

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

4 (126) 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

№ 4 (126) 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 —  
**О. А. Шамшуріна**

*На фото:*  
Хаджибейський лиман

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 31.08.2011.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1514.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ПЕРЕБІГ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ НА ПОЛІУРИЧНІЙ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білоокій, О. В. Злотар .....	4
ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ МУКОАДГЕЗИВНИХ ПЛІВОК З ІММОБІЛІЗОВАНИМ ЛІЗОЦИМОМ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ЩОКИ ЩУРИВ С. С. Декіна, А. П. Левицький, І. І. Романовська, С. О. Дем'яненко .....	7
УЧАСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ І ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ У РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА СЕКРЕЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ ІЗ ЖОВЧЮ Л. А. Латишенко, О. М. Долгова, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський .....	10
ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВПЛИВУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ПІД ЧАС МОНОКРОТАЛІНІНДУКОВАНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ А. Г. Попандопуло, Г. М. Салахова .....	14



### Фармакологія і фармація

РОЗРОБКА ДОЗОВОГО РЕЖИМУ КРІОПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ МЕТОДОМ ДВОФАКТОРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська .....	16
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ ТИПОВИХ ІНСТРУКЦІЙ, ПОЛОЖЕНЬ, СТАНДАРТНИХ РОБОЧИХ МЕТОДИК У ФАРМАЦІЇ. ТИПОВИЙ ПРОЕКТ ПОСАДОВОЇ ІНСТРУКЦІЇ ПРОВІЗОРА-КОНСУЛЬТАНТА СІМЕЙНОЇ ФАРМАЦІЇ. НООФАРМАЦІЯ М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, О. П. Шматенко, Т. М. Краснянська, В. В. Трохимчук, Р. Л. Притула, О. М. Горбань, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, Є. С. Бочерікова, І. В. Клименко, О. М. Безугла, М. В. Сятиня .....	19



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2011





ПОРУШЕННЯ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ТА СЛУХУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД СЕРОПОЗИТИВНИХ ЗА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ЖІНОК В. М. Запорожан, <u>І. Л. Бабій</u> , М. В. Дубковська .....	26
КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ ПРИ АСТМІ ФІЗИЧНОГО НАПРУЖЕННЯ У ДІТЕЙ Л. А. Іванова .....	29
СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА Л. С. Кравченко, С. О. Бас, Н. М. Новикова .....	32
РОЗВИТОК ДИТЯЧОЇ КАРДІОХІРУРГІЇ В ОДЕСІ Р. Й. Лекан, О. О. Лосев, В. А. Гудзь, М. Д. Баязитова, В. І. Босенко, К. О. Лосева, О. В. Глянцев, Т. Ю. Шувалова, І. О. Пенгріна, В. П. Бузовський .....	35
РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ У ВНУТРІШНЬООЧНИХ РІДИНАХ У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ І. П. Метеліцина, Г. В. Левицька, Гаффарі Сахбі Бен Мохамед Монсеф .....	37
ПЕРШИЙ ДОСВІД ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ С. О. Соловйов, О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик .....	40
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ОБСТРУКТИВНИМИ ЗМІНАМИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА К. О. Ситник, О. М. Ковальова .....	43
ПРЕДИКТОРИ 5-РІЧНОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗІ СПАДКОВОЮ СХИЛЬНІСТЮ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ С. А. Тихонова, О. В. Хижняк .....	46
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ РОТАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ Хамо Ибрагим .....	50
ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛНОГО СЪЕМНОГО АРМИРОВАННОГО ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ Л. Д. Чулак, В. Г. Шутурминский, В. А. Розуменко .....	54



МЕТЕОРОЛОГІЧНІ ТА ФЕНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ МАСОВИХ ЗАГОСТРЕНЬ ПОЛЕНОВОЇ АЛЕРГІЇ О. Б. Приходько, Т. І. Ємець, М. В. Стеблюк .....	58
---	----





К 130-ЛЕТІЮ АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА БОГОМОЛЬЦА (1881–1946)  
К. К. Васильев ..... 61



67  
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 71

## УВАГА!

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

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

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

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

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 10 від 26.05.2011 р.





УДК 616.36+616.61]-085.24/.25

Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білоокий, О. В. Злотар

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ПЕРЕБІГ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ НА ПОЛІУРИЧНІЙ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Відомо, що рання поліурична стадія сулемової нефропатії супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців і порушенням головного енергозалежного процесу — реабсорбції іонів натрію [2; 6]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу викликає активацію ренін-ангіотензинової системи з реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулювального впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню хибного кола в механізмах розвитку гепаторенального синдрому [5; 10]. В ушкодженні проксимального відділу нефрону та третьої функціональної ділянки печінкової часточки певну роль відіграють перекисне окиснення ліпідів, фібриноліз, протеоліз, фактор некрозу пухлин альфа [4; 9; 11]. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/6435/01/01, державна реєстрація лікарського засобу затверджена наказом МОЗ України від 25.05.2007 р. № 263) для корекції патологічних змін завдяки його здатності збалансовувати регуляторні процеси, що, ймовірно, запобігає ушкодженню нефроцитів і гепатоцитів [3]. Встанов-

лено протекторний вплив зазначеного засобу на перебіг гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії [7]. Водночас захисний вплив препарату GA-40 у корекції гепаторенального синдрому за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії практично не вивчено.

**Мета** дослідження: з'ясувати вплив препарату GA-40 у корекції гепаторенального синдрому за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,18 кг досліджували гепаторенальний синдром за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії, який моделювали шляхом уведення 0,1 % розчину сулеми підшкірно в дозі 5 мг/кг одноразово з проведенням дослідження через 72 год розвитку патологічного процесу за умов гіпонатрієвого раціону харчування [2].

Функцію нирок вивчали, уводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. негайно після збирання сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефір-

ним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові та сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію — методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували екскрецію білка, іонів калію, натрію, креатиніну, клубочкову фільтрацію, фільтраційну фракцію, абсолютну, проксимальну, дистальну реабсорбцію, кліренс іонів натрію, концентраційний індекс ендogenous креатиніну за формулами, наведеними в роботі [8].

Проводили гістоензимохімічні дослідження ферментів на криостатних зрізах печінки та нирок із визначенням активності: сукцинатдегідрогенази з нітротетразолієвим синім і лужної фосфатази методом азосполуки нафтол AS-VI фосфату з міцним червоним TR із кількісним аналізом активності досліджуваних ферментів методом точкового тесту за Г. Г. Автандиловим [1; 8]. Препарат GA-40 вводили щодня внутрішньом'язово в дозі 2 мг/кг маси тіла впродовж усього періоду розвитку гострої ниркової недостатності [3].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері за допомогою програм "Statgrafics" та "Excel 7.0". Усі



експерименти виконані з до-триманням правил проведен-ня робіт з використанням ек-спериментальних тварин (1977) і положень Конвенції Ради Єв-ропи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших на-укових цілях (від 18 березня 1986 р.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень по-казали розвиток морфологіч-них змін, характерних для ге-паторенального синдрому за поліуричної стадії сулемової нефропатії, на що вказувало гальмування активності сукци-натдегідрогенази та лужної

фосфатази в кірковій ділянці нирок і печінці. Застосування препарату GA-40 проявляло захисну профілактичну дію на вказані процеси у кірковій речовині нирок і печінці. Так, до-сліджуваний препарат сприяв відновленню активності сукци-натдегідрогенази та лужної фосфатази в кірковій речовині нирок і третій функціональній ділянці печінкової часточки (рис. 1, 2).

Препарат GA-40 спричинив зростання діурезу, концент-рації та екскреції креатиніну сечі, концентраційного індексу ендogenous креатиніну, швид-кості клубочкової фільтрації на фоні поліуричної стадії суле-мової нефропатії (табл. 1). За

даного патологічного процесу препарат GA-40 призводив до зниження концентрації та ек-скреції іонів калію сечі, концент-рації креатиніну в плазмі кро-ві, концентрації та екскреції білка сечі. За поліуричної ста-дії сулемової нефропатії пре-парат GA-40 викликав знижен-ня концентрації та екскреції іонів натрію сечі, концент-раційного індексу досліджуван-ого катіона, кліренсу іонів нат-рію, дистальної реабсорбції іонів натрію, розрахованої на 100 мкл клубочкового фільтрату (табл. 2). Препарат GA-40 сприяв зростанню концентрації іонів натрію в плазмі крові, фільтраційної фракції дослі-джуваного катіона, його абсо-

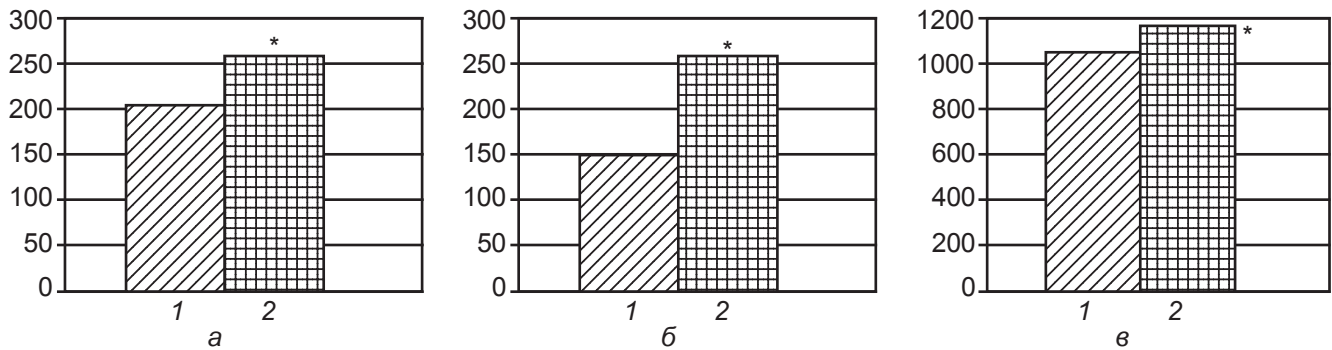


Рис. 1. Зростання активності сукцинатдегідрогенази через 72 год розвитку поліуричної стадії сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40, ум. од.: а — у зовнішній ділянці (Cortex I) кіркової речовини нирок; б — у внутрішній ділянці (Cortex II) кіркової речовини нирок; в — у третій функціональній ділянці печінкової часточки; 1 — поліурична стадія сулемової нефропатії; 2 — поліурична стадія сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40; \* — вірогідність різниць  $p < 0,001$

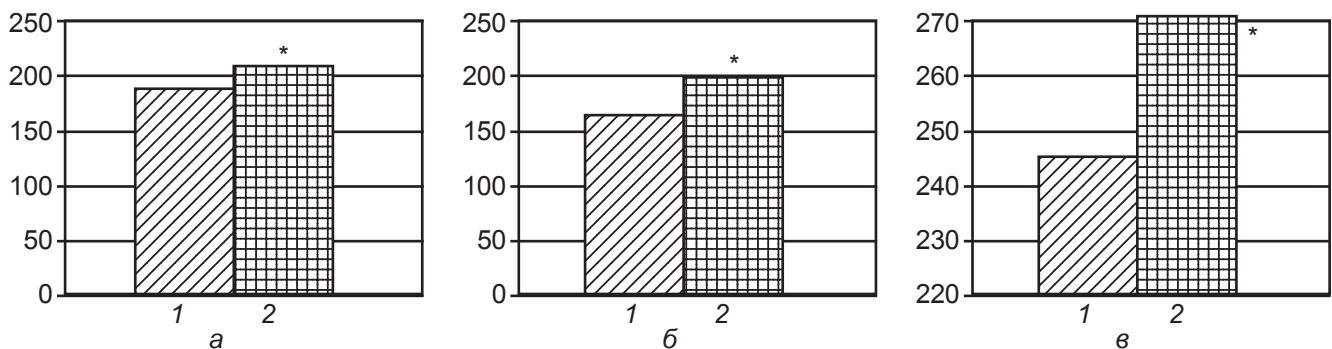


Рис. 2. Зростання активності лужної фосфатази через 72 год розвитку поліуричної стадії сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40, ум. од.: а — у зовнішній ділянці (Cortex I) кіркової речовини нирок; б — у внутрішній ділянці (Cortex II) кіркової речовини нирок; в — у третій функціональній ділянці печінкової часточки; 1 — поліурична стадія сулемової нефропатії; 2 — поліурична стадія сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40; \* — вірогідність різниць  $p < 0,001$



Таблиця 1

**Вплив препарату GA-40 на функціональний стан нирок на поліуричній стадії сулемової нефропатії,  $\bar{x} \pm Sx$ , n=10**

Показники	Поліурична стадія сулемової нефропатії	Поліурична стадія сулемової нефропатії + GA-40	p
Діурез, мл/(2 год · 100 г)	4,160±0,096	4,480±0,091	<0,02
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,650±0,422	6,550±0,579	<0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/(2 год · 100 г)	35,900±1,559	29,380±2,735	<0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,530±0,026	1,730±0,051	<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/(2 год · 100 г)	6,410±0,205	7,750±0,316	<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	158,80±2,67	56,10±1,98	<0,001
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	9,690±0,230	31,090±1,297	<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/(хв · 100 г)	337,40±13,46	1164,5±63,2	<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0820±0,0031	0,0320±0,0024	<0,001
Екскреція білка, мг/(2 год · 100 г)	0,3420±0,0113	0,1430±0,0126	<0,001

Примітки. У табл. 1, 2: p — вірогідність різниць порівняно з поліуричною стадією сулемової нефропатії; n — кількість спостережень.

Таблиця 2

**Вплив препарату GA-40 на показники транспорту іонів натрію на поліуричній стадії сулемової нефропатії,  $\bar{x} \pm Sx$ , n=10**

Показники	Поліурична стадія сулемової нефропатії	Поліурична стадія сулемової нефропатії + GA-40	p
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	3,320±0,123	0,940±0,073	<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	124,20±1,05	137,00±1,33	<0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/(хв · 100 г)	41,890±1,601	159,75±9,35	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/(2 год · 100 г)	13,890±0,663	4,250±0,362	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	4,130±0,185	0,370±0,038	<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/(хв · 100 г)	41,780±1,598	159,72±9,35	<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,720±0,010	99,970±0,009	<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,0270±0,0009	0,0070±0,0005	<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/(2 год · 100 г)	0,1120±0,0052	0,0310±0,0026	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/(2 год · 100 г)	503,950±11,888	609,830±15,429	<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/(2 год · 100 г)	4,510±0,182	18,550±1,111	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	1,250±0,032	0,440±0,017	<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл $C_{cr}$	11,130±0,089	13,250±0,133	<0,001

лютної, відносної, проксимальної та дистальної реабсорбції.

Застосування препарату GA-40, з відомими властивостями підтримувати збалансованість між регуляторними процесами (активація симпатичної нервової системи — катаболізм — кислотність й активація парасимпатичної нервової системи — анаболізм — лужність), проявляється в захисній дії на проксимальний відділ нефрону та печінкову часточку, що відновлює активність лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази у третій функціональній ділянці печінкової часточки, гальмує розвиток гепаторенального синдрому в кірковій речовині нирок і печінці за рахунок виключення вазоконстрикторного ефекту ангіотензину 2, антиоксидантних властивостей препарату, його здатності знижувати концентрацію фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові [3]. Той факт, що препарат GA-40 призводив до зниження концентрації й екскреції іонів калію сечі, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації й екскреції білка сечі, зумовлений антиоксидантними, цитопротекторними властивостями досліджуваного засобу патогенетичної корекції. За поліуричної стадії сулемової нефропатії препарат GA-40 викликав зниження концентрації й екскреції іонів натрію сечі, концентраційного індексу досліджуваного катіона, кліренсу іонів натрію, дистальної реабсорбції іонів натрію, розрахованої на 100 мкл клубочкового фільтрату, що також підтвердило захисні компенсаційні впливи на нирку досліджуваного засобу. Препарат GA-40 спричинив зростання концентрації іонів натрію в плазмі крові, фільтраційної фракції досліджуваного катіона, його абсолютної, відносної, проксимальної та дистальної реабсорбції, що було зумовлено коригувальною, протекторною дією засобу на канальцевий відділ нефрону.





Таким чином, потужні сано-генетичні властивості препарату GA-40 сприяли покращанню головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію в проксимальних і дистальних канальцях за поліурічної стадії сулемової нефропатії.

### Висновки

Препарат GA-40 в умовах розвитку гепаторенального синдрому за поліурічної стадії сулемової нефропатії виявляв захисну дію на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок і печінці, що проявляється у відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок і сукцинатдегідрогенази у третій функціональній ділянці печінкової часточки та супроводжується покращанням головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію в проксимальних і дистальних канальцях.

**Перспективи.** З'ясування протекторного впливу препарату GA-40 на запобігання дисфункції печінки і нирок за умов

розщеплення окиснення та фосфорилювання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Методы изменения клеток и ядер / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1973. — 159 с. — (Морфометрия в патологии)
2. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. — 2001. — № 5 (67). — С. 16–19.
3. Дікал М. В. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 14–16.
4. 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.
5. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 4–14.
6. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального каналь-

ця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72–76.

7. Роговий Ю. Є. Вплив препарату GA-40 на перебіг гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 1 (111). — С. 19–22.

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

9. *TNF- $\alpha$ -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion* / K. K. Meldrum, Y. Xiao, R. R. Desrosiers, R. Beliveau // *American Journal Physiology*. — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. 540–546.

10. *Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation* / Helmy Siragy, Chun. Xue, Peter Abadir [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45, N 1. — P. 133–137.

11. *Zhu Ning. Removal of tumor necrosis factor-J and interleukin-1 by plasma exchange in patients with diffuse proliferative glomerulonephritis* / Ning Zhu, Zhi-yong Zheng, Xiang-mei Chen // *J. Mod. Med.* — 2004. — Vol. 14, N 9. — P. 24–30.

УДК 577.15(088.8)

С. С. Декіна<sup>1</sup>, А. П. Левицький<sup>2</sup>, І. І. Романовська<sup>1</sup>, С. О. Дем'яненко<sup>2</sup>

## ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ МУКОАДГЕЗИВНИХ ПЛІВОК З ІММОБІЛІЗОВАНИМ ЛІЗОЦИМОМ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ЩОКИ ЩУРІВ

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота в даний час є однією з найважливіших проблем стоматології. Ефективну протизапальну, імунокоригувальну, бактеріолітичну й адаптаційно-трофічну дію має лізоцим, фермент класу гідролаз, що широко застосовується при лікуванні хронічних септичних і

гнійних процесів, афтозних стоматитів та інших інфекційних захворювань. Лізоцим нетоксичний, не спричинює подразнювальної дії та може використовуватися при поганій переносимості інших антибактеріальних препаратів [1].

Пероральний шлях застосування білків, пептидів або нуклеотидів не завжди ефектив-

ний, що пояснюється їх нестабільністю і низькою проникністю слизових оболонок для високомолекулярних речовин [2]. Використання мукоадгезивних лікувальних плівок (МАЛП) дозволяє підвищити біодоступність включеного препарату внаслідок створення локальної концентрації та збільшення тривалості контакту з патологічно



зміненою слизовою оболонкою порожнини рота [3–5].

**Метою** роботи стало дослідження протизапальної дії розроблених мукоадгезивних плівок із лізоцимом на слизову оболонку щоби щурів. Матрицею для іммобілізації лізоциму був обраний мукоадгезивний модифікований природний полімер — желатин — через гідрофільність, велику кількість груп, здатних утворювати водневі зв'язки, рухливість ланцюгів, достатню для дифузії як через слиз, так і епітеліальну тканину. Для посилення мукоадгезії полімерних плівок під час іммобілізації використовували натрієву сіль карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), що характеризується великим вмістом полярних груп (таких як COOH і OH) [5].

#### Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях використовували комерційний препарат лізоциму (КФ 3.2.1.17) яєчного білка ("Applichem", Бельгія), харчового желатину (ДСТУ 11253-89), Na-КМЦ (Akucell AF 3265 харч., Росія), гліцерин (фарм.), хлоргексидину біглюконат (КП «Луганська обласна "Фармація"», Україна).

Гідролітичну активність лізоциму визначали бактеріолітичним методом, використовуючи як субстрат ацетоновий порошок *Micrococcus lysodeikticus* (штам 2665) [1]. Вміст білка в препараті контролювали методом Bradford [6].

Іммобілізацію лізоциму проводили таким чином: до 9 см<sup>3</sup> 15%-го водного розчину желатину додавали 1 см<sup>3</sup> водного розчину лізоциму в концентрації 0,1 / 0,5 / 1 % від желатину, перемішували протягом 20 хв при температурі 30 °С, потім додавали 1 см<sup>3</sup> гліцерину та 1 см<sup>3</sup> водного розчину Na-КМЦ у концентрації 0,5 % від желатину, з подальшим ретельним перемішуванням. Отриману суміш виливали на підкладку, сушили при кімнат-

ній температурі. Після висушування висікали плівки діаметром 6 мм, обробляли 0,05%-м розчином хлоргексидину біглюконату, герметично запакували та зберігали при температурі +4 °С.

У досліджах *in vitro* були вивчені фізико-хімічні особливості функціонування іммобілізованого препарату порівняно з вільним (збереження активності лізоциму після іммобілізації, рН, термооптими активності, час зберігання), вплив 0,05%-го розчину хлоргексидину біглюконату на активність лізоциму.

У досліджах *in vivo* використовували 42 щури лінії Вістар (самки віком 15 міс.). У I серії біологічних експериментів на 18 інтактних тваринах перевіряли здатність лізоциму дифундувати з МАЛП у слизову оболонку щоби щурів, яким накладали плівку з лізоцимом. Через 10 і 30 хв після накладання МАЛП відсікали відповідну ділянку слизової оболонки порожнини рота (СОПР) під плівкою (після її видалення) та в гомогенаті тканини визначали активність лізоциму. У II серії біологічних дослідів на 24 щурах вивчали вплив МАЛП з лізоцимом на розвиток запальних процесів у СОПР після моделювання стоматиту за допомогою бджолиної отрути [7]. Тварини були розподілені на 3 групи по 8 особин: 1-ша — контроль, 2-га і 3-тя — експериментальний стоматит. У 3-й групі на місце введення бджолиної отрути накладали на 20 хв МАЛП. Через 2 доби тварин забивали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) і в гомогенаті СОПР визначали рівень маркерів запалення [8]: активність еластази, концентрацію малонового діальдегіду (МДА), показник мікробного обсіменіння тканин — активність уреазі [9], рівень неспецифічного імунітету — активність лізоциму [9].

