длительности заболевания и сопутствующего отека Квинке.

**Ключевые слова:** крапивница, качество жизни, дерматологический индекс качества жизни.

УДК 616.12-008.313-073.7  
ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ QТс

В. Л. Кулик, Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблчанский, А. М. Цымбал, Н. В. Кумпан

У 40 пациентов (28 мужчин и 12 женщин) в возрасте (65±12) лет с фибрилляцией предсердий (ФП) изучено влияние амиодарона на клинические проявления фибрилляции предсердий в зависимости от продолжительности QТс. У пациентов с ФП терапия амиодароном оказывается более эффективной при исходно нормальной и менее эффективной при исходно удлиненной продолжительности интервала QТс. Тенденция дальнейшего увеличения продолжительности исходно удлиненного интервала QТс требует ее повышенного контроля при лечении амиодароном пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** амиодарон, продолжительность интервала QТс, фибрилляция предсердий, удлиненный интервал QТс.

УДК 616.98:578.828.6j-085.281  
ПОКАЗАНИЯ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

С. К. Сервецкий

Статья посвящена проблеме лечения больных ВИЧ-инфекцией. Приведены факторы, которые необходимо учитывать при выборе схемы лечения больных, представлена современная классификация антиретровирусных препаратов. Показано, что применение таких средств способствует уменьшению иммунодефицита, снижению частоты возникновения оппортунистических заболеваний и смертности от СПИДа.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, лечение.

УДК 618.14-006.363.03:618.134-005  
СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

В. Ю. Парашук

Обследовано 101 женщину с лейомиомой матки и 30 — без патологии со стороны внутренних половых органов. Установлено, что для лейомиомы матки характерен периферический, интранодулярный и смешанный тип васкуляризации. По мере увеличения узлов начинает регистрироваться кровоток в их центральных отделах и он становится низкорезистентным. Кроме низкорезистентного артериального кровотока диагностируются венозные сосуды широкого диаметра. В расширенных сосудах появляются признаки «псевдоконтрастирования», резко снижается скорость кровотока при проведении пробы Вальсальвы, вплоть до исчезновения и появления ретроградного кровотока.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, доплерография, тромбозмболия легочной артерии.

УДК 618.145-007.415-056(043.3)  
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Е. Н. Степановичус

Приведены результаты наблюдения 120 бесплодных больных с наружным генитальным эндометриозом.

Доказано, что назначение в послеоперационном периоде индол-3-карбинола у бесплодных пациенток с наружным генитальным эндометриозом предупреждает возникновение рецидивов заболевания и способствует улучшению репродуктивных результатов.

**Ключевые слова:** женское бесплодие, эндометриоз, эндхирургия, индол-3-карбинол.





UDC 616.127-005.8-002.1:577.27  
ROLE OF INTERLUKIN 10, C-REACTIVE PROTEIN, AUTOIMMUNITY TO HEAT SHOCK PROTEIN 60 IN PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N. P. Prikhodko

27 patients suffering from acute myocardial infarction (AMI) and 10 healthy persons were examined to determine the interrelation of autoimmune, inflammatory and anti-inflammatory reactivity in patients suffering from AMI. It was examined the levels and comparison of levels of interleukin-10, C-reactive protein and autoantibodies to heat shock protein 60. The ratio of these indices was analyzed. It was concluded that the patients with acute myocardial infarction are characterized by predominance of the inflammatory component over the immune and inflammatory over anti-inflammatory.

**Key words:** acute myocardial infarction, interleukin 10, C-reactive protein, heat shock protein, autoimmunity.

UDC 616.24-002.5-008:577.152.2:579.873.21  
INFLUENCE OF HEREDITARY FACTORS OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES AND PECULIARITIES OF *M. TUBERCULOSIS* GENOTYPE ON LOCAL HOMEOSTASIS OF THE RESPIRATORY WAYS IN PATIENTS SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS

Yu. I. Bazhora, M. M. Tchesnokova, V. V. Shishkin

Exhaled air condensate of patients suffering from pulmonary tuberculosis was studied by the method of laser correlative spectroscopy (LCS). It was estimated that catabolic deviations are prevalent in LC-specters. Frequency of such deviations increases if patients are infected with Beijing strains and have certain combinations of *GSTM* and *GSTT* genotypes.

**Key words:** exhaled air condensate, pulmonary tuberculosis, laser correlative spectroscopy method, glutathiontransferase.