Отримані дані оброблялися після формування бази даних у Microsoft Excel. Статистичну

обробку проводили за допомогою Microsoft Excel (для параметричних даних — середнє значення M, стандартне відхилення sd). Для визначення статистичних відмінностей кількісних показників у виділених групах і підгрупах тварин застосовувалися непараметричні критерії (критерій знаків і U-критерій Манна — Уїтні). Вірогідними дані вважалися при рівнях значущості P<0,05 і P<0,01. Розрахунок показників виконували за допомогою SPSS 15.0.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У досліджах *in vitro* досліджено збереження гідролітичної активності лізоциму після іммобілізації при різних масових відношеннях фермент : носій (рис. 1), доведена доцільність використання 0,5–1%-ї концентрації лізоциму в плівці.

У результаті іммобілізації ферменту в желатині з додаванням Na-КМЦ отримані однорідні прозорі полімерні плівки блідо-жовтого кольору, товщиною 0,4 мм, характеристики яких наведені в табл. 1.

Нами показано 100 % збереження активності іммобілізованого лізоциму після антисеп-

Гідролітична активність, % від вих.

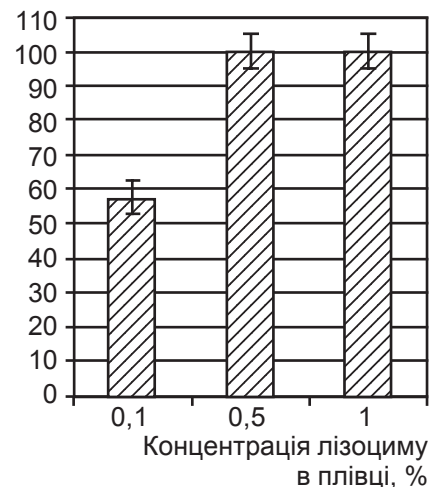


Рис. 1. Залежність гідролітичної активності лізоциму від його вмісту у мукоадгезивних лікувальних плівках



Таблиця 1  
Характеристики вільного й іммобілізованого лізоциму

Властивість ферменту	Лізоцим	
	Вільний	Іммобілізований
Активність, од/см <sup>3</sup>	2500±125	2500±125
pH-оптимум	6,2	6,7
Термооптимум, °C	50–55	45–60
Час зберігання, міс.	0,25	6

тичної обробки плівок хлоргексидину біглюконатом, препаратом бактерицидної дії відносно грам-позитивних і грам-негативних бактерій.

Досліджено здатність іммобілізованого лізоциму (вміст у

плівці 0,5–1 %) дифундувати з МАЛП у водний розчин. Згідно з проведеними експериментами, 75 % літичної активності іммобілізованого ферменту спостерігається вже через 30 хв інкубації.

Результати експериментів у I біологічній серії досліджень подані на рис. 2. Найбільша концентрація лізоциму у тканині спостерігається після використання МАЛП з 1,0%-м вмістом ферменту. Тривалість аплікації повинна бути не менше 15 хв.

Результати експериментів II біологічної серії наведені в табл. 2, з якої видно, що моделювання стоматиту спричинює вірогідне збільшення рівня маркерів запалення (еластази та МДА), значне (у 2,6 рази) збільшення активності уреаз

та явну тенденцію до збільшення активності лізоциму. Однак через великий розкид показників зміна активності лізоциму невірогідна.

Таким чином, використання лізоцимних МАЛП на основі желатину забезпечує надходження ензиму до ураженої ділянки, з подальшою ферментативною протизапальною й антимікробною дією при експериментальному стоматиті.

Ці дані свідчать про доцільність клінічного дослідження МАЛП з лізоцимом у хворих на стоматит.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Левицький А. П.* Лізоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицький. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
2. *Morishita M.* Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? (Review) / M. Morishita, N. A. Peppas // *Drug Discovery Today*. – 2006. – Vol. 11, N 19/20. – P. 905–910.
3. *Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури та власних досліджень)* / І. С. Гриновець, Т. Г. Калинюк, А. В. Мальований [та ін.] // *Журнал АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 336–343.
4. *Харенко Е. А.* Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // *Хим.-фарм. журнал*. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.
5. *Punitha S.* Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system — a review / S. Punitha, Y. Girish // *Int. J. Res. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 1, N 2. – P. 170–186.
6. *Якубке Х. Д.* Аминокислоты, пептиды, белки / Х. Д. Якубке. – М. : Наука, 1985. – С. 335–356.
7. *Ткачук Н. И.* Биохимические изменения в тканях полости рта крыс при воспроизведении стоматита с помощью пчелиного яда / Н. И. Ткачук, В. Я. Скиба, А. П. Левицький // *Вісник стоматології*. – 2007. – № 6. – С. 16–20.
8. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации)* / А. П. Левицький, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
9. *Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации* / сост. А. П. Левицький, О. А. Макаренко [и др.]. – К. : ГФЦ, 2007. – 22 с.

Вміст лізоциму, од/кг тканини

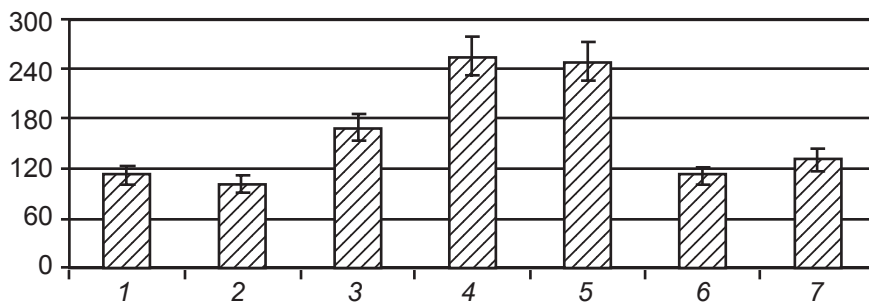


Рис. 2. Нагромадження лізоциму в тканині слизової оболонки порожнини рота щурів після накладання мукоадгезивних лікувальних плівок із лізоцимом: 1 — контроль; 2 — концентрація лізоциму 0,1 % (20 хв); 3 — концентрація лізоциму 0,5 % (20 хв); 4 — концентрація лізоциму 1,0 % (20 хв); 5 — концентрація лізоциму 1,0 % (15 хв); 6 — концентрація лізоциму 1,0 % (10 хв); 7 — концентрація лізоциму 1,0 % (5 хв)

Таблиця 2

#### Вплив мукоадгезивних лікувальних плівок з лізоцимом на біохімічні показники слизової оболонки порожнини рота щурів при експериментальному стоматиті

Показник	1-ша група, контроль	2-га група, стоматит	3-тя група, стоматит + МАЛП
Еластаза, мкат/кг	0,030±0,002	0,049±0,003 p<0,001	0,037±0,003 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
МДА, ммоль/кг	15,1±1,1	19,8±0,8 p<0,05	16,0±1,0 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05
Уреаза, мк-кат/кг	1,02±0,24	2,63±0,44 p<0,05	1,06±0,43 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3
Лізоцим, од/кг	138±32	87±34 p>0,1	210±70 p>0,1; p <sub>1</sub> >0,05

Примітка. p — показник вірогідності різниці з 1-ю групою; p<sub>1</sub> — показник вірогідності різниці з 2-ю групою.



Л. А. Латишенко, О. М. Долгова, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський

## УЧАСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ І ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ У РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА СЕКРЕЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ ІЗ ЖОВЧЮ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Опіюїдні пептиди — група регуляторних пептидів із широким спектром біологічної активності як у нервовій, так і у травній системах, що обумовлює перспективність розробки лікарських препаратів на їх основі [1–3]. Одним із таких препаратів є гексапептид даларгін, якому притаманна здатність модулювати ендogenous процеси в організмі, не справляючи при цьому значного впливу на основні параметри гомеостазу [3].

Слід відзначити, що найбільшими «акцепторами» даларгину є тканини нирок, печінки і легень [3].

Низкою експериментальних робіт показано вплив даларгину на секрецію жовчі [4–6].

Фізіологічна дія опіюїдних пептидів опосередкована їх взаємодією з опіюїдними рецепторами, локалізованими у центральній нервовій системі та на клітинах вісцеральних органів [2; 7].

Отже, гепатотропні ефекти даларгину можуть реалізуватися, по-перше, через безпосередню взаємодію з опіюїдними рецепторами печінки. По-друге, даларгін, зв'язуючись з опіюїдними рецепторами в нервовій системі, може модулювати адренергічні й холінергічні механізми регуляції функцій гепатобіліарної системи. На користь такого опосередкованого способу дії даларгину свідчить те, що внутрішньопортальне введення блокатора опіюїдних рецепторів налоксону не повністю усуває вплив енкефалінів на секрецію жовчі, а гіпохолеретичний ефект даларгину не ви-

явлений у низці дослідів на ізольованій печінці [6; 8].

Враховуючи, що дія опіюїдних пептидів на секреторну активність травних залоз можлива лише за тісної взаємодії цих пептидів із парасимпатичними і симпатичними ланками нервової регуляції [2], а також оскільки значна частина функціональних розладів гепатобіліарної системи пов'язана з порушеннями адренергічних і холінергічних механізмів її регуляції [9], **метою** нашої роботи було дослідження участі  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів та М- і Н-холіноорецепторів у реалізації ефектів синтетичного аналога лей-енкефаліну гексапептиду даларгину на жовчосекреторну функцію.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 180–220 г (n=88). Даларгін вводили внутрішньопортально дозою 10 мкг/кг маси тіла тварини (n=16). Також досліджено вплив блокатора  $\alpha$ -адренорецепторів фентоламіну дозою 250 мкг/кг (n=10),  $\beta$ -адренорецепторів — обзидану дозою 50 мкг/кг (n=5), М-холіноорецепторів — атропіну дозою 20 мкг/кг (n=10) і Н-холіноорецепторів — бензогексонію дозою 5 мг/кг (n=8) на жовчосекреторну функцію. В окремих чотирьох серіях дослідів за 10 хв до введення даларгину застосовували відповідні перелічені блокатори (n=22). Контролем слугувала група щурів, яким у воротну вену вводили фізіологічний розчин дозою 1 мл/кг (n=17).

Для дослідження секреторної функції печінки щурам, що перебували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньочеревно), проводили лапаротомію з подальшим канюлюванням загальної жовчної протоки. Проби жовчі збирали кожні 10 хв упродовж 2,5 год дослідів. У кожній півгодинній пробі отриманої жовчі модифікованим методом тонкошарової хроматографії [10] визначали жовчні кислоти: таурохолеву (ТХК), суміш таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої (ТХДХК + ТДХК), глікохолеву (ГХК), суміш глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої (ГХДХК + ГДХК), холеву (ХК), суміш хенодезоксихолевої та дезоксихолевої (ХДХК + ДХК). Для відображення біосинтетичної та секреторної функцій печінки проаналізовано зміни концентрації жовчних кислот (кількість речовини в одиниці об'єму, мг%) та оцінено інтенсивність їх секреції за кількістю речовини, продукованої печінкою у розрахунку на одиницю маси тіла тварини (міліграм речовини на грам маси тіла тварини).

Статистичну обробку отриманих даних проводили стандартизованими методами варіаційної статистики із використанням програмного забезпечення (Statistica 6.0) з урахуванням t-критерію Стьюдента, оскільки отримані дані мали нормальний розподіл.

### Результати дослідження та їх обговорення

Даларгін викликає зменшення об'єму секретованої жовчі



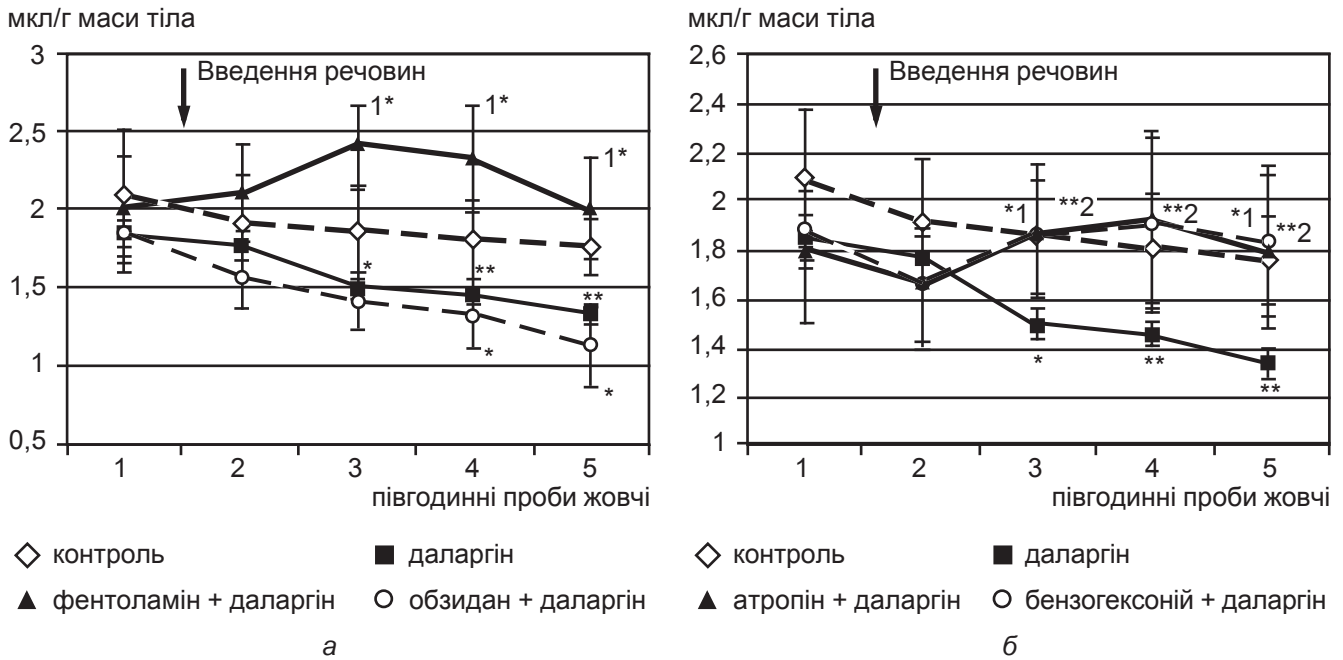


Рис. 1. Вплив даларгіну (1 мкг/100 г) на секрецію жовчі печінкою щурів за умов блокади адренорецепторів (а) та холінорецепторів (б): \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  щодо контролю; 1\* —  $p < 0,05$  — фентоламін із даларгіном щодо даларгіну; \*1 —  $p < 0,05$  — атропін із даларгіном щодо даларгіну; \*\*2 —  $p < 0,01$  — бензогексоній з даларгіном щодо даларгіну

на 19,4 % ( $p < 0,05$ ) — 24,9 % ( $p < 0,01$ ) щодо контролю (рис. 1). Гальмування секреції є довготривалим: спостерігається впродовж 2 год після введення пептиду. Даларгін викликає зростання концентрації ТХК на 30,6 % ( $p < 0,05$ ) і ТХДХК + ТДХК на 42,73 % ( $p < 0,05$ ), ГХДХК + ГДХК на 28,81 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Однак оскільки об'єм виділеного

секрету зменшується, то, незважаючи на збільшення концентрації кон'югованих холатів, інтенсивність їх секреції менша, ніж у контролі. Абсолютна кількість виділеної ХК знижується на 42,31 % ( $p < 0,05$ ), ТХК — на 26,27 % ( $p < 0,05$ ), ГХК — на 30,33 % ( $p < 0,01$ ), ХК — на 42,86 % ( $p < 0,001$ ) і ХДХК + ДХК — на 32,14 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем.

При дії даларгіну за умов блокади  $\alpha$ -адренорецепторів фентоламіном підвищується об'ємна швидкість секреції жовчі на 60,66 % ( $p < 0,01$ ) — 49,25 % ( $p < 0,05$ ) щодо окремого введення даларгіну (див. рис. 1, а). При цьому зменшується концентрація у жовчі ТХК на 21,42 % ( $p < 0,05$ ) і ТХДХК + ТДХК на 22,33 % ( $p < 0,05$ ) щодо ефектів гекса-

Таблиця 1

**Зміни концентрації жовчних кислот (мг%) під впливом даларгіну за умов застосування адреноблокаторів,  $M \pm m$**

Час, хв	Концентрація жовчних кислот, мг%					
	ТХК	ТХДХК + ТДХК	ГХК	ГХДХК + ГДХК	ХК	ХДХК + ДХК
Фізіологічний розчин, n=17						
30	173,45±6,33	98,13±4,90	127,78±6,08	30,86±4,58	18,00±3,45	7,83±0,99
60	171,00±2,18	93,83±4,60	127,18±8,09	30,30±2,33	18,23±4,67	7,75±1,66
90	162,50±2,37	88,68±4,47	120,13±8,77	27,70±1,64	17,96±3,08	7,18±1,50
120	157,80±2,97	83,90±4,12	112,73±9,88	24,40±1,63	17,59±3,55	7,25±1,70
150	150,55±5,01	81,38±6,13	105,53±8,59	24,0±2,9	16,45±2,27	7,15±2,11
Даларгін, n=16						
30	174,23±8,35	105,53±12,23	137,20±8,03	35,05±5,81	16,74±2,05	9,48±1,71
60	179,80±6,83	108,45±12,83	136,53±9,73	31,03±3,91	15,12±2,16	9,20±1,61
90	186,1±7,5#	112,50±13,85	126,65±8,23	27,88±3,84	14,31±1,86	8,83±1,48
120	189,5±10,1#	116,50±14,04#	128,90±10,07	31,43±3,90#	13,48±1,37	8,48±1,44
150	196,63±11,00#	116,20±14,95#	120,40±11,58	26,70±3,51	12,59±1,20	7,90±1,11



Час, хв	Концентрація жовчних кислот, мг%					
	ТХК	ТХДХК + ТДХК	ГХК	ГХДХК + ГДХК	ХК	ХДХК + ДХК
Фентоламін + даларгін, n=5						
30	169,50±11,29	101,88±9,55	146,55±13,48	39,33±5,91	19,55±4,79	8,33±2,68
60	176,33±10,48	108,23±11,75	156,80±14,44	43,73±6,17	16,63±3,91	7,33±1,81
90	170,68±8,66	100,23±5,73	141,70±14,90	39,03±8,44	18,65±2,90*	8,38±1,91
120	171,25±2,58*	97,48±3,16*	126,63±36,03	35,98±9,48	15,05±3,33	6,40±2,20
150	154,1±10,9*	90,33±3,88*	93,33±46,58	27,60±13,09	8,93±1,45*	4,63±2,16*
Обзидан + даларгін, n=6						
30	162,60±7,39	100,60±5,32	135,93±6,09	32,60±10,18	15,05±5,29	10,70±1,71
60	166,20±11,34	103,55±7,50	140,40±4,99	32,15±7,26	16,35±5,00	10,15±0,79
90	167,13±7,80*	105,10±5,37	139,03±5,14	30,33±5,82	15,05±4,56	9,78±1,25
120	166,1±6,1*	108,23±7,31	137,03±9,11	30,33±6,26	14,38±4,85	8,68±0,99
150	148,6±14,8*	90,25±8,67*	113,55±19,20	21,53±4,58	10,40±2,80	6,93±1,73
Атропін + даларгін, n=5						
30	174,15±7,78	99,93±9,93	101,93±23,40	21,30±7,08	26,53±3,91	10,38±1,91
60	175,55±8,35	98,98±12,63	104,85±21,90	22,93±7,25	23,30±5,62	9,78±1,44
90	180,58±7,52	102,23±8,91	96,55±7,48	22,48±4,90	22,70±3,82	9,35±1,24
120	182,23±14,90	101,98±15,56	97,20±20,73	20,40±7,87	20,40±4,24	8,75±0,47
150	181,65±9,45	94,98±7,18*	83,68±10,52	16,18±2,37	18,65±2,80	8,50±0,65
Бензогексоній + даларгін, n=6						
30	172,13±12,77	103,50±4,45	153,55±5,76	44,33±5,93	20,45±3,33	8,60±0,95
60	157,15±12,27*	88,08±6,25*	130,88±12,83	28,50±4,10	24,50±1,94*	10,70±1,43
90	162,95±12,03*	88,00±3,72*	136,65±7,04	29,45±2,26	24,50±2,32*	11,70±1,53*
120	159,45±9,63*	88,43±10,32*	135,73±8,12	31,25±4,44	22,20±3,98*	9,48±0,97
150	118,3±19,3*	58,65±9,88*	87,78±27,38*	18,83±2,02*	21,23±2,97	5,68±0,87*

Примітка. # —  $p < 0,05$  щодо контролю; \* —  $p < 0,05$  щодо даларгіну.

пептиду (див. табл. 1). Максимально зменшується концентрація ХК наприкінці 2-ї години досліду на 29,08 % ( $p < 0,05$ ) щодо даларгіну (див. табл. 1). Концентрація ХДХК + ДХК зменшується на 41,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з дією пептиду (див. табл. 1). Однак за рахунок збільшення виділеного об'єму жовчі в умовах блокади адренорецепторів сумарна секреція ТХК і ХК зростає порівняно зі значеннями, отриманими при введенні лише даларгіну (рис. 2).

За умов введення даларгіну з обзиданом концентрація ТХК знижується на 24,41 % ( $p < 0,05$ ), ТХДХК + ТДХК — на 22,3 % ( $p < 0,05$ ) щодо окремого введення пептиду (див. табл. 1). Секреція ТХК зменшується на 44,1–56,63 % ( $p < 0,05$ ), ТХДХК + ТДХК на 41,6 % ( $p < 0,05$ ) —

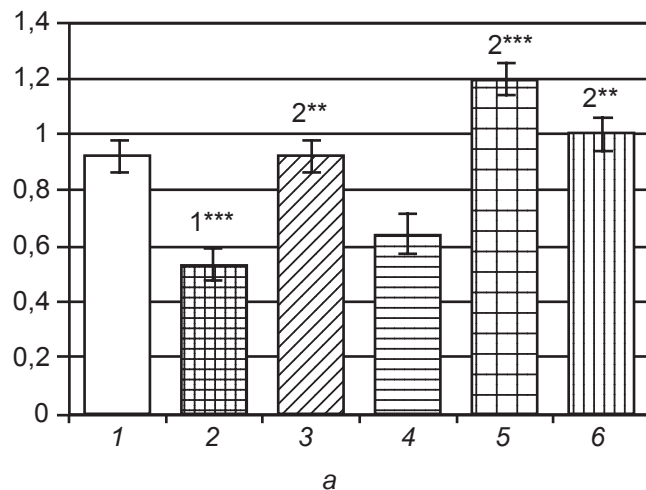
59,35 % ( $p < 0,01$ ), ГХДХК + ГДХК на 63,64 % ( $p < 0,05$ ) і ХК — на 50 % ( $p < 0,01$ ) (див. рис. 2). Після введення даларгіну за умов блокади М-холінорецепторів атропіном інтенсивність секреції жовчі зростає на 22,22–33,58 % ( $p < 0,05$ ) щодо окремого введення даларгіну (див. рис. 1, б). При цьому в останній пробі жовчі зменшується концентрація ТХДХК + ТДХК на 18,33 % ( $p < 0,05$ ) та ГХК на 15,75 % ( $p < 0,05$ ) щодо дії даларгіну (див. табл. 1). Тим же часом загалом за дослід секретія ХК зростає на 123,2 % ( $p < 0,001$ ) і ХДХК + ДХК на 30,17 % ( $p < 0,05$ ) порівняно із введенням даларгіну (див. рис. 2, б). Секреція жовчі при дії даларгіну за умов попередньої блокади Н-холінорецепторів посилюється порівняно з окремим введенням пептиду на

24,66–37,31 % ( $p < 0,01$ ) (див. рис. 1, б), тобто змінюється подібно до того, як при введенні пептиду з попередньою блокадою  $\alpha$ -адренорецепторів і М-холінорецепторів.

При введенні даларгіну на тлі бензогексонію зменшується концентрація кон'югованих жовчних кислот і підвищується концентрація вільних холатів порівняно з показниками при дії даларгіну: ХК — на 62–64,69 % ( $p < 0,05$ ) і ХДХК + ДХК — на 32,5 % — 22,11 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1). Ймовірно бензогексоній як гангліоблокатор усуває вплив як парасимпатичної, так і симпатичної ланок автономної нервової регуляції, що вказує на залучення обох відділів автономної нервової системи до реалізації впливу даларгіну на холесекрецію. Тобто для впливу да-



мг/г маси тіла



мг/г маси тіла

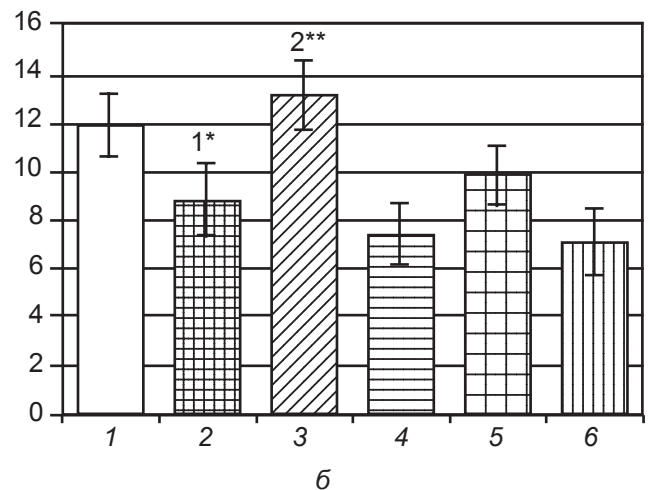


Рис. 2. Вплив даларгіну (1 мг/100 г) на секрецію таурохолевої (а) і холевої (б) кислот із жовчю за умов блокади адренорецепторів і холінорецепторів: 1 — контроль; 2 — даларгін; 3 — фентоламін + даларгін; 4 — обзидан + даларгін; 5 — атропін + даларгін; 6 — бензогексоній + даларгін; 1\* —  $p < 0,05$ ; 1\*\*\* —  $p < 0,001$  щодо контролю; 2\*\* —  $p < 0,05$ ; 2\*\*\* —  $p < 0,001$  щодо даларгіну

ларгіну на секрецію основних специфічних компонентів жовчі — жовчних кислот — необхідне перебування в активному стані  $\alpha$ -адренорецепторів і М- та Н-холінорецепторів.

Таким чином, даларгін викликає зменшення об'єму секретованої печінкою жовчі, але не приводить до збільшення її холелітичності, оскільки концентрація кон'югованих жовчних кислот при дії пептиду зростає. Зміни ефектів даларгіну при блокаді адрено- і холінорецепторів свідчать, що він впливає на жовчосекреторну функцію, модулюючи відповідні нервові механізми її регуляції. Це може бути підставою до подальшого дослідження дії даларгіну на гепатобіліарну систему для обґрунтування його використання у клінічній практиці, зокрема, при функціональних розладах печінки, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, у тому числі таких, які супроводжуються жовчною гіпертонією.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Просекина Е. Ю. Модулирующее влияние лей-энкефалина на желудочную секрецию при использовании различных стимуляторов

/ Е. Ю. Просекина, Т. А. Томова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 29–31.

2. Vaccarino A. L. Endogenous opiates: 1999 / A. L. Vaccarino, A. J. Kastin // Peptides. — 2000. — Vol. 21, N 12. — P. 1975–2034.

3. Паламарчук В. І. D-ларгін ФС від ЗАТ «Лекхім-Харків»: високо-ефективний препарат від вітчизняного виробника з міжнародним сертифікатом якості / В. І. Паламарчук, М. М. Гвоздяк, О. В. Шуляренко // Український медичний часопис. — 2010. — Т. 79, № 5. — С. 121–122.

4. Масюк Т. В. Секреторна функція печінки при дії енкефалінів : автореф. дис. ... канд. біол. наук / Т. В. Масюк. — К., 1996. — 17 с.

5. Вплив опіоїдних пептидів на жовчосекреторну функцію печінки щурів за різних умов їх введення / Л. А. Латищенко, Ж. В. Картіфузова, Є. М. Решетнік [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — Вип. 3. — С. 152–155.

6. Рудин І. В. Влияние даларгина на желчеотделительную функцию печени // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 21–25.

7. Медведев М. А. Роль опиоидных рецепторов печени в регуляции желчеотделения / М. А. Медведев, И. В. Рудин, А. Ф. Гараева // Бюлле-

тень экспериментальной биологии и медицины — 2006. — Т. 142, № 11. — С. 494–496.

8. The role of opioid receptors in regulation of enkephalins-induced choleresis / L. A. Latyshenko, E. M. Reshetnik, S. P. Veselsky [et al.] // The Journal of Physiological Sciences. — 2009. — Vol. 59, Suppl. 1 — P3PM–15–3. — P. 387.

9. Харченко Н. В. Гастроентерология / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. — К., 2007. — 720 с.

10. А. с. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях / С. П. Весельский, П. С. Лященко, И. А. Лукьяненко. — № 1624322 ; опубл. 30.01.1991, Бюл. № 4.



А. Г. Попандопуло, Г. М. Салахова

## ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВПЛИВУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ПІД ЧАС МОНОКРОТАЛІНІНДУКОВАНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії  
ім. В. К. Гусака НАМН України», Донецьк

Проблема легеневої гіпертензії (ЛГ) до сьогодні залишається невирішеною в усьому світі. Найбільш перспективними препаратами для лікування зазначеного захворювання вважаються: синтетичний простагліцин і його аналоги (епростенол, ілопрост), антагоністи рецепторів ендотеліну-1 (бозентан) та інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл) [1]. Однак їх ефективність не завжди достатня, є обмеження, пов'язані з методикою застосування, а також перешкоди в їх використанні з фінансової точки зору.

Тим же часом в останні роки в світі велика увага приділяється можливості застосування стовбурових клітин у лікуванні різних захворювань і патологічних станів, у тому числі на фоні ЛГ [2].

Основним патофізіологічним механізмом розвитку ЛГ при захворюваннях різної етіології вважається дисфункція ендотелію [3]. У попередніх роботах нами була показана ефективність впливу мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) на функцію ендотеліоцитів на 30-ту добу після їх використання за допомогою вивчення основних маркерів цього процесу — метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1 і фактора Віллебранда [4].

Проте при деяких формах ЛГ, наприклад, при сімейній або тій, що розвинулася на фоні системного захворювання сполучної тканини, одноразове вве-

дення МСК не може спричинити остаточного лікувального ефекту через збереження початкового ушкоджуючого агента, тому для забезпечення клінічно значущого результату клітинної терапії часто необхідні введення МСК з певною періодичністю.

Нами припущено існування «терапевтичного вікна» — періоду найбільшої ефективності клітинної терапії, який може бути найважливішим, наприклад, у пацієнтів із вродженими вадами серця, раніше визнаних неоперабельними у зв'язку з розвитком «необоротних» змін з боку судин легенів.

Таким чином, **метою** виконаної роботи стало вивчення віддалених наслідків дії клітинної терапії на ендотеліальну дисфункцію під час монокроталініндукованої ЛГ, що дозволяють визначити оптимальну лікувальну тактику у разі клінічного використання МСК.

### Матеріали та методи дослідження

Під час експерименту 40 самців щурів породи Wistar були розподілені на 2 групи: групу контролю утворили 20 тварин з підтвердженою ЛГ [1], що отримали у хвостову вену ін'єкції суспензії МСК дозою 1 млн/кг і були виведені з експерименту на 30-ту добу після зазначеної маніпуляції; основну групу — 20 щурів, які отримали аналогічну клітинну терапію і виведені з експерименту на 45-ту добу.

Рівень ендотеліальної дисфункції в експериментальних тварин визначався згідно з концентрацією в плазмі крові метаболітів оксиду азоту колориметричним методом із реактивом Грісса, ендотеліну-1 і фактора Віллебранда імуноферментним методом за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA SYSTEM (AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH) і ELISA Kit for Rat Von Willebrand Factor (Uscn Life Science Inc. Wuhan) відповідно.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням статистичних пакетів "Stadia 6.0" (посвідчення ДР № 0115-97.1.0 Rus, осіб. № 1206), "MedStat" (версія 3, сер. № MS000027) з використанням адекватних методів біостатистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Концентрація фактора Віллебранда на 45-ту добу після лікування вірогідно перевищила ті ж показники контрольної групи в 1,4 рази і становила відповідно  $(289,0 \pm 5,2)$  і  $(211,0 \pm 7,0)$  % (табл. 1). Хоча і не вірогідно, але все ж на 45-ту добу після введення МСК відзначена також тенденція до підвищення рівня ендотеліну-1 у плазмі крові порівняно з тими ж показниками на 30-ту добу дослідження. Водночас зареєстровано і збільшення концентрації метаболітів оксиду азоту, що, на наш погляд, може бути пов'язано зі збереженням





Таблиця 1

**Рівні факторів ендотеліальної дисфункції  
в основній групі порівняно з контролем, n=20**

Ендотеліальний фактор	Контрольна група	Основна група
Метаболіти NO, мкмоль/л	28,20±2,42	33,10±2,08
Ендотелін-1, пг/мл	2,48±0,33	2,79±0,26
Фактор Віллебранда, %	211,0±7,0	289,0±5,2*

Примітка. \* — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю,  $p < 0,05$ .

підвищеної активності індукційної NO-синтази в зазначений період.

### Висновки

Таким чином, віддалені результати дослідження функціонування ендотелію показують, що, незважаючи на достатню ефективність методу клітинної терапії з відновлення рівноваги між основними ендотеліальними факторами, все ж таки з часом відзначається тенденція до погіршення вихідних показників, що вимагає подальшого вивчення і є вкрай важливим у виборі схеми лікування ЛГ в умовах клініки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Diagnosis and Management of Pulmonary Artery Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Prac-*

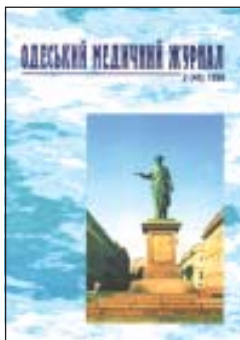
*tice Guideline / L. R. Rubin, D. C. McCrory, V. V. McLaughlin [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, N 1. – P. 1S–92S.*

2. *Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs / M. Takahashi, T. Nakamura, T. Toba [et al.] // Tissue Eng. – 2007. – Vol. 10, N 5/6. – P. 771–779.*

3. *Naeije R. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension / R. Naeije, P. Dorfmoller // ER monograph 27. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. – 2009. – Vol. 9. – P. 121–204.*

4. *Попандопуло А. Г. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на течение монокроталинииндуцированной легочной гипертензии / А. Г. Попандопуло, Г. М. Салахова // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине : междунар. науч.-практ. конф. : материалы. – СПб., 2010. – № 4. – С. 4–5.*

*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 661.718.6:616.36

Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська

## РОЗРОБКА ДОЗОВОГО РЕЖИМУ КРІОПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ МЕТОДОМ ДВОФАКТОРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Однією з обов'язкових умов сучасних високоєфективних гепатопротекторів є багатовекторна фармакодинаміка та здатність впливати на різні ланки патогенезу токсичного гепатиту (ТГ). Враховуючи детоксикуючі властивості печінки, препарати з гепатопротекторною дією самі по собі повинні проявляти мінімум небажаних реакцій при їх тривалому застосуванні. Саме тому як потенційний гепатопротектор ми використовували кріопорошок аронії чорноплідної, якій властива виражена антиоксидантна дія та яка містить деякі пектинові речовини, що сприяють виведенню з організму важких металів і радіоактивних речовин, нормалізують функціонування кишечника, чинять спазмолітичну та жовчогінну дію, сприяють змцненню стінки кровоносних судин, покращуючи їх пружність і еластичність, знижують артеріальний тиск і нормалізують шлункову секрецію.

Однак відомо, що визначення дозового режиму застосування лікарського засобу є половиною успіху лікування, тому визначення оптимального дозового режиму застосування препарату є першочерговим завданням будь-якої стратегії лікування.

Нині існує безліч методів математичного моделювання біологічних процесів, проте найбільш досконалим у аспекті високої міри вірогідності й інформативності є двофакторний експеримент [1], який базується на покроковому регресійному аналізі.

**Метою** даного фрагмента комплексних фармакометричних досліджень є розробка режиму дозування аронії чорноплідної, яку використовували в умовах гострого ТГ у лабораторних тварин з лікувальною метою.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 60 білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г у лабораторії фармацевтичного факультету ДЗ «Луганський державний медичний університет» з

урахуванням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [2].

Експериментальною моделлю служив патологічний процес, що розвивався в експериментальних тварин при внутрішньочеревинному введенні 50%-го олійного розчину тетрахлорметану дозою 4 мл/кг протягом 4 діб. Кріопорошок аронії чорноплідної вводили перорально протягом 14 днів, після закінчення моделювання патологічного стану в дозах 150,0 та 300,0 мг/кг. Як критерій ефективності кріопорошку аронії чорноплідної в умовах експерименту, що вивчаються, нами були обрані рівень сульфгідрильних груп у сироватці крові та тривалість тіопенталового сну, які визначали за допомогою методів [3] і [4] відповідно.

Математичне моделювання залежності фармакотерапевтичного ефекту від дози і часу введення препарату кріопорошку аронії щурам проводили методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку виду

$$a_0 + a_1 d_2 + a_2 d_2^2 + a_{11} d_{12} + a_{22} d_{22} + a_{12} d_1 d_2$$

з наступним розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ДЗ «ЛДМУ» комп'ютерної програми [5–6] з використанням стандартних констант [1]. Для уніфікації розрахунків цих показників і усунення можливості математичної помилки час введення препарату і його дозу переводили в умовні одиниці. Так, змінною  $d_1$  означали дозу препарату, що вводився. При цьому значення -1 відповідало введенню води очищеної, 0 — аронії чорноплідної з розрахунку 150 мг/кг, а +1 — аронії чорноплідної 300 мг/кг. Аналогічним чином величина  $d_2$  вказувала на відповідний час введення препарату, а саме: значення -1 — момент до моделювання гострого ТГ, 0 — сьома доба, +1 — чотирнадцята доба.



## Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеної серії фармакометричних досліджень подані в табл. 1, у якій з метою спрощення подальших розрахунків отримані експериментальні дані розділені на 2 групи.

На першому етапі дослідження з використанням спеціальної таблиці розраховували коефіцієнти шуканого полінома залежностей рівня SH-груп, тривалість тіопенталового сну від часу введення криопорошку аронії чорноплідної і її доз, який математично в загальному вигляді виражається таким чином:

$$E(d_1, d_2) = a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_{12} + a_{22}d_{22} + a_{12}d_1d_2, \quad (1)$$

де  $d_1$  — доза досліджуваного препарату;  $d_2$  — час уведення;  $E$  — залежність гепатопротекторної ефективності аронії чорноплідної при її пероральному застосуванні від дози ( $d_1$ ) і часу введення ( $d_2$ );  $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$  — коефіцієнти.

Для отримання коректної математичної залежності необхідно було визначити значення змінних  $a_i$  і  $a_{ij}$ , які обчислювали з використанням описаних у літературі [1] констант (табл. 2).

При цьому коефіцієнти полінома (1) визначали як частку від ділення суми добутку результатів кожної серії експериментів на вектор, наведений у відповідному стовпці табл. 2, на відповідне значення  $C_j$ .

Так, наприклад, при аналізі гепатопротекторної ефективності аронії чорноплідної при досліджуваній формі гострого ТГ коефіцієнт полінома  $a_0$  визначається таким чином:

$$a_0 = \frac{(-1 \cdot E_1) + (-1 \cdot E_2) + (-1 \cdot E_3) + (-1 \cdot E_4) + (5 \cdot E_5) + (2 \cdot E_6) + (2 \cdot E_7) + (2 \cdot E_8) + (2 \cdot E_9)}{9}, \quad (2)$$

де  $E_1 \dots E_9$  — ефективності ліофілізованого порошку аронії чорноплідної у відповідній серії досліджу.

Розрахунок інших коефіцієнтів ( $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ ) проводили аналогічно.

У результаті відповідної комп'ютерної обробки результатів експериментальних фармакометричних досліджень (див. табл. 1) отримана інформативна математична модель ( $R_{\text{інформативності}} > 95\%$ ) [1], яка дозволяє досить адекватно описати в кодованому вигляді вплив часу введення препарату і його дози на перебіг гострого ТГ.

Після усунення статистично незначущих членів отримані моделі у вигляді рівнянь регресії, які дають можливість достатньою мірою коректно характеризувати залежність гепатопротекторної дії аронії чорноплідної від її дози і часу введення, математично описувані різними функціями (рис. 1, табл. 3).

Як видно з наведених у табл. 3 даних, математична модель, що вивчається, описується рівняннями регресії другого порядку. Подальші

Таблиця 1

Залежність рівня SH-груп у сироватці крові та тривалості «тіопенталового сну» від дози і часу введення аронії чорноплідної шурам із гострим токсичним гепатитом ( $n=5-10$ )

№ серії досліджу	$d_1$	$d_2$	Рівень SH-груп, нмоль/л	Тест «тіопенталовий сон», хв
1	+1	+1	6,53	53,00
2	+1	-1	6,18	25,50
3	-1	+1	4,59	171,20
4	-1	-1	6,18	25,50
5	0	0	5,23	70,33
6	+1	0	5,14	47,16
7	-1	0	4,94	187,60
8	0	+1	5,97	73,50
9	0	-1	6,18	25,50

Примітка.  $d_1$  — доза аронії чорноплідної: -1 — 0 мг/кг, 0 — 150 мг/кг, +1 — 300 мг/кг;  $d_2$  — час введення препарату: -1 — 0 днів, 0 — 7 днів, +1 — через 14 днів.

Таблиця 2

Константи, вживані для обчислення коефіцієнтів полінома двофакторного експерименту

№ досліджу	$C_j$	9	6	6	6	6	4
	$a_i$	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_{11}$	$a_{22}$	$a_{12}$
1	(+1; +1)	-1	+1	+1	+1	+1	+1
2	(+1; -1)	-1	+1	-1	+1	+1	-1
3	(-1; +1)	-1	-1	+1	+1	+1	-1
4	(-1; -1)	-1	-1	-1	+1	+1	+1
5	(0; 0)	+5	0	0	-2	-2	0
6	(+1; 0)	+2	+1	0	+1	-2	0
7	(-1; 0)	+2	-1	0	+1	-2	0
8	(0; +1)	+2	0	+1	-2	+1	0
9	(0; -1)	+2	0	-1	-2	+1	0

Примітка.  $C_j$  — константи, необхідні для розрахунку коефіцієнтів полінома (1).

математичні обчислення проводили, виходячи із загальноприйнятих підходів, які базуються на визначенні екстремумів отриманих поліномів, шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку до нуля і обчисленням отриманих коренів лінійного рівняння:

$$\begin{cases} \partial F_{d_1} = a_1 + 2a_{11}d_1 + a_{12}d_2 = 0 \\ \partial F_{d_2} = a_2 + 2a_{22}d_2 + a_{12}d_1 = 0, \end{cases}$$

звідки після нескладних математичних перетворень визначили в загальному вигляді залежність між змінними полінома, тобто

$$\begin{cases} d_2 = \frac{-a_1 - 2a_{11}d_1}{a_{12}} \\ d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \end{cases}$$



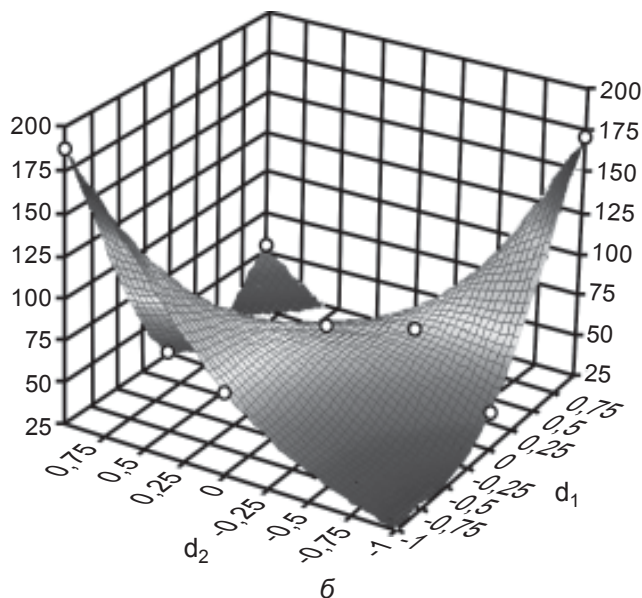
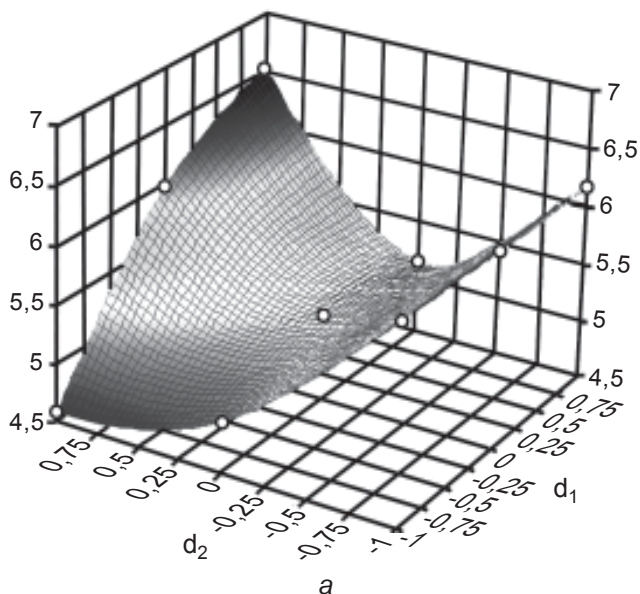


Рис. 1. Залежність рівня SH-груп (а) та тривалості «тіопенталового сну» (б) від дози і часу введення аронії чорноплідної щурам із гострим токсичним гепатитом

Після розв'язання цих систем рівнянь були встановлені формули, необхідні для обчислення оптимальних параметрів режиму дозування (доза, час):

$$\begin{cases} d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \\ d_2 = \frac{-a_1a_2 + 2a_2a_{11}}{(a_{12})^2 - 4a_{11}a_{22}} \end{cases}$$

Безперечний інтерес досліджень у подальшому становило безпосереднє обчислення значення оптимальних доз і часу введення потенційного засобу фармакологічної корекції в умовах гострого ТГ. Для цього, враховуючи залежність (2), проведено аналіз визначених раніше рівнянь регресії (див. табл. 3), на підставі яких розраховані значення змінних  $d_1$  і  $d_2$  (табл. 4).