UDC 616.514:613.4  
EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS SUFFERING FROM URTICARIA

N. B. Prokofyeva

Quality of life is an important indicator of the general condition of patients with urticaria, it helps differentially determine the influence of the disease and treatment on the psychological and emotional condition of the patient. The article presents data on the assessment of the influence of disease on quality of life in 120 patients suffering from urticaria. The correlation between quality of life and the severity, duration of disease and associated angioedema was found.

**Key words:** urticaria, quality of life, the life quality dermatological index.

UDC 617.741-004.1-053.1-089.843.-085.873.3-535.824.211-053.3/37

INTROOCULAR LENS OPTICAL POWER INDIVIDUAL CHOICE SYSTEM IN INFANTS (1-24 MONTHS) WITH CONGENITAL CATARACTS AT PHACOASPIRATION WITH PRIMA-RY IMPLANTATION

N. F. Bobrova, G. M. Dembovetska, O. K. Zhekov

100 infants, 1–24 months (159 eyes) with congenital cataracts (ave age  $9.9 \pm 5.3$  months) were operated by phacoaspiration with primary intraocular lens (IOL) Acrysof implantation.

It is revealed that as a result of eye growth processes and cornea flattening, there is a gradual and considerable IOL power reduction.

Implanted IOL power in infants should consider the subsequent eye development, refraction change and defined individually.

**Key words:** infants, congenital cataract, IOL power calculation on hypermetropia.

UDC 616.98:578.828.6]-085.281  
INDICATIONS FOR ANTIRETROVIRAL THERAPY OF HIV-INFECTION

S. K. Servetsky

The article is devoted to the problem of treatment of the patients with HIV-infection. Factors that must be taken into account in choice of patients' treatment scheme are given. Modern classification of antiretroviral drugs is presented. It was shown that using of such drugs leads to decline of immunodeficit, frequency of opportunistic diseases, and AIDS mortality.

**Key words:** HIV-infection, treatment, antiretroviral therapy.

UDC 616.12-008.313-073.7  
EFFECT OF AMIODARONE ON CLINICAL SIGNS OF ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING ON THE DURATION OF THE QTC INTERVAL

V. L. Kulik, L. A. Martimyanova, N. I. Yabluchansky, A. M. Tsymbal, N. V. Kumpan

40 patients (28 males and 12 females) aged ( $65 \pm 12$ ) years with atrial fibrillation (AF), were studied the effect of amiodarone on clinical signs of atrial fibrillation depending on the duration of the QTc interval. In patients with atrial fibrillation amiodarone therapy is more effective when QTc is initially normal, and less efficient when QTc interval is initially prolonged. Tendency to further increase of the initially prolonged QTc requires high quality control in amiodarone therapy of these patients.

**Key words:** amiodarone, QTc interval duration, atrial fibrillation, QTc interval prolongation.

UDC 618.145-007.415-056(043.3)  
FEATURES OF CONDUCTING THE POSTOPERATIVE PERIOD IN INFERTILE WOMEN WITH EXTERNAL ENDOMETRIOSIS

O. M. Stepanovichus

The results of supervision of 120 infertile patients with external genital endometriosis are reported in the article.

It is proved that appointment of indol-3-carbinol at infertile patients with external genital endometriosis during the postoperative period, prevents relapses of disease and promotes improvement of reproductive results.

**Key words:** women's infertility, endometriosis, endosurgery, indole-3-carbinol.

UDC 618.14-006.363.03:618.134-005  
HEMODYNAMICS CONDITION IN THE PELVIC VESSELS OF WOMEN SUFFERING FROM UTERINE MYOMA

V. Yu. Parashchuk

Uterine myoma influences negatively on hemodynamics in vessels of the small pelvis. There were studied 101 women with uterine myoma and 30 — without gynecological pathology of internal genitals. It is established that peripheral, intranodular and the mixed type of vascularization are typical for uterine myoma. In process of growth of nodes the bloodstream in their central departments is registered and it becomes low-resistant. Besides of low-resistant arterial bloodstream wide diameter venous vessels are diagnosed. In the dilated vessels there are signs of "pseudostaining", speed of bloodstream sharply decreases during Valsalva test up to disappearance and occurrence of retrograde bloodstream.