Через умови використаного в роботі методу математичного моделювання отримані дані носять відносний характер, з метою переведення яких в абсолютні одиниці, зважаючи на параметри регресійного аналізу та рівняння прямої, проведеної через дві точки

$$\frac{y - y_1}{y_2 - y_1} = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1},$$

побудована графічна залежність між відносними й абсолютними значеннями змінних полінома (рис. 2).

Це дозволило обчислити абсолютні значення  $d_1$  і  $d_2$ , а саме дози та час введення аронії чорноплідної в умовах ТГ (табл. 5).

Подальший аналіз отриманих у експерименті даних дозволив обчислити середні значення змінних величин, які становили:  $d_1=276,96$  мг/кг,  $d_2=7,40$  днів.

Таким чином, проведені нами фармакометричні дослідження, спрямовані на розробку оптимального режиму дозування криоскопічного порошку аронії чорноплідної в умовах гострого ТГ, дозволили встановити, що найоптимальніший режим дозування препарату, що вивчається, при його застосуванні з лікувальною метою полягає в його введенні дозою 276,96 мг/кг упродовж 7 діб після моделювання токсичного ураження печінки.

Таблиця 3

**Рівняння регресії, що описують залежність рівня SH-груп у сироватці крові та тривалості «тіопенталового сну» від доз і часу введення аронії чорноплідної щурам з гострим токсичним гепатитом**

Показник, що аналізується	Рівняння регресії
Рівень SH-груп, нмоль/л	$5,223 + 0,357d_1 - 0,252d_2 - 0,180d_1^2 + 0,825d_2^2 + 0,485d_1d_2$
Тест «тіопенталовий сон»	$82,663 - 43,107d_1 + 36,867d_2 + 28,550d_1^2 - 39,330d_2^2 - 29,550d_1d_2$

Таблиця 4

**Оптимальні відносні значення змінних величин  $d_1$  і  $d_2$**

Показник, що аналізується	Змінні величини	
	$d_1$	$d_2$
Рівень SH-груп, нмоль/л	0,8577522	$-9,9400042 \cdot 10^{-2}$
Тест «тіопенталовий сон»	0,835131	0,154957



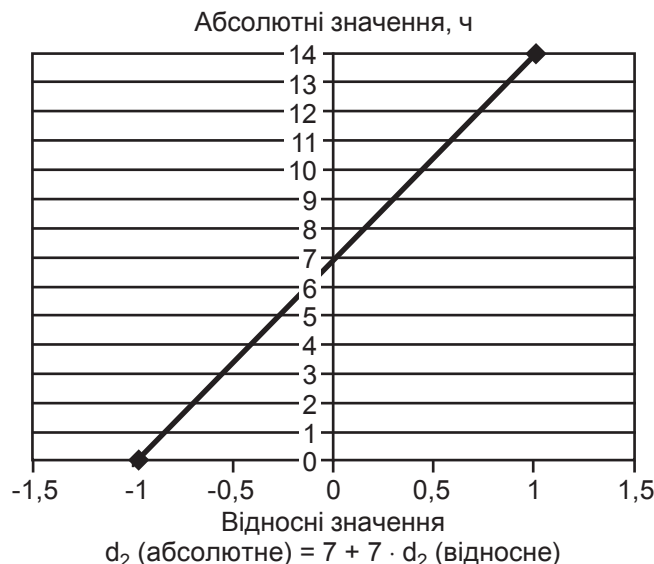
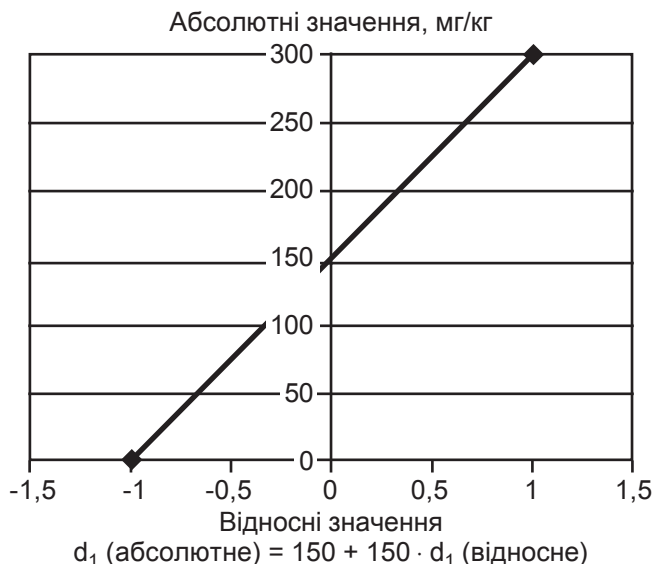


Рис. 2. Графік переведення відносних значень  $d_1$  і  $d_2$  в абсолютні

Таблиця 5

**Оптимальні абсолютні значення змінних  $d_1$  і  $d_2$**

Показник, що аналізується	Змінні величини	
	$d_1$ (доза, мг/кг)	$d_2$ (час, доба)
SH-групи	278,66	6,30
«Тіопенталовий сон»	275,26	8,50

ЛІТЕРАТУРА

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

2. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.

3. Ellman G. L. Gissue sulfhydryl group / G. L. Ellman // Arg. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.

4. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів : метод. рекомендації / під ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.

5. Лукьянчук В. Д. Разработка оптимального режима дозирования тиотриазолина при синдроме длительного раздавливания / В. Д. Лукьянчук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравец // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 177–181.

6. Разработка режима дозирования координационно-го соединения германия с никотиновой кислотой / О. Д. Немяных, И. И. Сейфуллина, А. П. Гудзенко, Д. С. Кравец // Фармацевтический журнал. – 2002. – № 4. – С. 86–90.

УДК 615.12/.15.007:614.25:658.115:658.3(031)

М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, О. П. Шматенко, Т. М. Краснянська, В. В. Трохимчук, Р. Л. Притула, О. М. Горбань, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, Є. С. Бочерікова, І. В. Клименко, О. М. Безугла, М. В. Сятиня

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ ТИПОВИХ ІНСТРУКЦІЙ, ПОЛОЖЕНЬ, СТАНДАРТНИХ РОБОЧИХ МЕТОДИК У ФАРМАЦІЇ. ТИПОВИЙ ПРОЕКТ ПОСАДОВОЇ ІНСТРУКЦІЇ ПРОВІЗОРА-КОНСУЛЬТАНТА СІМЕЙНОЇ ФАРМАЦІЇ. НООФАРМАЦІЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Українська військово-медична академія, Київ

**Актуальність теми**

Нашими попередніми дослідженнями доведено, що ступінь довіри респондентів (на-

селення Ужгородського регіону) до аптечних працівників становить 87,3 %, до лікарів — 78,2 %. При цьому 49,8 % респондентів повністю або більше

довіряють, ніж не довіряють, аптечним працівникам і 47,4 % — лікарям [19].

За висновками дослідження «Лікарські препарати в Украї-



ні», здійсненого Київським інститутом проблем управління імені Горшеніна, 45,4 % наших співвітчизників послуговуються рекомендаціями лікаря при придбанні лікарських засобів у аптеці. Разом із тим, за нашими дослідженнями, лише 35,6 % респондентів, у межах 100%-ї оцінювальної шкали знань усіх джерел інформації, «Поради лікаря» вважають цінними [1; 2; 19].

Зважаючи на досить високий рівень рейтингу аптечного працівника і лікаря, виникла необхідність поєднати їх спільні зусилля в сімейній і страховій медицині, фармації. Ключовим фігурантом у триангулярному взаємопідживлюючому трикутнику лікар — провізор — пацієнт міг би стати провізор-консультант сімейної, страхової фармації, медицини. Однак до цього часу не були запропоновані кваліфікаційні характеристики (КХ) та типові посадові інструкції фахівця такого напрямку. Це і зумовлює актуальність проблеми та її розв'язання в контексті загальних завдань щодо покращання якості медикаментозного обслуговування населення України.

#### **Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячено дану статтю**

При проведенні поглибленого аналізу спеціальної літератури з переліку кодифікаційних професій, посад, робіт, що входили до Класифікатора професій ДК 003-95, і тих, що містяться в Національному класифікаторі ДК 003:2010, було виявлено, що майже на всі посади працівників підприємств промислової фармації та деякі ключові посади практичної фармації, уже наявні на ринку праці, відсутні КХ, а отже, нема (за відсутністю відповідних КХ) і типових посадових інструкцій [3–6; 9; 10]. Однією з основних перспективних для нововведення посад ми вважаємо посаду провізора-кон-

сультанта сімейної фармації, на яку нами розроблено проєкт КХ. На підставі КХ провізора-консультанта сімейної фармації нами пропонується відповідна посадова інструкція як доповнення до розроблених нами КХ і посадових інструкцій [7; 9; 10; 12; 13–18; 20].

#### **Основний матеріал дослідження з обґрунтуванням отриманих наукових даних з позицій ноофармації, нооетики та біомедицини (біоетики)**

Ноофармація, нооекономіка, нооетика з емерджентних позицій розглядає системні взаємопов'язані властивості й взаємозв'язки власне структури та її підсистем, компонентів, елементів, індивідуумів (людини, особи) як у цілісному комплексі, так і окремо взятих об'єктів дослідження з акцентом на людський фактор (особа, людина). Біоетика, біомедицина розглядає людину як невід'ємну частину природи, якій властива здатність до саморегулювання та відновлення. Ноофармація, біомедицина, нооетика — це сучасний погляд на минуле, поточний стан і майбутню перспективу розвитку галузі та ролі професіоналів у ефективному управлінні процесами, що впливають на покращання забезпечення населення України якісними, ефективними, безпечними та доступними за ціною лікарськими засобами, переважно вітчизняного виробництва, а також своєчасне, повноцінне надання відповідних медичних, фармацевтичних, кур'єрських і транспортних сервісних послуг, які гарантують своєчасне забезпечення населення такими засобами. Отже, без участі підготовлених, комплаєнтно налаштованих, професійно орієнтованих кадрів такі наміри не мають шансів на втілення у життя та практику інноваційних форм надання фармацевтичних, кур'єрських і транспортних

послуг населенню України. Водночас ефективно використання різних форм роботи потребує формування певного світогляду лікарів, провізорів, фармацевтів і пацієнтів.

З огляду на вищенаведене, у структурі типової посадової інструкції провізора-консультанта сімейної фармації повинні бути зазначені у відповідних розділах: загальні положення (розділ 1); завдання й обов'язки (розділ 2); права (розділ 3); відповідальність (розділ 4); коло обізнаності (розділ 5); взаємовідносини (зв'язки за посадою) (розділ 6); кваліфікаційні вимоги (розділ 7) [10].

*Загальні положення типової посадової інструкції провізора-консультанта сімейної фармації (розділ 1).* Слід зазначити, що на титульному аркуші є інформація щодо затвердження керівником підприємства, фірми, дистрибутором аптеки, аптечного складу, бази тощо посадової інструкції кожного співробітника. Наступні сторінки обов'язково містять спрощений інформаційний модуль, що включає дані: введення та закінчення терміну дії чергової редакції (копії); кількість сторінок і порядкова нумерація аркуша. Формат такого інформаційного модуля наведено у табл. 1.

Посадова інструкція провізора-консультанта сімейної фармації розробляється на підставі КХ провізора клінічного і провізора-консультанта сімейної фармації та затверджується керівником підприємства (закладу, лікарні, фірми, аптеки тощо), до посадової інструкції перманентно вносяться доповнення, зміни тощо відповідно до фактичних змін і перерозподілу функцій за посадою.

Отже, адміністрація, за погодженням з профспілковим або іншим органом громадського самоврядування, уповноваженим на представництво від трудового колективу, вносить до типових КХ, які вклю-



**Стандартна частина оформлення  
титульної та наступних за нею  
сторінок посадової інструкції  
провізора-консультанта сімейної фармації**

Дата введення: «___» _____	Посадова інструкція провізора-консультанта сімейної фармації (ПІ)	Редакція № 1
		Копія № 1
Діє до: «___» _____	ПІ – 64.0-10-01	Сторінка з

*Примітка.* Таким форматом супроводжується кожен наступний аркуш посадової інструкції у разі внесення змін і доповнень до посадової інструкції провізора-консультанта сімейної фармації.

чають лише основні завдання й обов'язки, додаткові обов'язки, пов'язані з виконанням конкретизованих професійних завдань, що не суперечать чинному законодавству.

Крім вищезазначеного, адміністрація вносить до типової посадової інструкції провізора-консультанта сімейної фармації додаткові обов'язки та розмежовує (у разі необхідності) напрямки та види робіт відповідно до конкретних завдань окремої особи згідно з її функціонально-посадовими повноваженнями (провізор-консультант сімейної фармації з окремої фармакотерапевтичної групи: лікарських препаратів для лікування онкологічних захворювань тощо) [3–6; 12; 17].

Провізор-консультант сімейної фармації у своїй роботі дотримується рекомендацій, що передбачені «Етичними стандартами та правилами поведінки», «Етичною декларацією поведінки фахівців, зайнятих у сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів» та іншими документами у встановленому порядку та цією посадовою інструкцією [7].

При зарахуванні на посаду провізорів (бакалаврів, магістрів, спеціалістів фармації), фармацевтів слід враховувати положення чинних законодавчих і нормативно-правових актів МОЗ України щодо «Переліку вищих медичних та фармацевтичних закладів, підготовка

й отримання звання в яких надає право займатися фармацевтичною практикою (діяльністю)» [13; 14; 16].

Покладання обов'язків провізора-консультанта і звільнення від них здійснюється наказом по підприємству (практичної фармації, аптеці, закладу охорони здоров'я) з дотриманням чинного законодавства про працю в Україні.

*Завдання та обов'язки провізора-консультанта сімейної фармації:* керується чинним законодавством України про охорону здоров'я, нормативно-правовими актами, що визначають діяльність закладів охорони здоров'я й організації фармацевтичної справи [8; 11; 14; 18; 20].

Має право (дозвіл):

— займатися фармацевтичною діяльністю (практикою), наданням окремих медичних, транспортних і кур'єрських послуг;

— на одноразове, тимчасове, постійне посвідчення (доручення) на надання фармацевтичних, транспортних і кур'єрських послуг, встановленого зразка, засвідченого фармацевтичним (медичним) закладом чи/або місцевим органом державної влади;

— на спеціальну емблему встановленого зразка, що засвідчує право пред'явника як особи, котра здійснює свої професійні обов'язки з надання фармацевтичних послуг;

— на пересилання та приймання переказів, посилок, які

надходять шляхом залізничного, авіа- й автоперевезень.

У разі виконання вимог, зазначених у п. 2 цих посадових інструкцій: обладнує транспортні засоби (автомашину, мотоцикл, мопед, велосипед) спеціальними знаками медичної, фармацевтичної символіки; здійснює фармацевтичні, транспортні та кур'єрські послуги «Ліки на замовлення» лише за встановленими місцевими органами державної влади та за їх дорученням телефонними мережевими та мобільними лініями зв'язку соціальних служб, «Інтернет-аптеки», відомих місцевому населенню; дотримується у своїй діяльності морально-етичних (нооетичних) і деонтологічних принципів; створює необхідні умови безперебійного, безвідмовного, якісного й оперативного забезпечення населення регіону ефективними, якісними, безпечними та доступними за ціною лікарськими препаратами (фармацевтичними послугами, долікарською невідкладною допомогою); вивчає, аналізує, узагальнює фармакоекономічні, фармакоепідеміологічні показники моніторингу наявності лікарських засобів у аптечній мережі фармацевтичного ринку України необхідного асортименту лікарських засобів, за стандартами (протоколами, формулярами) лікування хворих, взагалі та у спеціальних аптеках сімейної, страхової, соціальної фармації, зокрема «Інтернет-аптеках», тощо [8; 12; 17].

Кваліфікаційні характеристики та посадові інструкції передбачають: співпрацю зі службами сервісного надання медикаментозної (фармацевтичної) допомоги населенню, особливо літнім людям, дитячому контингенту через новоутворені інноваційні послуги формату «Ліки на замовлення», «Ліки поштою», «Кур'єрські та транспортні послуги через заклади поштового зв'язку» (у першу чергу сільському населенню);



співпрацю з закладами соціального захисту регіональних управлінь, соціальними працівниками, органами та службами Червоного хреста і т. п.; здійснення, координацію та контроль у межах своєї компетентності всієї роботи, пов'язаної з накопиченням, аналізом, узагальненням літературних джерел доказової фармації та медицини, власного досвіду, що стосується проведення інформаційно-рекламної, довідкової діяльності загальноосвітнього характеру, санітарної освіти, заходів щодо покращання стану здоров'я населення України в цілому та за певною патологією зокрема; дотримання режиму секретності та нерозголошення внутрішньої таємниці й конфіденційної інформації.

Провізор-консультант сімейної фармації не чинить дій, які суперечать Законам України «Про рекламу», «Про права споживача», чесній, добросовісній конкуренції, діловій репутації, професійній і промоційній етиці, деонтології.

Планує, погоджує з керівництвом, організовує та контролює в межах своєї компетентності та цієї Інструкції професійну діяльність і конкретні заходи щодо вивчення, аналізу й узагальнення поведінки на світовому та внутрішньому фармацевтичних ринках лікарських засобів загальної номенклатури й окремих груп засобів (лікарських засобів, парафармацевтичної продукції, виробів медичного призначення, парамедицини, мезотерапії, лікувально-профілактичних паст, спреїв, лікувально-профілактичних вод тощо), які пропонуються, застосовуються або проходять клінічне дослідження перед реєстрацією та виходом на ринок України.

Здійснює постійний аналіз результатів моніторингу лікарських засобів окремої групи, що зазначені у п. 2.9. цієї інструкції, та інформує керівництво щодо заходів, які запобігають або унеможливають ви-

користання неякісних ліків чи таких, що викликають сумнів і підлягають оперативному вилученню їх з обігу, та накопичує інформацію щодо побічних, небажаних, непередбачених або інших проявів, зокрема медикаментозної алергії (реакції) [1; 12; 13].

Вивчає кон'юнктурні пропозиції, попит, призначення, споживання конкурентоспроможних і ефективних основних лікарських засобів вітчизняного й іноземного виробництва, рельєфності цін у зіставленні з міжнародними довідковими цінами, рекомендованими ВООЗ, та цінами у країнах СНД. Вносить пропозиції (разом із сімейним лікарем, лікарем вузької спеціальності) щодо своєчасної ротації застарілих, менш ефективних на інноваційні (промоційні) лікарські засоби за фармакотерапевтичною класифікацією, проводить VEN-аналіз (V — Vita (життя), E — Essential (необхідні), N — NonEssential (рекомендовані)) за ABC номенклатурно-асортиментними групами (A — дорогі, B — середньої вартості, C — дешеві лікарські засоби порівняно з рекомендованими ВООЗ міжнародними цінами та порівнянними цінами на ринку країн СНД) [2].

Спільно з сімейним лікарем [12; 17]:

— бере участь у визначенні стратегії і тактики профілактичних заходів і лікування населення регіону в умовах страхової медицини та фармації;

— відстежує та контролює, у межах своїх повноважень, надходження коштів на компенсацію за отримані пільгові лікарські засоби й імбурсаційні, реімбурсаційні й актуарні взаємовідносини відповідальних сторін і належне виконання ними своїх обов'язків;

— бере безпосередню участь у розробці композиції, дизайну, формату й особливо змісту експрес-рекламної продукції, що презентується як вербально, так і в теле-, радіо-

ефірі й інших ЗМІ, особливо в період епідемій (пандемії);

— розробляє та пропонує включення до поточного та перспективного (проспективно-прогностичного) формування презентаційного портфеля препаратів окремої протиепідеміологічної групи;

— бере участь у підготовці стендової продукції для демонстрації на зустрічах із цільовою аудиторією, науково-практичних конференціях лікарів, провізорів і бере персональну участь у дискусіях фахівців;

— розробляє, постійно оновлює та погоджує з сімейним лікарем проспекти, буклети, листівки, які визначають об'єктивне підтвердження якості лікарських засобів, парафармації, парамедицини та виробів медичного призначення для профілактики та лікування відповідних захворювань;

— здійснює заходи з підвищення рівня комплаєнтності щодо дотримання рекомендованого лікарем режиму вживання, збереження лікарських засобів та ін., проводить активну діяльність щодо підвищення інформованості населення регіону щодо необхідності здійснення відповідних санітарно-гігієнічних заходів у період епідемії грипу, дотримання правил дезінфекції приміщень, антимікробної обробки рук, маскового режиму тощо;

— розробляє, формує та науково обґрунтовує й погоджує з провідними вченими і фахівцями практичної медицини, фармації заходи щодо санаторно-курортного лікування, профілактики під час санаторно-курортного лікування та відпочинку певних захворювань, які найчастіше трапляються у дитячого та дорослого контингенту відпочиваючих у оздоровчо-лікувальних закладах;

— здійснює активну діяльність через усі доступні засоби комунікації та ЗМІ щодо профілактики певних захворювань, вивчає потреби на поточний і перспективний періоди в лікар-







та рекламно-інформаційної продукції, цільовою аудиторією, сімейними лікарями, вченими відповідного фаху, страховими, гуманітарними організаціями; відділами маркетингу та реклами фармацевтичного підприємства; суміжними відділами збуту, маркетингу, відділом зв'язку зі ЗМІ, відділом прогнозування та перспективного розвитку фармацевтичного підприємства, Державним фармакологічним центром МОЗ України; Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів і виробів медичного призначення; лікарнями, поліклініками, аптечними закладами та регіональними відділеннями, які проводять моніторинг побічних дій лікарських засобів при їх застосуванні [21–23].

*Кваліфікаційні вимоги до посади провізора-консультанта сімейної фармації.* Повна вища освіта (спеціаліст, бакалавр, магістр) за напрямом підготовки «Фармація». Спеціалізація в інтернатурі за однією зі спеціальностей «Клінічна фармація» або проходження інтернатури за фахом «Загальна фармація». Підвищення кваліфікації (курси удосконалення, стажування, передатестаційні цикли, участь у науково-практичних конференціях тощо). Наявність необхідної кількості балів відповідно до затвердженої МОЗ України Шкали значень різних видів діяльності провізорів у період між передатестаційними циклами. Наявність сертифіката провізора-спеціаліста і посвідчення про присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії з цієї спеціальності. Без вимог до стажу роботи.

## Висновки

Розроблено науково-практичні обґрунтування щодо розробки типової посадової інструкції провізора-консультанта сімейної фармації, які затверджені Проблемною комісією «Фармація» МОЗ і НАМН України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Відповідальне самолікування і біомедицина: разом у майбутнє* // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 48. – С. 5.
2. *Воробьев П. А.* ABC-, VEN-частотный анализ в здравоохранении / П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – Вып. 3. – С. 7–11.
3. *Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 1. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності* / уклад. Н. Павленко, Ф. Федорченко, Ю. Рудяк. – 3-тє вид., перероб. і доп. – Х. : Фактор, 2004. – 360 с.
4. *Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 2. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності* / уклад. Н. Павленко, Ф. Федорченко, Ю. Рудяк. – 3-тє вид., перероб. і доп. – Х. : Фактор, 2004. – 360 с.
5. *Загорій В. А.* Абетковий довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Вип. 3: Фармація / В. А. Загорій, М. С. Пономаренко, Т. М. Краснянська [та ін.]. – К. : Вид-во «Такі справи», 2007. – 143 с.
6. *Зміни та доповнення до Класифікатора професій ДК 003–95* / уклад. С. Мельник, Є. Дубінін, Ю. Оров [та ін.] : доп. № 5. – К. : Соцінформ, 2003. – 120 с.
7. *Етична декларація поведінки фахівців у сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів (аптеки, ЛПЗ)* / О. М. Гриценко, М. С. Пономаренко, А. А. Бабський [та ін.]. – К. : Прінт Квік, 2007. – 12 с.
8. *Інструкція про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі* : Наказ МОЗ України від 30.10.2001 р. № 436 із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ України від 19.01.2004 р. № 24 // Фармацевтичне законодавство (нормативні акти з організації роботи аптечних підприємств ; за ред. д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – С. 391–394.
9. *Класифікатор професій ДК 003–95: Держстандарт України.* – К. : Соцінформ, 2001. – 384 с.
10. *Класифікатор професій ДК 003:2010: Держ. установа «НДІ соціал-труд. відносин» М-ва праці та соціал. політики України ; Ін-т укр. мови НАН України ; Держкомстат України.* – К. : Соцінформ, 2010. – 745 с.
11. *Кодекс законів про працю України з постатейними матеріалами*

/ за ред. В. М. Вакуленка, О. П. Товстенка. – К. : Юрінком, 1997. – 1040 с.

12. *Лікар загальної практики – сімейний лікар* // Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників : Вип. 78 «Охорона здоров'я» / М-во охорони здоров'я України ; М-во праці та соціал. політики України. – К, 2002. – С. 54–56.

13. *Медична і фармацевтична діяльність* : Закон України від 19.11.1992 року № 2801–XII // Нове законодавство України; уклад. Ю. П. Єлісєвченко. – К. : Махаон, 2003. – С. 387.

14. *Основи законодавства України про охорону здоров'я* / Закон України від 19. 11. 1992 року № 2801–XII // Законодавство України; уклад. Ю. П. Єлісєвченко. – К. : Махаон, 2003. – С. 387–388.

15. *Порядок відбору зразків продукції для визначення їх якісних показників* / Постанова КМ України від 31. 10. 2007 р. № 1280 // Фармацевтичне законодавство (нормативні акти з організації роботи аптечних підприємств ; за ред. д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – С. 371–372.

16. *Про затвердження Переліку вищих і середніх спеціальних навчальних закладів, підготовка і отримання звання в яких дають право займатися медичною і фармацевтичною діяльністю* : Наказ МОЗ України від 25. 12. 1992 р. № 195 // Юридичні аспекти фармації. – Х. : Мегаполіс, 2001. – С. 678–680.

17. *Провізор клінічний* // Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників : Вип. 78 «Охорона здоров'я» : М-во охорони здоров'я України; М-во праці та соціал. політики України. – К, 2002. – С. 205–207.

18. *Закон України «Про лікарські засоби»* // Фармацевтичне законодавство (нормативні акти з організації роботи аптечних підприємств; за ред. д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – С. 4–18.

19. *Сятиня В. А.* Наукове обґрунтування форм та методів інформаційно-рекламної діяльності при просуванні ліків на фармацевтичному ринку України : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15. 00. 01 / В. А. Сятиня. – К., 2008. – С. 108.

20. *Фармацевтичне законодавство* (нормативні акти з організації роботи аптечних підприємств. / за ред. д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 468 с.

21. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Annex 11. Computerized*



Systems. – Commission of the European Communities, January, 1992.

22. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products* // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty second Report. — Geneva : World Health Organization, 1992. — (WHO Technical Report Series, N 823). — P. 14–79.

23. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Draft.* //WHO Expert Committee on Specifications for

Pharmaceutical Preparations: Thirty second Report. — Geneva: World Health Organization, 1992. — (WHO Technical Report Series, N 823). — P. 90–129.

24. *European Pharmacopea, Suppl.* — 4 ed. Council of Europe. — Strasbourg: EDQM, 2001. — 2415 p.

25. *Mohamed G. G.* Spectrophotometric determination of ampicillin, dicloxacin, flucloxacillin and amoxicillin antibiotic drugs: ion-pair formation with molybdenum and thio-

cyanate / G. G. Mohamed // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2001. — Vol. 24, N 4. — P. 561–567.

26. *Pajchel G.* CE versus LC for simultaneous determination of amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam in pharmaceutical formulations for injections / G. Pajchel, K. Pawlowski, S. Tyski. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2002. — Vol. 29, N 1–2. — P. 75–81.

27. *USP Pharmacists' Pharmacopea.* — 2 nd ed. — Rockville : The United State Pharmacopea, Inc., 2008. — 1519 p.





УДК 616.831.22:616.28-008.1]-053.31-02:616.98:578.825.12]-055.26

В. М. Запорожан, **І. Л. Бабій**, М. В. Дубковська

## ПОРУШЕННЯ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ТА СЛУХУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД СЕРОПОЗИТИВНИХ ЗА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є широко розповсюдженим вірусним захворюванням серед новонароджених і дітей першого року життя [1]. Європейським регіональним бюро ВООЗ цитомегалія включена до групи нових інфекцій, які визначають майбутнє інфекційної патології [2].

Сьогодні цитомегаловірус (ЦМВ) є головною причиною неспадкової нейросенсорної туговухості (НСТ) у дітей [3]. Остання, асоційована з ЦМВ, може проявлятися при народженні або прогресувати протягом перших років життя. Численні дослідження вказують на вроджену цитомегалію як головну причину НСТ [4], але патогенез порушень органа слуху при цитомегалії досі залишається неясним.

Частота туговухості у дітей при ЦМВІ становить 0,2–1,3 на 1000 живих новонароджених [4]. Ризик розвитку НСТ вищий у дітей із клінічними проявами ЦМВІ та становить 30–65 %, порівняно з дітьми з асимптоматичною формою вродженої ЦМВІ (7–15 %) [5–7]. За окремими дослідженнями, високе

вірусне навантаження (кількість геномних еквівалентів ЦМВ більше  $5 \cdot 10^3$  у 1 мл сечі) та довготривала екскреція ЦМВ з сечею у дітей із клінічною й асимптоматичною формами інфекції асоціюються з розвитком туговухості. Якщо ж кількість вірусного навантаження менше вказаної, шанси розвитку порушень слуху зменшуються [8].

За даними деяких авторів, залучення ЦНС при клінічно вираженій формі вродженої ЦМВІ у вигляді мікроцефалії, судом, хоріоретиніту є прогностичним фактором розвитку порушень когнітивних і моторних функцій серед таких дітей [9; 10]. За даними S. Vorpana et al. збільшення вірусного навантаження у періоді раннього дитинства у вигляді значної екскреції вірусу з сечею та великою кількістю вірусу у периферичній крові є прогностичним маркером патології слуху [11].

**Метою** даного етапу дослідження стало вивчення особливостей психомоторного розвитку та слуху у дітей, народжених від серопозитивних за ЦМВ жінок.

### Матеріали та методи дослідження

До когортного дослідження були включені 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. Біологічним матеріалом для проведення досліджень були кров і сеча немовлят, зібрані у пологовому залі до першого прикладання до грудей, що виключало можливість інфікування ЦМВ через грудне молоко.

Критерієм розподілу дітей на групи стали результати полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (PCR real-time) за методикою R. Higuchi et al. (1992) [12]. Проводили PCR real-time на ампліфікаторі з флуоресцентною детекцією у режимі реального часу "iQ5 iCycler" ("Bio-Rad", США).

Для підтвердження внутрішньоутробного інфікування визначали рівні IgG з оцінкою їх авідності. Визначення анти-ЦМВ-IgG проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за стандартними методиками [13]. Авідність IgG визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (CLIA) [14]. Оцінку стану органа слу-



ху проводили із застосуванням об'єктивної аудіометрії з реєстрацією стовбурових викликаних потенціалів [15] на електро-нейроміографі «Нейрософт» з програмою «Нейро-МВП».

Для визначення рівня нервово-психічного розвитку та ментальних функцій використовували методику адаптивної поведінки Вайнланда [16]. Шкала валідна у дітей віком від 0 до 18 років і дозволяє деталізувати загальний рівень особистої та соціальної адаптивності шляхом оцінки можливостей дитини у чотирьох сферах: комунікації, щоденних побутових навичок, соціалізації та моторних навичок.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) [17–19].

### Результати дослідження та їх обговорення

3-поміж 94 обстежених дітей до основної групи увійшли 57 немовлят, інфікованих шляхом трансмісії ЦМВ від матері до дитини, з підтвердженою присутністю ДНК вірусу у біологічному матеріалі — крові або сечі. Діти з кількістю копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі утворили групу 1 (високого навантаження,  $n=22$ ). До групи 2 (низького навантаження,  $n=35$ ) увійшли діти з кількістю ДНК вірусу менше 5000 копій/мл сечі. Контрольну групу (без навантаження, група 3,  $n=37$ ) утворили умовно здорові діти, в яких присутність вірусу не була підтверджена лабораторними методами (ПЛР у реальному часі, ІФА). Вік обстежених дітей — від народження до 13 міс. Дослідження слуху проводилося протягом перших днів життя й у віці 12 міс., оцінка нервово-психічного розвитку проводилась у віці 12–13 міс.

Як свідчать отримані результати дослідження, НСТ у ранньому неонатальному періоді була встановлена у дітей з доведеною присутністю ДНК вірусу цитомегалії (серед дітей групи 1 у 27,2 % (95 % ДІ 8,6–45,7); серед дітей групи 2 у 2,8 % (95 % ДІ 2,6–8,2). Серед дітей, в яких присутність ЦМВ не була підтверджена лабораторними методами, випадків НСТ встановлено не було.

У 14 дітей групи 1 (63,6 %; 95 % ДІ 43,4–83,7) (табл. 1) була виявлена НСТ у віці одного року життя, тимчасом як у ранньому неонатальному періоді її діагностували у 6 (27,2 %; 95 % ДІ 8,6–45,7) дітей цієї групи. Отриманий результат вказує на вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху у дітей з високим вірусним навантаженням у віці одного року життя (ВШ 4,66; 95 % ДІ 1,10–20,90), ( $p<0,05$ ) (див. табл. 1).

У трьох (8,5 %; 95 % ДІ -0,7–17,7) (табл. 2) дітей групи 2 НСТ діагностували у віці 12 міс., а у ранньому неонатальному періоді лише у однієї (2,8 %; 95 % ДІ -2,6–8,2) дитини цієї групи. Статистично вірогідної різниці між показниками туговухості протягом раннього неонатального періоду й у віці одного року життя у дітей групи 2 встановлено не було (ВШ 3,18; 95 % ДІ 0,27–82,68), ( $p>0,05$ ) (див. табл. 2). Крім того, в усіх зафіксованих випадках НСТ серед дітей групи 1 і 2 порушення слуху поєднувалися з ураженнями головного мозку у вигляді кіст, кальцифікатів і внутрішньочерепних гематом різної локалізації.

Аналіз психомоторного розвитку у дітей різних груп проводили у віці 12–13 міс. методом оцінки адаптивної поведінки у чотирьох доменах за шкалою Вайнланда. Оцінку адаптивної поведінки проводили під час спостереження за дитиною з подальшим заповненням анкети за участі батьків або медич-

ного персоналу, який щоденно доглядав за дитиною.

Як видно з табл. 3, у дітей групи 1 вірогідно відрізняються оцінки як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів при порівнянні з показниками дітей групи 2 і 3 ( $p<0,05$ ). Вірогідної різниці не доведено лише за показником експресивного субдомена серед дітей різних груп ( $p>0,05$ ). Статистично вірогідна різниця була встановлена за показником домену моторних навичок і загальної суми балів доменів у дітей групи 3 при порівнянні з аналогічними показниками групи 2 ( $p<0,05$ ).

### Висновки

1. Нейросенсорна туговухість була встановлена лише у дітей з високим і низьким вірусним навантаженням: серед дітей групи 1 у 27,2 % (95 % ДІ 8,6–

Таблиця 1

#### Порівняння нейросенсорної туговухості у віці 12 міс. з показниками при народженні у дітей групи 1, $n=22$

Показник	Значення
N	14
% (95 % ДІ)	63,6 (43,4–83,7)
$\chi^2$	4,49
P	0,03
ВШ	4,66
95 % ДІ	1,10–20,90

Примітка. В табл. 1 і 2: n — кількість спостережень; ВШ — відношення шансів.

Таблиця 2

#### Порівняння нейросенсорної туговухості у віці 12 міс. з показниками раннього неонатального періоду у групі 2, $n=35$

Показник	Значення
N	3
% (95 % ДІ)	8,5 (-0,7–17,7)
$\chi^2$	0,26
P	0,60
ВШ	3,18
95 % ДІ	0,27–82,68



Таблиця 3

**Результати оцінки адаптивної поведінки  
за шкалою Вайнланда у різних групах досліджуваних дітей**

Домен / субдомен	Кількість балів, $M \pm m$		
	Високе навантаження, $n = 22$	Низьке навантаження, $n = 35$	Без навантаження, $n = 37$
Комунікативний домен	12,45±0,38*#	15,05±0,26	15,56±0,26
Рецептивний субдомен	8,22±0,33*#	9,37±0,26	9,83±0,25
Експресивний субдомен	5,04±0,33	5,14±0,24	5,18±0,21
Домен щоденних навичок	7,72±0,23*#	8,31±0,21	8,67±0,22
Особистий субдомен	7,59±0,20*#	8,31±0,21	8,59±0,21
Домен соціалізації	21,63±0,40*#	27,02±0,26	27,67±0,24
Субдомен міжособистісних взаємовідносин	13,86±0,36*#	15,34±0,28	15,51±0,26
Ігровий субдомен	9,72±0,32*#	11,57±0,26	11,86±0,25
Домен моторних навичок	13,68±0,34*#	15,22±0,25	16,24±0,28#
Субдомен грубих моторних навичок	6,90±0,25*#	7,82±0,22	7,94±0,19
Субдомен тонких моторних навичок	6,36±0,23*#	7,65±0,21	7,86±0,19
Загальна сума балів доменів	55,50±1,27*#	65,62±0,95	68,16±0,76#

*Примітка.*  $n$  — кількість досліджень; \* — статистична значущість відмінностей з показниками групи без навантаження,  $p < 0,05$ ; # — статистична значущість відмінностей з показниками групи з низьким навантаженням,  $p < 0,05$ .

45,7); серед дітей групи 2 у 2,8 % (95 % ДІ -2,6–8,2).

2. У дітей із високим вірусним навантаженням доведено вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху до одного року життя (ВШ 4,66; 95 % ДІ 1,10–20,90), ( $p < 0,05$ ).

3. У дітей із низьким вірусним навантаженням вірогідної різниці між показниками туговухості протягом раннього неонатального періоду та у віці одного року життя доведено не було (ВШ 3,18; 95 % ДІ 0,27–82,68), ( $p > 0,05$ ).

4. У дітей із високим вірусним навантаженням доведено значне відставання у психомоторному розвитку порівняно з дітьми інших двох груп, підтвердженням чого є вірогідні відмінності як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів при порівнянні з показниками дітей груп низького наванта-

ження ( $p < 0,05$ ) та без нього ( $p < 0,05$ ).

5. Серед дітей групи без навантаження вірогідна різниця доведена за показником домену моторних навичок ( $16,24 \pm 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) та загальної суми балів доменів ( $68,16 \pm 0,76$ ;  $p < 0,05$ ) при порівнянні з аналогічними показниками групи з низьким навантаженням.

6. Враховуючи доведене підвищення ризику розвитку ускладнень з боку центральної нервової системи у вигляді порушень психомоторного розвитку та НСТ у дітей з навантаженням ДНК вірусу цитомегалії, вважаємо важливим своєчасне його визначення, що дає можливість прогнозувати перебіг захворювання у дітей із внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Вплив вродженої цитомегаловірусної інфекції на психомоторний розвиток дитини

/ В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, М. В. Дубковська // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т. 145. – Ч. 3. – С. 82–84.

2. Баранов А. А. Детские инфекции как причина младенческой и детской смертности / А. А. Баранов // Педиатрия. – 1991. – № 6. – С. 5–6.

3. *Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations* / H. Ogiwa, T. Suzutani, Y. Baba [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2007. – Vol. 195. – P. 782–788.

4. *Pass R. F. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss* / R. F. Pass // Herpes. – 2005. – Vol. 12. – P. 50–55.

5. *Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus* / A. J. Dahle, K. B. Fowler, J. D. Wright [et al.] // Journal of the American Academy of Audiology. – 2000. – Vol. 11, N 5. – P. 283–290.

6. *Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening* / T. Hicks, K. Fowler, M. Richardson [et al.] // Journal of pediatric. – 1993. – Vol. 123. – P. 779–782.

7. *Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic, and neurodevelopmental abnormalities during the first year* / W. D. Williamson, A. K. Percy, M. D. Yow [et al.] // American journal of diseases of children. – 1990. – Vol. 144. – P. 1365–1368.

8. *Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss* / S. B. Boppana, K. B. Fowler, R. F. Pass [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2005. – Vol. 146, N 6. – P. 817–823.

9. *Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection* / T. J. Conboy, R. F. Pass, S. Stagno [et al.] // The Journal of pediatrics. – 1987. – Vol. 111. – P. 343–348.

10. *Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection* / D. E. Noyola, G. J. Demmler, C. T. Nelson [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2001. – Vol. 138, N 3. – P. 325–331.

11. *Viral load in infancy predicts outcome in children with congenital CMV infection* / S. B. Boppana, L. B. Rivera, K. B. Fowler [et al.] // 41st Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy, December 16–19, 2001, Chicago. – Chicago, 2001.



12. *Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences* / R. Higuchi, G. Dollinger, P. S. Walsh, R. Griffith // *Biotechnology (N. Y.)*. – 1992. – Vol. 10, N 4. – P. 413–417.

13. *Таранов А. Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики)* / А. Г. Таранов. – М. : Издатель Мокеев, 2002. – 288 с.

14. *Revello M. G. Clinical evaluation of a chemiluminescence immunoassay for determination of immunoglobulin G avidity to human cytomegalovirus* / M. G. Revello, G. Gorini,

G. Gerna // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2004. – Vol. 11, N 4. – P. 801–805.

15. *Колкер И. А. Детский церебральный паралич. Инструментальная диагностика. Лечение* / И. А. Колкер, В. Е. Михайленко, И. П. Шмакова. – Одесса : ПЛАСКЕ ЗАО, 2006. – 312 с.

16. *Sparrow S. S. Vineland Adaptive Behavior Scales Interview Edition Survey Form manual*. Circle Pines / S. S. Sparrow, D. A. Balla, D. V. Cicchetti. – Minnesota, 1984. – 321 p.

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

18. *Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и EXEL* : учеб. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

19. *Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов* / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

УДК 616.248-053.2-073

Л. А. Іванова

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ ПРИ АСТМІ ФІЗИЧНОГО НАПРУЖЕННЯ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В останні десятиріччя значно зріс інтерес спеціалістів до проблеми бронхіальної астми фізичного напруження (БАФН) [1; 2]. Актуальність проблеми зумовлена необхідністю підвищення толерантності цих хворих до фізичного навантаження, обмеження якого часто необгрунтовано рекомендують педіатри. Наявність фізичної дезадаптації хворих на бронхіальну астму (БА) — це один із основних психоемоційних стресових факторів, що знижують їх якість життя, особливо з урахуванням того, що для дітей є характерним рухливий спосіб життя [3; 4].

Фенотип бронхіальної астми фізичного напруження, або астми, що спричинюється фізичним навантаженням, розглядається як неоднорідна група з різними патогенетичними варіантами захворювання. Для її верифікації як додаткові діагностичні методи зазвичай використовують спірографічні проби з дозованим фізичним навантаженням [5]. Але при про-

веденні цих досліджень не враховується наявність у хворого вихідного бронхоспазму, який визначається спірографічною пробю з інгаляцією бета-агоніста короткої дії (наприклад, сальбутамолу). Комбінація цих спірографічних тестів, відображуючи загальну лабільність бронхів, дозволяє більш повно оцінити змінену реактивність бронхів. У той же час діагностична цінність бронхопровокаційної проби з фізичним навантаженням та інгаляцією бета-агоніста швидкої та короткої дії в верифікації БАФН у дітей недостатньо вивчені. Враховуючи вищевикладене, вивчення діагностичної цінності показників лабільності бронхів при проведенні вказаної бронхопровокаційної проби у підтвердженні астми фізичного напруження у дітей є доцільним.

**Мета роботи** — визначити діагностичну цінність бронхопровокаційного тесту з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолу в

виявленні бронхіальної астми фізичного навантаження у хворих шкільного віку.

### Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ Чернівців обстежено 88 дітей шкільного віку, хворих на БА, в яких перебіг захворювання мав персистувальний, але контрольований характер. Хлопчиків серед обстежених було (64,8±5,1) %, середній вік хворих становив (12,40±0,32) року, у місті та селищах міського типу проживали (45,3±5,3) % пацієнтів.

Діагноз БА встановлювали з урахуванням міжнародних рекомендацій та наказу МОЗ України [6; 7]. Комплексне обстеження дітей проводили із дотриманням вимог біоетики. Дітей обстежували у періоді ремісії та після відміни медикаментів, які могли вплинути на результати обстеження. В усіх хворих за допомогою спірографії досліджували лабіль-



ність бронхів у відповідь на дозований біг та інгаляцію сальбутамолу [8]. Бронхоспастичний ефект дозованого фізичного навантаження виражали у вигляді індексу бронхоспазму (ІБС), а бронхорозширювальну дію інгаляцій сальбутамолу — величиною індексу бронходилатації (ІБД). У сумі ці два індекси визначали значення показника лабільності бронхів (ПЛБ), який відображує їх реакцію на бронхоспастичний і бронхорозширювальний стимули [8].