**Key words:** uterine myoma, dopplerography, pulmonary embolism.





УДК 616-003.662:616.12-008.331.1./621.74  
ФИБРОНЕКТИН И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИЛИКОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
И. Ф. Костюк, Е. П. Нагорная, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко

Обследован 101 мужчина (71 пациент с силикозом легких и 30 пациентов с силикозом) в возрасте (54,90±4,87) года, со стажем (22,70±5,41) года. Эндотелиальная дисфункция проявлялась увеличением уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и была более выражена у пациентов с сочетанной патологией. Изменения ЭТ-1 и фибронектина сопровождалась вентиляционными нарушениями и как маркеры эндотелиальной дисфункции и воспалительных процессов могли быть связаны с гипоксией и метаболическими сдвигами.

**Ключевые слова:** фибронектин, эндотелин-1, силикоз, артериальная гипертензия, патогенез.

УДК 615.327.036.8:613.3(477.53)  
ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАПЫ ШАБОЛАТ-СКОГО (БУДАКСКОГО) ЛИМАНА

А. В. Мокиенко, Е. М. Никипелова, Л. Б. Солодова, Е. А. Циома, К. А. Коева, М. В. Шевченко, А. В. Латаева

В работе представлены результаты эколого-гигиенической оценки рапы Шаболатского (Будакского) лимана по результатам физико-химических исследований. Обоснована вероятность сброса бытовых и промышленных сточных вод в лиман и необходимость продолжения эколого-гигиенического мониторинга рапы лимана.

**Ключевые слова:** Шаболатский (Будакский) лиман, рапа, физико-химические показатели, эколого-гигиеническая оценка.

УДК 616.724-07-08-615.83  
ВЛИЯНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ НА СОСТОЯНИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ

Е. Д. Бабов, А. В. Волковицкий

Проведен анализ влияния результатов реконструктивных операций на нижней челюсти на состояние височно-нижнечелюстных суставов при различной степени изменений в суставах. При лечении 24 пациентов с деформациями нижней челюсти использовалась хирургическая коррекция аномалий формы и размера нижней челюсти, физиотерапевтические и медикаментозные методы, а также ортодонтическая коррекция окклюзионных нарушений. В результате применения комплексного подхода удалось сохранить соотношение элементов височно-нижнечелюстных суставов в физиологических рамках после оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, реконструктивные операции, деформация нижней челюсти.

УДК 614.2:616-083.98  
О ВОЗМОЖНОСТЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

В. Ц. Черномаз, В. С. Бирюков

Для моделирования прогноза оптимального развития первичного звена здравоохранения в Одесском регионе изучались альтернативные пути развития различных видов системы медицинской помощи населению (СМПН), а также была использована матрица, в состав которой введены по методу экспертной оценки пять возможных вариантов СМПН и девять критериев их оценки. Результаты математических расчетов доказывают, что по исследованным критериям-признакам оптимальным решением является вариант организации первичной медицинской помощи по образцу семейной медицины, числовые значения которого за взвешенным и суммарным критериями и парной важности критериев низкие.

**Ключевые слова:** моделирование процесса принятия управленческих решений, перспективная модель первичной медицинской помощи.

УДК 618.11-006.443.03  
ГРАНУЛЕЗОТЕКАКЛЕТочные ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

А. И. Грачев, А. И. Даниленко

Гранулезотекаклеточные опухоли яичников встречаются очень редко и составляют до 0,4 % всех опухолей яичников. В работе представлено макромикроскопическое описание данной опухоли на послеоперационном материале прорезки ГКБ № 1 г. Одессы.

Данная публикация является первой в отечественной патоморфологической литературе.

**Ключевые слова:** гранулезотекаклеточные опухоли, яичники.

УДК 619.72-002.77-039-092:612.6.05]-07  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О. В. Пишак, О. П. Микитюк

Приведены сведения касательно генетической компоненты в возникновении и развитии ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, генотип, хромосомы.



UDC 615.327.036.8:613.3(477.53)  
ECOLOGO-HYGIENIC ESTIMATION OF HIGHLY MINERAL WATER OF SHABOLATSKY (BUDAKSKY) ESTUARY  
A. V. Mokiyenko, O. M. Nikipelova, L. B. Solodova, O. A. Tsioma, Kh. O. Koyeva, M. V. Shevchenko, A. V. Lataeva  
Results ecologic-hygienic estimation of highly mineral water of Shabolatsky (Budaksky) estuary by results of physical and chemical researches are presented in the work. The probability of dump of household and industrial sewage in estuary and necessity of continuation of ecologic-hygienic monitoring of highly mineral water estuary are proved.  
**Key words:** Shabolatsky (Budaksky) estuary, highly mineral water, physical and chemical indicators, ecologic-hygienic estimation.