Астму фізичного напруження діагностували за наявності в анамнезі хворого вказівки на появу симптомів БА після фізичного навантаження та/або визначення ІБС більше 15 % [9]. Виходячи з цього, було сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу сформували 40 дітей, хворих на БАФН, а другу — 48 пацієнтів без ознак астми, що провокується фізичним навантаженням. За основними анамнестичними характеристиками клінічні групи порівняння були зіставлювані. Так, у I клінічній групі хлопчиків було 55 %, середній вік пацієнтів сягав (12,3±2,9) року, а в селищах міського типу проживали 38,5 %. У другій клінічній групі хлопчиків було 73,9 % (P>0,05), їх середній вік становив (12,5±3,1) року (P>0,05) і 50 % із них (P>0,05) мешкали в місті.

Для визначення діагностичної цінності використаних спірографічних тестів у виявленні БАФН використовували показники їх чутливості (ЧТ), специфічності (СТ), передбачуваної цінності позитивного

(ПЦПР) і негативного (ПЦНР) результату. Крім того, визначали відношення правдоподібності позитивного (ВП+) і негативного (ВП-) результатів тесту з подальшою оцінкою посттестової вірогідності наявності у хворого БАФН при позитивному (ПТВ+) та негативному (ПТВ-) тесті. Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням величин атрибутивного ризику (АР) та співвідношення шансів (СШ) з урахуванням 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Суворе дотримання протоколу проведення бронхопровокаційної проби дозволило уникнути виникнення побічних ефектів у всіх хворих. Це загалом відображує їх безпечність і можливість використання в практичній алергології дитячого віку.

Отримані результати дають підставу вважати, що клінічні групи порівняння були сформовані коректно. Так, ІБС, який був групоформуючим критерієм у дітей із БА фізичного напруження, практично в 3 рази перевищував цей показник у хворих групи порівняння (в I групі середній показник ІБС становив (25,1±1,6) %, а в II — 8,4 %, p<0,05). Мінімальне значення ІБС у I клінічній групі становило 15 %, а максимальне — 53,4 % при 95 % ДІ 21,9–28,3. У дітей групи порівняння вказані величини ІБС становили відповідно 5 і 10,8 % при 95 % ДІ 7,9–8,7. Поряд із цим слід зазначити, що у хворих з БАФН значно вираз-

нішим був вихідний бронхоспазм, чутливий до використання бета-агоніста швидкої дії по відношенню до дітей групи порівняння. Так, поряд із вірогідними відмінностями середніх величин ІБД у пацієнтів I групи (у них середнє значення показника ІБД становило (16,9±2,8) %, а в II групі — (7,6±1,2) %; p<0,05) його мінімальне значення дорівнювало 1,6 %, а максимальне — 64,3 % при 95 % ДІ 14,4–25,9. У дітей без ознак БА фізичного напруження величини даного показника становили відповідно 1,6 і 37,5 % при 95 % ДІ 7,2–12,3. Загалом лабільність бронхів у хворих із БАФН була майже в 2,5 рази виразнішою, ніж у пацієнтів групи порівняння. Так, у дітей першої клінічної групи ПЛБ становив (41,8±2,9) %, а в групі порівняння — (16,0±1,2) % (P<0,05). Мінімальне значення даного показника у дітей із БАФН становило 11,9 %, максимальне — 83,6 % при 95 % ДІ 37,3–48,5. У групі порівняння мінімальне значення ПЛБ дорівнювало 1,9 %, максимальне — 44,8 % при 95 % ДІ 13,5–18,5.

Нами також була вивчена діагностична цінність показників лабільності бронхів у підтвердженні астми фізичного напруження (табл. 1).

Таким чином, ПЛБ більше 42 % та ІБД більше 17 % дозволяють із високою специфічністю та передбачуваною цінністю позитивного результату стверджувати про наявність у дитини астми фізичного напруження. Але все ж слід пам'ятати, що у кожного другого хворого з БАФН використання вище-

Таблиця 1

Діагностична цінність показників лабільності бронхів у підтвердженні бронхіальної астми фізичного напруження

Показники гіперсприйнятливості бронхів	Показники діагностичної цінності, %				ВП+	ВП-
	Чутливість	Специфічність	Передбачувана цінність позитивного результату	Передбачувана цінність негативного результату		
ІБД≥17 %	40,0 (30,3–50,2)	89,6 (81,8–94,9)	79,3 (65,5–89,6)	59,9 (51,6–67,8)	3,8	0,7
ПЛБ≥42 %	57,5 (47,2–67,3)	97,9 (92,7–99,7)	96,5 (88,0–99,6)	69,7 (61,4–77,2)	27,3	0,43





Таблиця 2

**Показники ризику наявності  
астми фізичного напруження у дітей**

Показники гіперсприйнятливості бронхів	Показники ризику				
	Пропорційність шансів	Відносний ризик	Атрибутивний	ПТВ+	ПТВ-
ІБД $\geq$ 17 %	1,9 (1,1–3,7)	5,8 (2,7–12,2)	0,4	79,4	40,3
ПЛБ $\geq$ 42 %	3,2 (0,8–12,2)	63,1 (15,2–71,8)	0,7	96,1	30,3

вказаних показників бронхопровокаційних тестів супроводжується виникненням хибно-негативних результатів.

При визначенні ІЛБ  $\leq$  17,0 % зі специфічністю 80,0 % при 95 % ДІ 64,3–90,9 можна стверджувати, що у дитини відсутня БАФН. Також для спростування наявності у дитини БАФН зі специфічністю 90,0 % при 95 % ДІ 73,5–97,9 та передбачуваною цінністю позитивного результату 90,9 % при 95 % ДІ 75,7–97,9 може використовуватися показник лабільності бронхів  $\leq$  20,0 %.

Нами також були вивчені показники ризику астми фізичного напруження у дітей (табл. 2).

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що при реєстрації у дитини ПЛБ більше 42 % ризик наявності в неї БА фізичного напруження втричі вищий порівняно з хворими з більш низьким даним показником, а посттестова вірогідність наявності БАФН підвищується на 46,1 %.

У той же час за наявності у дитини ПЛБ  $\leq$  20 % ризик відсутності в неї БАФН у 2,3 разу вищий, ніж у дітей із більш високим даним показником, а післятестова вірогідність позитивного результату, що виключає наявність БАФН, підвищується на 36,2 %.

Як свідчать отримані результати дослідження, такий основний феномен БА, як гіперреактивність дихальних шляхів, виразніший у дітей, які страждають на астму фізичного напруження як за рахунок бронхоспазму, так і бронходилатації. Отримані дані щодо ви-

сокої діагностичної цінності та показників ризику окремих спірографічних тестів дозволять підвищити толерантність дітей, хворих на БА, до фізичного навантаження, обмеження якого часто необґрунтовано рекомендують педіатри.

### Висновки

1. У дітей, які страждають на астму фізичного напруження, показники лабільності бронхів суттєво вищі як за рахунок бронхоспазму, так і бронходилатації порівняно з хворими, в яких напади астми не провокуються фізичним навантаженням.

2. Якщо ІБД  $\geq$  17 % зі специфічністю 89,6 % і передбачуваною цінністю позитивного результату 96,5 %, а також ПЛБ  $\geq$  42 % зі специфічністю 97,9 % і передбачуваною цінністю позитивного результату 96,5 %, то підтверджується наявність у дитини БАФН. За наявності у дитини ПЛБ  $\geq$  42 % ризик розвитку БАФН у неї в 3,2 разу вищий, ніж у хворих із більш низьким даним показником.

3. При ПЛБ  $\leq$  20,0 % зі специфічністю 90,0 % і передбачуваною цінністю 90,9 % спростовують БАФН у дитини. За наявності у дитини ПЛБ  $\leq$  20,0 % ризик відсутності в неї БАФН в 2,3 разу вищий порівняно з однолітками з більш високим даним показником.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Storms W. W. Review of exercise-induced asthma / W. W. Storms // Med. Sci. Sports Exerc. – 2004. – Vol. 35, N 9. – P. 1464–1470.

2. Helms P. S. Exercise-induced asthma: Real or imagined? / P. S. Helms // Arch. Dis. Child. – 2005. – Vol. 90, N 2. – P. 886–887.

3. Новик Г. А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения : метод. рекомендации : сост. Г. А. Новик / под ред. проф. И. М. Воронова. – СПб. : издание ГПМА, 2005. – 20 с.

4. Ласица О. И. Астма физического напряжения / О. И. Ласица // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 2. – Дополнение.

5. Новик Г. А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) : учеб. пособие / Г. А. Новик, А. В. Боричев ; под ред. проф. И. М. Воронцова. — СПб. : ГПМА, 2007. — 68 с.

6. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей : Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.

7. Global initiative for asthma : Pocket guide for asthma management and prevention. – 2009. – 30 p.

8. Сидельников В. М. Практическая аллергология детского возраста / В. М. Сидельников, Л. А. Безруков, В. Г. Мигаль. – К. : Здоров'я, 1985. – С. 22–23.

9. Seear M. How accurate is the diagnosis of exercise-induced asthma among Vancouver schoolchildren? / M. Seear, D. Wensley // Arch. Dis. Child. – 2005. – Vol. 90 (9). – P. 898–902.



Л. С. Кравченко, С. О. Бас, Н. М. Новикова

# СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Одеський національний медичний університет

Дослідження останніх років доводять, що захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є поширеними захворюваннями серед населення України, які можуть чинити на організм виражену багатоконпонентну дію. У патогенезі захворювань СОПР важливу роль відводять стану місцевих і загальних факторів неспецифічного та специфічного захисту.

Місцевий імунітет — це складний комплекс захисних пристосовань різної природи, сформованих у процесі еволюційного розвитку та забезпечуючих захист СОПР. Від здатності автофлори СОПР протистояти зовнішнім впливам залежить рівень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [1]. Одна з важливих функцій нормальної мікрофлори — підтримка належного стану специфічних і неспецифічних, гуморальних і клітинних механізмів імунітету.

Дані літератури свідчать, що тривала взаємодія між мікробами зубного нальоту і тканинами пародонта сприяє послабленню специфічної імунної відповіді та неспецифічних факторів захисту порожнини рота [2]. У екологічно несприятливих районах у мікрофлорі порожнини рота щодо норми зменшується кількість лактобактерій і збільшується концентрація стафілококів і грибів роду *Candida*, що зараховуються до умовно-патогенної мікрофлори і можуть спричинювати поверхневі ураження слизової оболонки з дефектом імунітету чи без нього. Послаблення резистентності СОПР

призводить до розвитку дисбактеріозу, що диктує необхідність застосування в лікуванні дисбіотичних змін СОПР імунокорекції, спрямованої на відновлення імунологічного гомеостазу [3]. На жаль, у літературі нами виявлені поодинокі повідомлення про значення концентрації окремих імунологічних показників у ротовій рідині хворих із захворюваннями СОПР, тому **метою** нашого дослідження було вивчення біохімічних та імунологічних показників захисту порожнини рота при захворюваннях СОПР.

## Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети нами проведено клінічне та лабораторне обстеження 25 осіб, віком 12–30 років, з ураженнями слизової оболонки. Діагноз установлювали на основі об'єктивного обстеження, проведених анамнестичних, клінічних, клініко-лабораторних та імунологічних досліджень. На основі проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження всі пацієнти були поділені на 2 групи. До першої групи були зараховані 13 хворих із механічною травмою СОПР (7 осіб із хронічною травматичною еритемою та 6 — із хронічною травматичною ерозією), у другу групу входили 12 пацієнтів, у яких за рахунок подразників механічного, хіміко-токсичного характеру від застосування знімних конструкцій зубних протезів виникав токсичний стоматит. Контролем слугували 12 здорових осіб цієї ж вікової кате-

горії з відсутністю ураження СОПР.

Об'єктом дослідження була ротова рідина. Вивчали такі показники: швидкість нестимульованого слиновиділення (мл/хв), біохімічні й імунологічні фактори захисту порожнини рота. Ротову рідину збирали ранком натще у центрифужні пробірки протягом 5 хв. Зберігали до проведення аналізів при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Перед дослідженням розморожували при кімнатній температурі, центрифугували при 3,5 тис. об/хв 15 хв. Біохімічний аналіз проводили у рідкій частині змішаної ротової рідини пацієнтів. Для оцінки стану неспецифічної резистентності у ротовій порожнині досліджували систему перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту (ПОЛ — АОЗ) за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (К), вмістом малонового діальдегіду (МДА), стан клітинних мембран визначали за активністю кислоти фосфатази (КФ). Оцінку стану місцевого імунітету проводили за рівнем лізоциму та визначенням вмісту імуноглобулінів секреторного  $\text{SIgA}$ ,  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$  у ротовій рідині.

Біохімічними методами дослідження у ротовій рідині визначали вміст білка за методом О. Н. Lowry et al. [4], активність кислоти фосфатази за методом Bessey et al. у модифікації А. П. Левицького [5] за визначенням *p*-нітрофенілфосфату, який під дією ферменту гідролізується до *p*-нітрофенолу жовтого кольору. Вміст МДА визначали за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кисло-



тою за методикою І. Д. Стальної та Т. Г. Гарішвілі [6]. Активність К визначали за реакцією з молібденом [7], СОД — за відновленням нітротетразолію до нітроформазину [8]. Стан ПОЛ — АОЗ описує антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), який вираховується як відношення активності К до вмісту МДА [9].

Для визначення лізоциму використовували індикаторний мікроорганізм *Micrococcus lysodeicticus* (НПО «Биохимреактив», Санкт.-Петербург). Дослідження проводили фотоколориметричним методом, який базується на різниці ступеня екстинкції, при довжині хвилі 540 нм через 15 і 180 с [10].

Концентрацію IgA і IgG, а також секреторного IgA (S-IgA) виявляли в ротовій рідині, користуючись методом радіальної імунодифузії за J. Mancini [11].

Принцип методу полягає у тому, що зразки ротової рідини розміщують у лунки агару, який містить антитіла до імуноглобулінів одного з класів IgG, IgA у заданій концентрації. Імуноглобуліни, які дифундують із лунок до агару, при взаємодії з відповідними антитілами утворюють кільця преципітації, розмір яких знаходиться у тісній залежності від вмісту в ротовій рідині досліджуваного імуноглобуліну.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження визначено, що наявність патології СОПР супроводжується підвищенням кількості умовно-патогенної флори в ротовій порожнині, що негативно впливає на показники місцевого імунітету, сприяє порушенню кількісного співвідношення факторів, які характеризують гомеостаз порожнини рота, що створює передумови для прогресування стоматологічної захворюваності.

При клінічному огляді було встановлено, що у всіх осіб із

травмованою СОПР спостерігається така клінічна картина: при обстеженні пацієнтів I групи у 8 (61,5 %) з 13 осіб не спостерігали запальних явищ з боку тканин пародонта; у 3 (23,0 %) хворих спостерігали пародонтит I–II ступеня і тільки у 2 (15,3 %) виявили III ступінь пародонтиту.

Огляд СОПР у хворих II групи засвідчив наявність у більшості з них — 8 (66,6 %) із 12 — симптомів запального процесу. Відмічено зміну кольору слизової оболонки (гіперемія різної інтенсивності — від незначного почервоніння до яскраво-червоного забарвлення). Ці зміни супроводжувалися у 25 % випадків набряком, а у 50 % виявлено печію та сухість. У 2 (16,6 %) хворих виявилось підсилення ознак дисбактеріозу у вигляді збільшення кількості грибів роду *Candida*. В усіх оглянутих осіб контрольної групи СОПР рожевого кольору, без видимих патологічних змін та ознак гіперемії. У ротовій рідині пацієнтів II групи визначено вірогідне зниження активності основних ферментів фізіологічного АОЗ порожнини рота — К в середньому на 52,38 % і СОД — на 56 % ( $P < 0,05$ ) (табл. 1).

Це зниження активності антиоксидантної системи у порожнині рота пацієнтів II групи спричинює підвищення інтенсивності ПОЛ, про що свідчить збільшення вмісту МДА в 1,7 разу у ротовій рідині порівняно з вмістом у пацієнтів контрольної групи. Індекс АПІ, який характеризує стан ПОЛ — АОЗ у ротовій рідині осіб II групи, знижується в середньому з 1,55 (у здорових) до 0,46, що підтверджує зрушення рівноваги цієї системи у бік інтенсифікації ПОЛ.

У ротовій рідині пацієнтів II групи відмічено вірогідне підвищення активності кислій фосфатази в 2 рази, що свідчить про порушення цілісності клітинних мембран тканин порожнини рота і є характерною ознакою запалення. Поряд із цим, у ротовій рідині пацієнтів II групи підвищений вміст білка в середньому в 1,76 разу порівняно з особами контрольної групи.

Слід зазначити, що у ротовій рідині пацієнтів I групи значення активності антиоксидантних ферментів К і СОД були в 1,5 рази вищі, ніж у пацієнтів II групи, а рівень МДА в 1,3 разу нижчий. У результаті цього АПІ визначався в середньому

Таблиця 1

### Зміни показників неспецифічної резистентності у ротовій рідині у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

Показник	Групи		
	Контрольна, n=12	I, n=13	II, n=12
Активність К, мкат/л	0,42±0,06	0,34±0,04 p>0,05	0,22±0,02 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Активність СОД, ум. о./л	0,50±0,05	0,40±0,06 p>0,05	0,28±0,03 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Вміст МДА, мкмоль/л	0,27±0,02	0,35±0,03 p>0,05	0,46±0,02 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
АПІ	1,55	0,97	0,47
Активність КФ, мкат/л	0,48±0,05	0,66±0,07 p>0,05	0,98±0,07 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Вміст білка, г/л	1,68±0,06	2,19±0,10 p<0,05	2,97±0,12 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05

Примітка. В табл. 1–2: p — вірогідність різниці між показниками досліджуваних груп хворих і контрольної групи; p<sub>1</sub> — вірогідність різниці між показниками I та II груп хворих.



в 2 рази більшим. Активність КФ у ротовій рідині пацієнтів I групи перебуває у межах нормальних значень. При цьому вміст білка збільшений у 1,3 разу порівняно з нормою.

При дослідженні факторів місцевого імунітету порожнини рота в усіх хворих пацієнтів визначено зменшення вмісту лізоциму в ротовій рідині порівняно зі здоровими (табл. 2). Але в той час, як у пацієнтів із хронічними механічними травмами вміст лізоциму знизився в середньому на 28,6 %, у пацієнтів із токсичним стоматитом він зменшувався в два рази.

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів II групи антибактеріальна активність ротової рідини знижена, внаслідок чого підвищується кількість умовно-патогенної мікрофлори у порожнині рота.

Аналіз показників специфічних факторів захисту порожнини рота свідчить, що провідним маркером стоматологічного здоров'я є S-IgA. У хворих I групи характерне зниження вмісту S-IgA порівняно з таким у практично здорових осіб у 1,6 разу — (0,24±0,02) мг/мл і (0,40±0,05) мг/мл відповідно, тимчасом як у хворих II групи — в 2,4 рази — (0,17±0,02) мг/мл і (0,40±0,05) мг/мл,  $p < 0,001$ .

За результатами досліджень, IgA виявлявся тільки у 1/4 досліджуваних здорових людей, а

частота його визначення у хворих коливалася від 40 до 57 %. При порівнянні середньостатистичних значень рівня IgA визначена тенденція до зниження цього показника у хворих I групи порівняно з контрольною групою; при токсичному стоматиті різниця була статистично вірогідна. У розвитку токсичного стоматиту виявлено також підвищення рівня IgG майже в 2 рази — з (0,08±0,01) мг/мл до (0,15±0,01) мг/мл.

Швидкість нестимульованого слиновиділення в осіб певних стоматологічних патологіях суттєво нижча, ніж у практично здорових. Слід зазначити, що у хворих із токсичним стоматитом швидкість слиновиділення була найнижчою.

### Висновки

1. У хворих із захворюваннями СОПР виявлені зміни у функціональному стані СОПР.

2. На підставі біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з захворюваннями СОПР визначені порушення у системі ПОЛ — АОЗ, на що вказує зниження активності К, СОД та індексу АПІ при одночасному зростанні рівня МДА.

3. Встановлено зменшення активності антибактеріального захисту та підсилення антигенної завантаженості порожнини рота, що свідчить про

пригнічення імунної системи у пацієнтів із захворюваннями СОПР.

4. Результати досліджень підтверджують необхідність проведення при захворюваннях СОПР, разом із корекцією мікробіологічних змін у порожнині рота, заходів щодо відновлення місцевого імунітету.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Заболевания слизистой оболочки полости рта* / Н. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, А. Ф. Несин, Ж. И. Рахний. — К., 2001. — С. 271.
2. *Борисенко А. В.* Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта / А. В. Борисенко, А. В. Видерская // *Стоматолог.* — 2004. — № 3. — С. 57–60.
3. *Поляков С. Л.* Пародонтология: Новый век, новые средства лечения / С. Л. Поляков // *Пародонтология.* — 2009. — № 3. — С. 54–58.
4. *Lowry O. H.* Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. G. Farr // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265–275.
5. *Левицкий А. П.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабораторное дело.* — 1973. — № 10. — С. 624–625.
6. *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.
7. *Королюк Л. И.* Метод определения каталазы / Л. И. Королюк, И. Г. Иванова, В. Е. Майорова // *Лабораторное дело.* — 1988. — № 1. — С. 16–19.
8. *Чевари С.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чава, И. Секей // *Там же.* — 1985. — С. 678–681.
9. *Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами* / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридіна // *Одеський медичний журнал.* — 2006. — № 6. — С. 22–25.
10. *Комаров Ф. И.* Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровин, В. В. Меньшиков. — М., Элиста: АПП «Джангар», 2001. — С. 35–40.
11. *Manchini G.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A. O. Garbinara, S. F. Heremans // *Immunochimistry.* — 1965. — Vol. 2, N 6 — P.

Таблиця 2

Показники факторів захисту порожнини рота у пацієнтів з захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

Показник	Групи		
	Контрольна, n=12	I, n=13	II, n=12
Швидкість слиновиділення, мл/хв	0,50±0,02	0,38±0,03 $p < 0,05$	0,27±0,02 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Концентрація лізоциму, мкг/мл	0,28±0,05	0,20±0,02 $p > 0,05$	0,14±0,06 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Концентрація IgA, мг/мл	0,12±0,03	0,09±0,02 $p > 0,05$	0,05±0,02 $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$
Концентрація IgG, мг/мл	0,08±0,01	0,10±0,01 $p > 0,05$	0,15±0,01 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Вміст S-IgA, мг/мл	0,40±0,05	0,24±0,02 $p < 0,05$	0,17±0,02 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$



Р. Й. Лекан, О. О. Лосєв, В. А. Гудзь, М. Д. Баязітова,  
В. І. Босенко, К. О. Лосєва, О. В. Глянцев,  
Т. Ю. Шувалова, І. О. Пенгіна, В. П. Бузовський

## РОЗВИТОК ДИТЯЧОЇ КАРДІОХІРУРГІЇ В ОДЕСІ

Одеський національний медичний університет

Брифінг у конференц-залі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні 18 травня 2000 р. У президії губернатор С. Р. Гриневецький, ректор Одеського національного медичного університету В. М. Запорожан, начальник управління охорони здоров'я облдержадміністрації В. Е. Лосєва, завідувач відділу НДІ серцево-судинної хірургії В. В. Лазоришинець (Київ). На брифінгу було оголошено, що вперше в Одесі успішно виконана операція на серці у дитини (В. В. Лазоришинець) з вродженою вадою серця (ВВС) з використанням апарата штучного кровообігу (АШК). Ще у лютому 1998 р. в ОДКЛ прооперовано дві дитини із приводу ВВС — відкритої артеріальної протоки. Вже у той час на обході у дитячій лікарні губернатора Одеської області Р. Б. Боделан запитував спеціалістів із Києва: «Що потрібно для виконання операцій на відкритому серці?». У відповідь він почув: «Апарат штучного кровообігу».

Стратегію розвитку кардіохірургії в Україні забезпечила Постанова Кабінету Міністрів України від 29 листопада 2000 р. № 1752. Відповідно до вказаного документа була розроблена регіональна «Програма розвитку дитячої кардіохірургії в Одеській області на 2001–2005 роки». До створення і виконання цієї програми обласний відділ охорони здоров'я (голова управління В. Е. Лосєва) прямишав протягом трьох років. Спочатку на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (головний лікар О. Г. Ліман) було створено

відділення дитячої кардіоревматології (зав. М. Д. Баязітова), проведена диспансеризація усіх дітей з вродженими і набутими вадами серця.

Дитяче населення Одеської області зараз нараховує близько 437 790 осіб. Пацієнти з вродженими і набутими вадами серця, що перенесли оперативне лікування, відповідно становлять 1967, а ті, які його очікують, — 220. Щорічно в області народжується близько 150–200 дітей із ВВС.

Губернатори Одеської області Р. Б. Боделан у 1998 р. і С. Р. Гриневецький у 2002–2004 рр. забезпечили сприятливі умови фінансування для створення відділення дитячої кардіохірургії на базі ОДКЛ, зокрема це закупівля дорогої апаратури та реконструкція хірургічного корпусу. Обласна рада затвердила кошторис на реконструкцію двоповерхового корпусу в ОДКЛ під кардіохірургічне відділення. Вирішено було, що операції фінансуватимуться із державного бюджету області та Міністерства охорони здоров'я.

Стратегія керівництва Одеського національного медичного університету (ректор — академік АМНУ В. М. Запорожан) була спрямована на залучення наукових медичних кадрів з центральних академічних медичних установ з метою формування медичної наукової еліти у південному регіоні, а також підготовку власних кадрів серед обдарованої молоді. З 2000 р. операції виконувала бригада спеціалістів з Інституту серцево-судинної хірургії (ІССХ) АМНУ під керівництвом

директора — академіка АМНУ Г. В. Книшова, завідувача відділу хірургії вроджених вад серця у дітей молодшого віку д-ра мед. наук В. В. Лазоришинець і співробітників інституту Р. Й. Лекана, С. О. Сіромахи, В. Г. Карпенка, О. І. Кваші, О. А. Лоскутова, Б. Б. Кравчука.

У той же час пройшли стажування в ІССХ анестезіологи, перфузіологи, реаніматологи і медсестри відділення реанімації ОДКЛ. З 2001 р. запрошений на роботу в ОДКЛ з Києва кардіохірург Р. Й. Лекан став асистентом на кафедрі дитячої хірургії (керівник проф. О. О. Лосєв). Протягом 2000 р. виконано 29 операцій. Роботу виконували вахтовим методом. Незважаючи на недостатню матеріальну базу в лікарні того часу, завдяки найвищій кваліфікації співробітників ІССХ, результати оперативних втручань були добрими.

Одночасно в клініці було розроблено комплекс реабілітаційних заходів, у який було включено як реабілітацію в умовах стаціонару, так і відстроєне поліклінічне та санаторно-курортне лікування дітей, оперованих з приводу ВВС (доц. К. О. Лосєва).

Розроблені та впроваджені нові способи оперативних втручань при складній ВВС — атрезії легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки (доц. Р. Й. Лекан).

На сьогоднішній день у ОДКЛ виконано понад 1100 операцій з приводу ВВС, набутих вад і ішемічної хвороби серця (рис. 1), зокрема 668 з апаратом штучного кровообігу і 461 без нього.



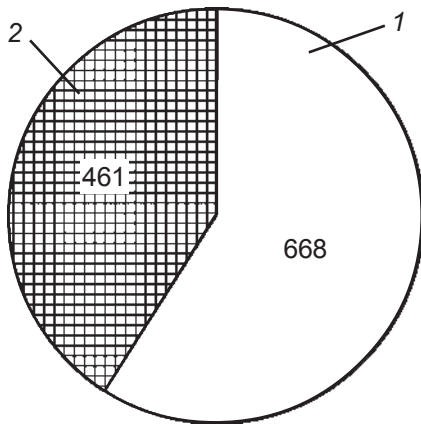


Рис. 1. Загальна кількість операцій, виконаних у Обласній дитячій клінічній лікарні: 1 — АШК; 2 — закриті

У становленні хірургії ВВС важливу роль відіграли кардіохірурги Європи і Сполучених Штатів Америки: професор Яцек Молл (м. Лодзь, Польща) і професор Вілльям Новік (м. Мемфіс, США). При сприянні професора Яцека Молла в 2006 і в 2008 рр. вперше в умовах відділення серцево-судинної хірургії ОДКЛ була виконана операція при повній транспозиції магістральних судин (операція артеріального переключення) та при гіпоплазії лівих відділів серця (Норвуд I). Крім цього, професор Я. Молл організував для співробітників відділення стажування в Інституті матері та дитини (м. Лодзь). Професор В. Новік (США) організував навчання лікарів і середнього персоналу інтенсивної терапії хворих з вадами серця в післяопераційному періоді. За його підтримки була виконана перша операція Фонтена при ВВС — єдиному шлуночку серця. Неоціненна його роль у організації гуманітарної допомоги (кардіомонітори, дихальна апаратура, освітлювальні прилади та ін.).

Серед різноманіття анатомічної картини усіх ВВС підходи у їх хірургічному лікуванні мають свої особливості, тому було виділено етапи впровадження нових оперативних втручань у лікуванні аномалій

серця у відділенні кардіохірургії як в умовах штучного кровообігу, так і без нього.

Етапи розвитку хірургії ВВС в ОДКЛ:

2001, 2002 рр. — радикальна корекція септальних дефектів і тетради Фалло (ТФ), дефекту аортолегеневої перегородки;

2003 р. — радикальна корекція повної атріовентрикулярної комунікації;

2004 р. — радикальна корекція подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка;

2005 р. — двонаправлений анастомоз Глена при корекції одношлуночкового серця;

2006 р. — операція Switch при транспозиції магістральних судин;

2008 р. — повна корекція атрезії легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки типу А (моностулка); повна корекція атрезії легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки типу В (кондуїт);

2009 р. — операція Фонтена при корекції єдиного шлуночка серця, радикальна корекція тотального аномально-го дренажу легеневих вен;

2010 р. — повна корекція надклапанного стенозу аорти з реконструкцією кореня аорти,

протезування висхідної аорти судинним протезом, видалення вегетацій із дуги аорти, глибокою гіпотермією та зупинкою кровообігу.

Динаміка кількості операцій відображена на рис. 2. Крім зростання кількості операцій, щороку збільшувались операції у новонароджених і дітей грудного віку.

У зв'язку із накопиченням досвіду і відсутністю хірургічної допомоги дорослому населенню області в ОДКЛ з 2002 р. почали проводити оперативні втручання у дорослих. Усього їх виконано близько 300 (рис. 3). З допомогою провідних наукових спеціалістів ІССХ ім. М. М. Амосова М. Д. Глаголи, Р. М. Вітовського, В. М. Чебурахіна були виконані перші операції протезування мітрального й аортального клапана, відкритої мітральної комісуротомії.

З 2005 р. при підтримці провідних спеціалістів Сахлгрєнського шпиталю (м. Гетеборг, Швеція) Могенса Бюгге і Алі Бельболь виконані операції аортокоронарного шунтування та в поєднанні з клапанною патологією, а також пластичні операції на клапанному апараті серця. Паралельно з цим за підтримки Сахлгрєнського шпиталю було організоване стажування в Швеції. Протягом 2002–

Кількість операцій

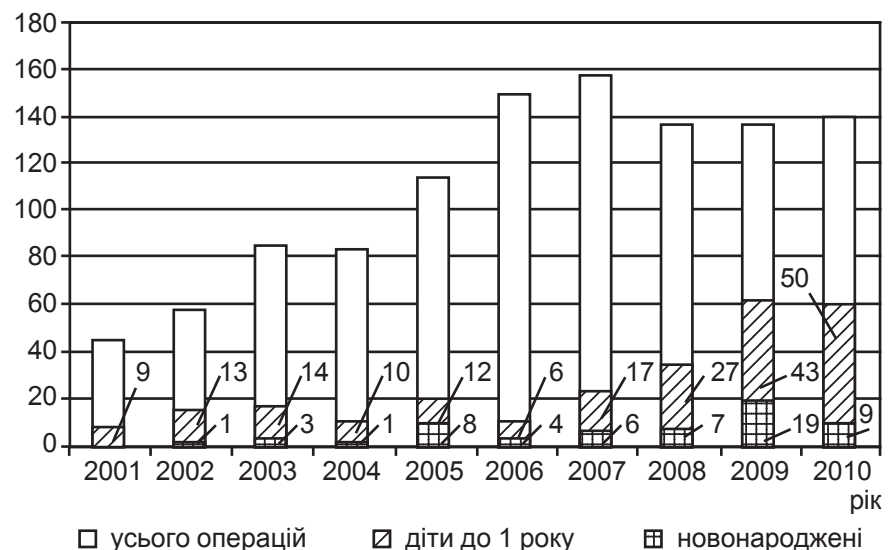


Рис. 2. Динаміка кількості операцій

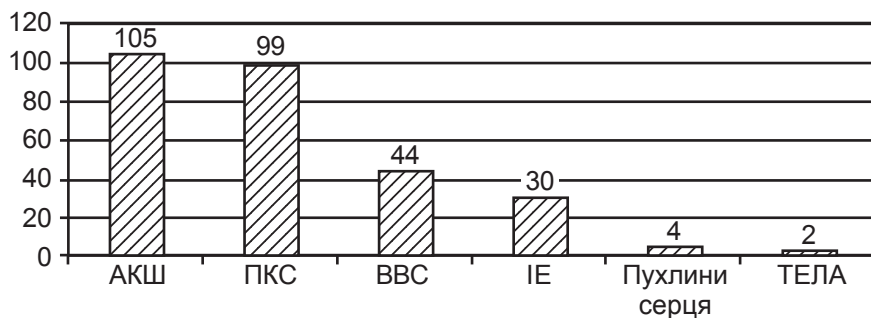


Рис. 3. Варіанти операцій у дорослих із апаратом штучного кровообігу: ПКС — пластика клапанів серця; ІЕ — інфекційний ендокардит; ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії

2008 рр. до Одеси було доставлено зі Швеції гуманітарну допомогу (кардіомонітори, дихальну апаратуру, хірургічний інструментарій, операційні столи, освітлювальні прилади та

ін.), що доповнило існуюче устаткування та забезпечило повноцінну роботу відділення серцево-судинної хірургії.

Значну консультативну допомогу в становленні та роз-

витку відділення серцево-судинної хірургії надав проф. І. Н. Ємець і очолюваний ним Науково-практичний центр дитячої кардіології і кардіохірургії МОЗ України.

Нині відділення розвивається, вдосконалюються методи лікування, співробітники накопичили значний досвід і примножили обсяг оперативних втручань. У 2011 р. за підтримки головного лікаря В. А. Гудзя планується створення ангіокардіографічної лабораторії, що дозволить доповнити та вдосконалити діагностичну базу центру та виконувати цілу низку ендоваскулярних оперативних втручань.

УДК 617.735-007.281-07+577.11

І. П. Метеліцина, Г. В. Левицька, Гаффарі Сахбі Бен Мохамед Монсеф

## РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ У ВНУТРІШНЬООЧНИХ РІДИНАХ У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ

Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова Академії медичних наук України»

Серед причин слабкозорості, сліпоти й інвалідизації осіб працездатного віку відшарування сітківки посідає одне зі значущих місць [3].

В основі розвитку цього захворювання, на думку деяких авторів, лежать порушення процесів, які визначають щільне прилягання нейросенсорної сітківки до пігментного епітелію, в тому числі активації запального процесу. В останні роки з'явилися відомості про роль імунних порушень, пов'язаних із продукцією прозапальних цитокінів у патогенезі відшарування сітківки [1]. Було показано, що в склистому тілі в осіб з передопераційною проліферативною вітреоретинопатією (ПВР) рівень основного фактора росту фібробластів та ІЛ-1 $\beta$  вищий, ніж у пацієнтів

без ПВР, а у випадках розвитку післяопераційної ПВР виявлено значуще збільшення рівня ТФР-2 $\beta$ , основного фактора росту фібробластів, ІЛ-6, на підставі чого автори роблять висновок про роль цитокінів у патогенезі відшарування сітківки і ПВР [7]. Дані про підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) у субретинальній і слізній рідині у осіб із регматогенним відшаруванням сітківки (РВС) свідчать про активацію локального запального процесу при розвитку РВС [6].

Однак подані в них дані залишаються дискусійними і потребують подальшого поглибленого вивчення.

У попередніх дослідженнях нами було показано, що рівень про- (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) і проти-

запальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів у крові хворих із РВС вірогідно вищий, ніж у здорових осіб, а також було виявлено факт значно вираженішої їх експресії у внутрішньоочних рідинах, тобто на місцевому рівні [5].

**Мета** — виявити особливості експресії про- та проти-запальних цитокінів у внутрішньоочних рідинах пацієнтів із РВС при різних клінічних картинах захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

У 89 осіб (38 чоловіків, 51 жінка, 18–77 років) із РВС проведено офтальмологічне обстеження, на підставі чого виділено підгрупи з урахуванням площі та висоти відшарування сітківки, кількості та виду роз-



ривів, ступеня ПВР, гостроти зору, а також давності захворювання.

У внутрішньоочних рідинах: субретинальній рідині (СРР), вітреальному вмісті (ВВ) та склистому тілі (СТ) — визначали рівень інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10 імуноферментним методом. Взяття рідин проводили під час операційного втручання. Отримували СРР при проведенні екстраклерального пломбування (14 зразків), СТ — під час вітректомії, ВВ — при проведенні додаткової газової тампонади (усього 75 зразків) [4].

При статистичній обробці результатів використовували параметричний критерій Стюдента з попередньою оцінкою нормальності розподілу для попарного порівняння двох груп, критерій Крускала — Уолліса — для одномоментного порівняння більше ніж двох груп [2].

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів визначення рівня інтерлейкінів у внутрішньоочних рідинах залежно від клінічної картини захворювання показав таке.

Концентрація інтерлейкінів у хворих із РВС підвищується у міру збільшення площі відшарування. Ці зміни є значущими для СТ: рівень інтерлейкінів вірогідно вищий у осіб із більшою площею відшарування сітківки ( $p=0,003$ ,  $0,001$ ,  $0,0004$  і  $0,0005$  для ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-10 відповідно за критерієм Крускала — Уолліса).

При аналізі даних з урахуванням висоти відшарованої сітківки нами було відмічено, що в СТ концентрація цитокінів вища при горбистому відшаруванні сітківки, ніж при плоскому та високому, що аналогічно таким змінам у крові. Відмінності вірогідні за критерієм Крускала-Уолліса ( $p=0,0007$ ,  $0,005$ ,  $0,0006$  і  $0,01$  для ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-10 відповідно).

У хворих на РВС із різними видами розривів рівень досліджуваних цитокінів різний (табл. 1), проте в усіх досліджуваних рідинах він вищий при клапанному розриві сітківки. Ці зміни вірогідні за критерієм Стюдента для ІЛ-1 $\beta$ , який визначали у ВВ та СТ ( $p=0,040$  і  $0,020$ ), ІЛ-6, що визначали в СТ ( $p=0,049$ ), ІЛ-4 у ВВ та СТ ( $p=0,022$  і  $0,044$  відповідно), а також ІЛ-10 у ВВ і СТ ( $p=0,024$  і  $0,0026$ ).

Вірогідних відмінностей рівня цитокінів у СРР і ВВ у хворих із РВС у групах з різною гостротою зору нами не було виявлено. У той же час експресія цитокінів у СТ очей хворих із низькою гостротою зору ( $\leq 0,02$ ) вірогідно вища, ніж у осіб із більш високою гостротою зору ( $0,03-0,1$ ) і особливо з гостротою зору більше  $0,1$ . Вірогідність відмінностей за

критерієм Крускала — Уолліса  $0,0003$ ;  $0,0000$ ;  $0,0002$  і  $0,0004$  для ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-10.

Аналіз отриманих результатів з урахуванням тривалості відшарування сітківки виявив факт підвищення рівня всіх досліджуваних цитокінів у ВВ і СТ при давності захворювання понад місяць (табл. 2). Зміни є вірогідними за критерієм Стюдента для ІЛ-4 та ІЛ-10 у ВВ ( $p=0,032$  і  $0,034$ ), а також ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-10 у СТ ( $p=0,05$ ,  $0,05$  і  $0,031$  відповідно).

### Висновки

1. Виявлено зміни рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10 у субретинальній рідині, вітреальному вмісті та склистому тілі при різних клінічних картинах РВС, спрямованість яких аналогічна таким у крові.

2. Концентрація досліджуваних інтерлейкінів у склистому

Таблиця 1

Рівень інтерлейкінів у рідинах ока у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки з різними видами розривів сітківки, пг/мл

Досліджуваний показник	Вид розриву сітківки	Стат. показники	Субретинальна рідина	Вітреальний вміст	Склисте тіло
ІЛ-1 $\beta$	дірчастий розрив, відрив	n M $\pm$ SD	5 5,420 $\pm$ 1,052	11 6,673 $\pm$ 2,303	23 4,017 $\pm$ 1,689
	клапанний розрив	n M $\pm$ SD p	9 8,033 $\pm$ 3,236 0,110	19 9,232 $\pm$ 3,516 0,040	51 7,171 $\pm$ 6,231 0,020
ІЛ-6	дірчастий розрив, відрив	n M $\pm$ SD	5 239,20 $\pm$ 76,42	11 293,70 $\pm$ 55,83	23 128,00 $\pm$ 55,71
	клапанний розрив	n M $\pm$ SD p	9 298,500 $\pm$ 7,040 0,168	19 323,90 $\pm$ 83,97 0,298	51 166,60 $\pm$ 84,55 0,049
ІЛ-4	дірчастий розрив, відрив	n M $\pm$ SD	5 6,180 $\pm$ 1,987	11 6,291 $\pm$ 2,300	23 3,561 $\pm$ 1,616
	клапанний розрив	n M $\pm$ SD p	9 5,478 $\pm$ 2,109 0,554	19 9,058 $\pm$ 3,375 0,023	51 4,961 $\pm$ 3,074 0,044
ІЛ-10	дірчастий розрив, відрив	n M $\pm$ SD	5 74,34 $\pm$ 15,90	11 118,00 $\pm$ 35,53	23 67,84 $\pm$ 17,72
	клапанний розрив	n M $\pm$ SD p	9 113,70 $\pm$ 49,47 0,114	19 178,1 $\pm$ 78,5 0,024	51 102,50 $\pm$ 51,61 0,003





Таблиця 2

**Рівень інтерлейкінів у рідинах ока  
у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки  
з різною давністю захворювання, пг/мл**

Досліджуван-ний по-казник	Давність захворювання	Стат. показ-ники	Субрети-нальна рідина	Вітреальний вміст	Скliste тіло
ІЛ-1β	до 30 днів	n M±SD	6 7,467±2,943	11 7,012±3,071	26 4,531±2,025
	більше 30 днів	n M±SD р	8 6,825±3,057 0,700	19 8,995±3,345 0,131	48 7,090±6,439 0,050
ІЛ-6	до 30 днів	n M±SD	6 257,30±68,32	11 292,40±56,05	26 131,30±62,60
	більше 30 днів	n M±SD р	8 292,20±81,77 0,414	19 324,60±83,60 0,265	48 167,20±83,75 0,050
ІЛ-4	до 30 днів	n M±SD	6 5,783±1,962	11 6,382±3,033	26 3,742±1,777
	більше 30 днів	n M±SD р	8 5,688±2,193 0,934	19 9,005±3,085 0,032	48 4,950±3,119 0,073
ІЛ-10	до 30 днів	n M±SD	6 111,80±62,42	11 120,10±43,24	26 75,89±27,48
	більше 30 днів	n M±SD р	8 90,53±25,46 0,397	19 176,80±77,34 0,034	48 100,30±52,63 0,031

тілі у хворих із РВС підвищується в міру збільшення площі відшарування.

3. При горбистому відшаруванні сітківки концентрація цитокінів у склистому тілі вірогідно вища, ніж при плоскому та високому відшаруванні.

4. При клапанному типі розривів сітківки рівень ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-10 у вітреальному вмісті та склистому тілі, а ІЛ-6 — у склистому тілі вищий, ніж при атрофічному розриві або відриві сітківки.

5. Виявлено, що у хворих із низькою гостротою зору ( $\leq 0,02$ ) експресія цитокінів у склистому тілі вища, ніж у осіб із більш високою гостротою зору (0,03–0,1) і особливо з гостротою зору більше 0,1.

6. Виявлено факт підвищення рівня інтерлейкінів при давності відшарування сітківки більше місяця: ІЛ-4 та ІЛ-10 у вітреальному вмісті, а ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-10 — у склистому тілі відносно відповідних даних

при тривалості патологічного процесу менше місяця.

Загалом, отримані результати свідчать про можливість використання даних про рівень про- і протизапальних цитокінів у крові хворих із РВС для оцінки ступеня вираженості запального процесу в оці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аль Санбари Азиз Мухаммед. Изменения цитокинового звена иммунитета при лечении больных с диабетической ретинопатией / Аль Санбари Азиз Мухаммед, Н. Г. Бычкова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т. 146. – Ч. 1. – 2010. – С. 3–4.
2. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології : підручник / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Х. : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. – 288 с.
3. О взаимосвязи регматогенной отслойки сетчатки с хламидийной инфекцией / Э. В. Бойко, А. Л. Позняк, В. С. Агеев, И. В. Нуралова // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2009 :

науч.-практ. конф., 19–20 марта 2009 г., Москва : сб. тезисов. – М. : ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. – С. 46–47.