UDC 616-003.662:616.12-008.331.1./621.74  
FIBRONECTIN AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH SILICOSIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION  
I. F. Kostyuk, E. P. Nagornaya, A. A. Kalmykov, V. L. Prokhorenko  
101 patients (71 persons with silicosis of foundry workers in combination with arterial hypertension (AH), 30 patients with silicosis) aged  $54.9 \pm 4.87$  years, with working experience of  $22.7 \pm 5.41$  years were examined. Endothelial dysfunction was manifested by elevation of ET-1 and was more expressed in patients with combined pathology. Changes of ET-1 and FN was accompanied by ventilation disturbances and, as markers of endothelial dysfunction and inflammatory processes, may be associated with hypoxia and metabolic changes.  
**Key words:** fibronectin, endothelin-1, silicosis, arterial hypertension, pathogenesis.

UDC 614.2:616-083.98  
ABOUT POSSIBILITIES OF SIMULATION OF THE ADMINISTRATIVE DECISIONS MAKING PROCESS IN HEALTH CARE  
V. Ts. Chornomaz, V. S. Biryukov  
For simulation of prognosis of optimal development of primary link of health care in the Odessa region, alternative ways of development of different types of the system of medical care to the population (SMCP) were studied, as well as the matrix was used, which was completed by five possible variants of SMCP and nine criteria of their estimation.  
The results of mathematical calculations prove that according to examined criteria-signs an optimum decision is a variant of organization of primary medical care by the example of home medicine, number values of which after the weighed and total criteria and pair importance of criteria are low.  
**Keywords:** simulation of the administrative decisions making process, perspective model of primary medical care.

UDC 616.724-07-08-615.83  
INFLUENCE OF RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE LOWER JAW ON THE TEMPORAL-MANDIBULAR JOINTS CONDITION  
E. D. Babov, A. V. Volkovishsky  
Authors have carried out the analysis of consequences of carrying out reconstructive operations on the lower jaw on condition temporal-mandibular joints with various degrees of changes in joints. During treatment of 24 patients with deformations of the lower jaw surgical correction of anomalies of the form and the size of the bottom jaw, physiotherapeutic and medicamentous methods, and also orthodontic correction of occlusive infringements were used. As a result of application of the complex approach, it was possible to keep a parity of elements of TMJ in physiological frameworks after operative intervention.  
**Key words:** temporal-mandibular joint, reconstructive surgery, mandibular deformities.

UDC 619.72-002.77-039-092:612.6.05]-07  
MOLECULAR-GENETIC REASONS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT  
O. V. Pishak, O. P. Mykytyuk  
Data concerning genetic component in appearance and development of rheumatoid arthritis are provided.  
**Key words:** rheumatoid arthritis, genotype, chromosomes.

UDC 618.11-006.443.03  
GRANULOSA THECA CELL TUMOURS OF THE OVARIES  
A. I. Grachov, A. I. Danilenko  
Granulosa theca cell tumours of the ovaries are found very rarely and represent up to 0.4% of all ovarian tumours.  
In this work macro- and microscopic description of this tumour is given, based on postoperational material of the Odessa Municipal Clinical Hospital N 1 Prosectorium.  
This is the first published work in Ukrainian pathomorphologic literature.  
**Key words:** granulosa theca cell tumours, ovary.



# ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

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

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

**Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.**

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

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

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

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригі-

нальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

*Зауважуємо:* загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Фармакологія і фармація», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляди», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;



е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули 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 літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

**Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.**

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR

10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*







ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (117) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (118) 2010

65 років  
Великій Перемозі



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (119) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (120) 2010

Одеському  
медуніверситету

110  
років



# 2011

**Січень**

Пн 3 10 17 24 31  
Вт 4 11 18 25  
Ср 5 12 19 26  
Чт 6 13 20 27  
Пт 7 14 21 28  
Сб 1 8 15 22 29  
Нд 2 9 16 23 30

**Лютий**

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

**Березень**

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

**Квітень**

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

**Травень**

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

**Червень**

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

**Липень**

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

**Серпень**

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

**Вересень**

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

**Жовтень**

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

**Листопад**

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

**Грудень**

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

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**