4. Левицкая Г. В. Возможности минимизации хирургии регматогенной отслойки сетчатки / Г. В. Левицкая // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2011 : IX науч.-практ. конф. с международным участием, 10–11 марта 2011 г., Москва : сб. тезисов. – М. : ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2011. – С. 123–125.

5. Метелицына И. П. Цитокиновый профиль у больных с регматогенной отслойкой сетчатки в крови и внутриглазных жидкостях / И. П. Метелицына, Г. В. Левицкая, Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф // Сучасні методи діагностики і лікування дистрофічних та інволюційних захворювань органа зору : наук.-практ. конф., 16–17 вересня 2010 р. : зб. матеріалів. – Вінниця, 2010. – С. 97–98.

6. Особенности локального воспалительного процесса при отслойке сетчатки / В. В. Черных, Е. В. Смирнов, О. М. Горбенко [и др.] // Бюлл. СО РАМН. – 2009. – Т. 139, № 4. – С. 89–92.

7. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study / С. Н. Kon, N. L. Occleston, G. W. Aylward, P. T. Kbow // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – Vol. 40, N 3. – P. 705–712.



С. О. Соловйов, О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик

## ПЕРШИЙ ДОСВІД ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ

Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика МОЗ України

### Вступ

З появою нових вакцин для специфічної профілактики ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, які можуть бути введені до календаря щеплень, розробка відповідних методик дослідження ефективності вакцинації стає все більш і більш життєво важливою.

Нова жива моновалентна атенуйована протиروتавірусна вакцина на основі атенуйованого штаму ротавірусів людини RIX4114 з генотипом G1P [8], який є найбільш поширеним у світі [1], може індукувати перехресну імунну відповідь не тільки проти аналогічних ротавірусних штамів, що циркулюють у природі (тобто з генотипом G1P [8]), але також і проти вірусів з меншою гомологією рецепторних білків, чий G/P-генотип відрізняється від вакцинного штаму [2]. Вакцина ліцензована у 35 країнах світу, і зокрема в Європейському Союзі [3]. Її ефективність, оцінена в клінічних дослідженнях серед латиноамериканського та європейського населення, була досить високою [4; 5].

Незважаючи на те, що проти-ротавірусну вакцину на основі штаму RIX4114 сьогодні розглядають як найбільш ефективну вакцину, здатну зменшити кількість тяжких випадків ротавірусних дегідратуючих діарей з летальними наслідками у дітей молодшого віку та загальну кількість випадків, які потребують госпіталізації, все ж зберігається непевність щодо того, наскільки ефективною

ця вакцина буде в Україні, де вона зареєстрована та включена в календар профілактичних щеплень України, затверджений Наказом МОЗ України № 765 від 09.09.2010 р. (Розділ 4. Рекомендовані щеплення) [6].

Для живих атенуйованих вакцин була розроблена методика оцінки їх генотип-специфічної ефективності [7; 8]. Вказана методика базується на прямому методі прогнозування специфічної ефективності такого типу вакцини для населення будь-якої країни світу або окремих її регіонів, де до цього часу ефективність проти-ротавірусних вакцин не підтверджена клінічними випробуваннями. Прогнозування генотип-специфічної ефективності проти-ротавірусної вакцини на основі даних поширеності ротавірусів дозволить адекватно оцінити можливий ефект її впровадження на території України або в окремих регіонах (областях), де реєструється високий рівень захворюваності на ротавірусну інфекцію (РВІ) серед дітей і дорослих [8; 9].

**Мета** роботи — прогнозування генотип-специфічної ефективності атенуйованої проти-ротавірусної вакцини, що містить штам ротавірусу RIX4114, на основі молекулярно-біологічних досліджень циркуляції ротавірусів серед дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ), в Києві й Одеській області.

### Матеріали та методи дослідження

Для молекулярно-біологічного дослідження використано

клінічний матеріал (фекалії від дітей раннього віку з діагнозом ГКІ невизначеної етіології) за період 2006–2009 рр. Була досліджена вибірка у кількості 393 зразки клінічного матеріалу з Києва (Вірусологічна лабораторія з діагностикою ВІЛ/СНІДу Центральної СЕС Києва) та 201 зразок Одеської області (Центральна імуновірусологічна лабораторія з діагностикою СНІДу Одеської обласної СЕС). Індикацію ротавірусів у клінічному матеріалі здійснювали імуноферментним аналізом (ІФА) з використанням тест-систем Ridascreen®ELISA (R-Biopharm, Німеччина) та методом полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з використанням тест-системи АмпліСенс®Rotavirus-Eph (ФГУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) з детекцією продуктів ампліфікації методом електрофорезу в агарозному гелі. Генотипування ротавірусів у позитивних пробах (170 проб) проводили адаптованим методом [P]G генотипування ротавірусів групи А за А. Т. Подколзиним.

Математичне моделювання прогнозу генотип-специфічної ефективності вакцини проводили за методом [7; 8]. Метод розрахунку ефективності вакцини на основі штаму RIX4114 базується на даних клінічних спостережень у дітей з 11 латиноамериканських країн, де було показано різний ступінь її ефективності проти гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari < 11 (нетяжкий випадок) та ≥ 11 балів (тяжкий



випадок), спричиненого рота-вірусами з генотипами G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] та G2P[4], ізольованими з фекалій цих дітей [4]. Усі ізольовані штами були згруповані відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом G1P[8], а саме: збігалися за G- і P-генотипами; збігалися тільки за одним із G- або P-генотипом; не збігалися за жодним із генотипів.

При оцінці методу прогнозування генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини використовуються дані щодо циркуляції трьох вказаних вище підгруп штамів ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму як значущі. Розрахунок генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини проти ГКІ ротавірусної етіології з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 та ≥ 11 балів проводять за формулою:

$$E_p = \sum_{i=1}^3 \chi_r \times E_{r-c},$$

де  $E_p$  — повна ефективність вакцини;  $\chi_r$  — частка групи штамів певної гомології;  $E_{r-c}$  — генотип-специфічна ефективність вакцини проти штамів певної гомології.

У формулі використовують попередньо розраховані частки групи штамів певної гомології в інтервалі (0,1) та дані щодо генотип-специфічної ефективності вакцини проти штамів ротавірусів певної гомології, отримані при клінічних дослідженнях вакцини в 11 латиноамериканських країнах і Фінляндії [4; 5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Було досліджено циркуляцію генотипів ротавірусів у двох регіонах України: Києві й Одеській області, які вирізняються серед інших регіонів великою щільністю та інтенсивною міграцією населення. Встановлено, що в цих регіонах протягом кожного епідемічного сезону (2006–2009 рр.) домінуючими були

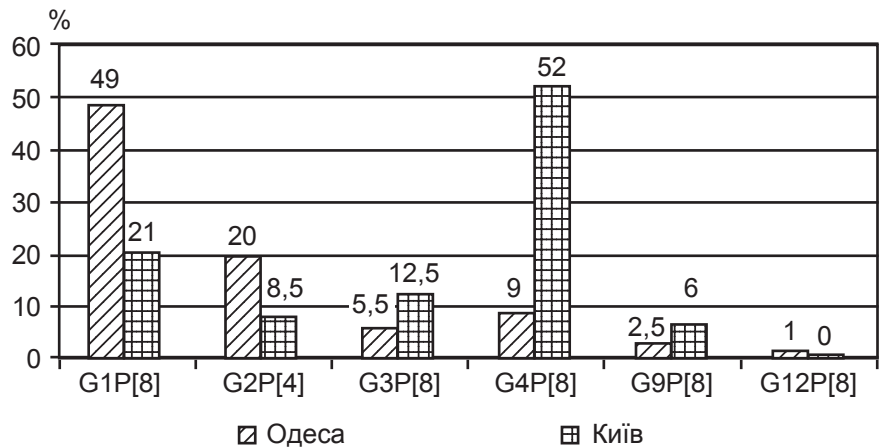


Рис. 1. G-, P-генотипи ротавірусів групи А, виділених на території Києва та Одеської області, виявлені мультиплексною ПЛР у зразках фекалій (N = 170) дітей із гострою діареєю в 2006–2007 рр.

ротавіруси з генотипами G1P[8] (Одеська область) та G4P[8] (Київ). Поширені також ротавіруси з генотипами G3P[8], G2P[4] та генетичні варіанти ротавірусів G9P[8]. Результати дослідження подані на рис. 1.

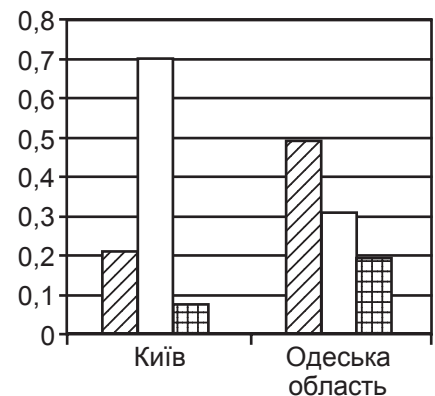
Результати молекулярно-генетичного дослідження циркуляції ротавірусів серед населення зазначених вище двох регіонів були згруповані в кожному випадку за гомологією до вакцинного штаму ротавірусів G1P[8] RIX4114 та визначена частка кожної групи серед усіх позитивних знахідок (рис. 2). Ці підгрупи відповідають різним ступеням гомології з вакцинним штамом G1P[8]: збігаються за G- і P-генотипами, збігаються тільки за G- або P-генотипом або не збігаються за жодним із генотипів.

Використовуючи дані щодо циркуляції трьох підгруп штамів ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму як значущі в Києві та Одеській області, за методом [7; 8] на основі одержаних результатів було розраховано прогнозну генотип-специфічну ефективність протиротавірусної вакцини проти ГКІ, спричинених ротавірусами, з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 та ≥11 балів.

При розрахунках прогнозована ефективність вакцини

для Києва була встановлена на рівні – 0,843 проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 балів та 0,841 проти важкого ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari ≥11 балів (табл. 1). Для Одеської області ефективність становила 0,803 та 0,804 відповідно (табл. 2).

За даними літератури відомо, що наведена методика прогнозування специфічної ефективності вакцини була пе-



- ▨ Група штамів, які гомологічні за обома G- та P-генотипами
- ▤ Група штамів, які гомологічні за G- або P-генотипом
- Група штамів, які не мають гомології за обома G- та P-генотипами

Рис. 2. Частки груп ротавірусів певної гомології вакцинному штамму RIX4114 відносно всіх циркулюючих штамів ротавірусів



Таблиця 1

**Очікувана ефективність протиротавірусної вакцини на території Києва**

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Поширення генотипів на території Києва	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [4]		Результат	
		Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,21	0,918	0,908	0,193	0,19
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,705	0,873	0,869	0,615	0,613
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,085	0,410	0,454	0,035	0,038
Сумарна ефективність				<b>0,843</b>	<b>0,841</b>

Таблиця 2

**Очікувана ефективність протиротавірусної вакцини на території Одеської області**

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Поширення генотипів на території Одеської області	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [4]		Результат	
		Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,49	0,918	0,908	0,45	0,445
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,31	0,873	0,869	0,271	0,269
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,2	0,410	0,454	0,082	0,09
Сумарна ефективність				<b>0,803</b>	<b>0,804</b>

ревірена з використанням даних фази II клінічних досліджень вакцини. Використовуючи метод на основі даних по-

ширення генотипів ротавірусів, було оцінено очікувану ефективність вакцини на рівні 0,859, тимчасом як за даними

клінічних досліджень фактична спостережувана повна ефективність у цій групі для повної дози вакцини була 0,86 (95 % довірчий інтервал: 0,63–0,96), що підтверджує адекватність використовуваної методики [4; 5].

### Висновки

Вперше були проведені молекулярно-біологічні дослідження штамів ротавірусів в Україні, дані яких були використані для прогнозування ефективності живої атенуйованої протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114 за умови її використання на певній території (Київ і Одеська область). У результаті була оцінена повна генотип-специфічна ефективність вакцини в даних регіонах. Така методика виявилась адекватною порівняно з даними клінічних досліджень вакцини в латиноамериканських країнах і Фінляндії, тому може бути використана надалі для прогнозування генотип-специфічної ефективності вакцини на території України в цілому. Отримані результати можуть бути корисними при оцінці стратегічних рішень щодо масового використання протиротавірусної вакцини як в окремих регіонах, так і в масштабах усієї країни.

Автори висловлюють щирю подяку начальнику централізованої імуновірусологічної лабораторії з діагностикою СНІДу Одеської обласної СЕС Котлік Людмилі Сергіївні та завідувачці вірусологічної лабораторії з діагностикою ВІЛ/СНІДу Центральної СЕС Києва Миколенко Ніні Іванівні за сприяння у проведенні досліджень згідно з угодою про наукове співробітництво між НМАПО імені П. Л. Шупика й Одеською обласною санітарною епідеміологічною службою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Santos N. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its



implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine / N. Santos, Y. Hoshino // *Rev Med. Virol.* – 2005, Jan–Feb. – Vol. 15 (1). – P. 29–56.

2. *Rotavirus vaccines: targeting the developing world* / R. I. Glass, J. S. Bresee, R. Turcios [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005, Sep 1. – Vol. 192, Suppl 1. – S. 160–166.

3. *Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges* / R. Glass, U. Parashar, J. Bresee [et al.] // *Lancet.* – 2006, July, 22. – Vol. 368. – P. 323–332.

4. *Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants* / B. Salinas, I. Perez Schael, A. C. Linhares [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005, Sep. – Vol. 24 (9). – P. 807–816.

5. *Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants* / T. Vesikari, A. Karvonen, L. Puustinen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004, Oct. – Vol. 23 (10). – P. 937–943.

6. *Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів* : Наказ МОЗ України № 765 від 09.09.2010. – К., 2010.

7. *Rose J. Simulating the impacts of mass vaccination with live attenuated human rotavirus vaccine in a developing country* : Thesis/dissertation for the Doctor of Philosophy degree [Електронний ресурс] / J. Rose. – Case Western Reserve University, 2010. – Режим доступу : <http://etd.ohiolink.edu/send-pdf.cgi/Rose%Johnnie.pdf?case1259956594>

8. *Rose J. Projecting Vaccine Efficacy: Accounting for Geographic Strain Variations* / J. Rose // *Pharmacoeconomics.* – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 185–189.

9. *Ротавірусна інфекція у дітей України* / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, І. Г. Костенко [та ін.] // *Профілактична медицина.* – 2009. – № 2. – С. 22–27.

10. *Virus diseases of guts in children* / I. Dzyublik, O. Nadruga, O. Obertynska [et al.] // *Collection of scientific works of staff members of P. L. Shupyk. NMAHE.* – K. (Ukraine), 2008. – Vol. 17 (2). – P. 620–632

10. *Подколзин А. Т. Адаптированная к практическому применению методика [P]G генотипирования ротавирусов группы А* / А. Т. Подколзин // *Молекулярная диагностика.* – М., 2007. – Т. 3

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.23-007.272-092:612.017.1

К. О. Ситник, О. М. Ковальова

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ОБСТРУКТИВНИМИ ЗМІНАМИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Харківський національний медичний університет

Гіпертонічна хвороба є одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань дорослого населення. Згідно зі статистичними даними, у 2009 р. в Україні захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) становила 36,3 %. Крім того, на частку АГ припадає близько 0,1 % усіх випадків смерті від патології органів кровообігу [1]. За даними епідеміологічних досліджень відомо, що погіршення респіраторної функції легень є досить сильним предиктором розвитку кардіальної смертності, як і гіперхолестеринемія, АГ, ожиріння та ін. [2; 3].

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що висока частота асоціації хронічних об-

структивних захворювань легень (ХОЗЛ) та серцево-судинних захворювань є не просто результатом більш точної діагностики, а відображає взаємозв'язки між цими нозологіями, свідчить про наявність спільних ланок патогенезу, що потребує ретельного вивчення та нових підходів у терапії. За даними дослідників, частота поєднання АГ і ХОЗЛ коливається у широкому проміжку, досягаючи 76,3 %, та у середньому становить 34,3 % [4].

Існує ціла низка факторів ризику, що відіграють важливу роль у формуванні, перебігу та прогресуванні як АГ, так і ХОЗЛ. До спільних факторів прогресування цих захворювань належать: тютюнопаління, сис-

темне запалення, ожиріння. Тривалий час жировій тканині відводилася лише енергозберігаюча роль, але за результатами досліджень останніх років, її визнано ендокринно активною системою, що здатна синтезувати цілу низку метаболічно активних субстанцій. Найбільшу увагу науковців привертають ФНП- $\alpha$ , IL-6, інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту тощо. Саме ФНП- $\alpha$  та IL-6 разом з серореактивним пептидом (СРП), фібриногеном, нейтрофілами периферійної крові та інші є біомаркерами запалення при ХОЗЛ [5]. Доволі часто підвищення їх рівня спостерігається не лише у легеневій зоні, а й у периферійній крові,



що доводить наявність системної запальної реакції [6]. Під час вивчення системних маркерів запалення, зокрема СРП, фібриногену та ФНП- $\alpha$ , було доведено, що вони значно підвищуються при стабільному перебігу ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами [7; 8]. У своїх дослідженнях Gan W. Q. et al. відзначили підвищення рівня СРП у пацієнтів із ХОЗЛ та його взаємозв'язок з ризиком розвитку кардіоваскулярних епізодів [9]. Було доведено, що СРП індукує синтез ІЛ-6 периферійними мононуклеарними клітинами й альвеолярними макрофагами [10]. Негативні ефекти СРП проявляються пригніченням транскрипції ендотеліальної NO-синтази та дестабілізацією мРНК цього ферменту, що призводить до зниження базального та стимульованого синтезу оксиду азоту ендотелієм. Усі ці запальні зміни призводять до формування запалення, нестабільності атероми, тромботворення та розвитку ендотеліальної дисфункції.

**Метою** нашої роботи стало вивчення стану запальної реакції та виявлення взаємозв'язків між концентрацією СРП, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 з порушенням функції зовнішнього дихання та індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на АГ.

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

Нами було обстежено 75 хворих на АГ, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та поліклінічному відділеннях Куп'янської ЦМЛ Харківської області. Верифікація діагнозу артеріальної гіпертензії проводилася згідно з наказом МОЗ України № 499 та наказом МОЗ України № 247. Ожиріння діагностували на підставі визначення ІМТ відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Вентиляційні порушення за обструктивним типом діагностували на підставі наказу МОЗ України від 19 березня 2007 р.

№ 128. Критерієм бронхіальної обструкції було зниження показника ОФВ<sub>1</sub> менше 80 % від належної величини, після проведення триразового дослідження функції зовнішнього дихання та на підставі проведення тесту на оборотність бронхіальної обструкції. Спірометричне дослідження проводилось у ранкові години на спірометрі «Спиро Спектр» (ООО «Нейрософт», Росія).

Вміст СРП, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем фірми «Вектор Бест». Обробку отриманих результатів проводили за допомогою редактора електронних таблиць MS Excel 7.0 і пакета програм Statistica for Windows V. 6.1 (StatSoft, USA). Результати наведені як  $M \pm sm$ , де  $M$  — середнє значення показника,  $sm$  — стандартне відхилення. Вірогідність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначалася за допомогою критерію Ст'юдента з поправкою Бонфероні для міжгрупового порівняння та критерію Даннета для порівняння з контрольною групою, відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

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

На підставі класифікації ожиріння згідно з ІМТ та за результатами даних спірометричного дослідження серед обстежених пацієнтів нами були сформовані такі групи хворих: до першої групи увійшли 19 хворих на АГ з нормальною масою тіла, ІМТ знаходився у межах від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Основні спірометричні показники у хворих цієї групи відповідали нормальним значенням і статистично не відрізнялися від показників групи контролю. До другої групи увійшло 10 пацієнтів з АГ і надмірною масою тіла. Середній показник ОФВ<sub>1</sub> у хворих цієї групи становив  $(107,0 \pm 15,5)$  %. До третьої групи увійшли 10 хворих на АГ з

надмірною масою тіла та зниженням показника ОФВ<sub>1</sub> менше 80 % від належної величини. Середнє значення ОФВ<sub>1</sub> у цій групі хворих дорівнювало  $(67,7 \pm 7,2)$  %. Четверту групу хворих було сформовано з 19 хворих на АГ з ожирінням, які мали показник ОФВ<sub>1</sub> менше 80 % від належної величини. Середнє значення ОФВ<sub>1</sub> сягало  $(65,9 \pm 13,2)$  %. До складу п'ятої групи потрапило 17 хворих на АГ з ожирінням і показником ОФВ<sub>1</sub>, що знаходився у межах норми та мав середні значення  $(102,9 \pm 18,5)$  %. Контрольну групу утворили 14 практично здорових осіб з нормальним артеріальним тиском, без серцево-судинних та ендокринних захворювань. Хворим, включеним у дослідження, нами було проведено визначення вмісту СРП, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у сироватці крові. Дані стосовно концентрації СРП, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у сироватці обстежених пацієнтів наведені у табл. 1.

При такому розподілі пацієнтів спостерігалася тенденція до підвищення активності прозапальних цитокінів відповідно до зростання маси обстежених хворих і розвитку бронхообструктивного синдрому. Найвищі значення досліджуваних показників спостерігалися в групі хворих на АГ з ожирінням та обструктивними змінами функції зовнішнього дихання. При порівнянні концентрації СРП, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у хворих на АГ з нормальною та надмірною масою тіла без бронхообструктивного синдрому і пацієнтів з групи контролю вірогідних відмінностей між групами виявлено не було. При порівнянні рівнів СРП, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у хворих інших груп з даними групи контролю нами виявлені статистично вірогідні відмінності між зазначеними показниками.

За результатами міжгрупового порівняння нами були отримані такі дані. При порівнянні групи пацієнтів, які мають АГ, з нормальною масою тіла з групою хворих на АГ з надмір-



**Середні значення СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6  
у обстежених хворих на артеріальну гіпертензію і здорових осіб**

Показник	Нормальна маса тіла (I)	Надмірна маса тіла		Ожиріння		Здорові особи
		ОФВ <sub>1</sub> >80 % (II)	ОФВ <sub>1</sub> <80 % (III)	ОФВ <sub>1</sub> >80 % (IV)	ОФВ <sub>1</sub> <80 % (V)	
С-реактивний пептид, мг/л	1,73± ±1,30***, #, ##	1,99± ±1,90***, #, ##	6,02± ±0,10 <sup>^</sup> , *, **, ##	5,21± ±0,30 <sup>^</sup> , *, **, ##	7,85± ±1,10 <sup>^</sup> , *, **, ***, #	1,99±1,10
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	3,32± ±1,30***, #, ##	3,22± ±1,10***, #, ##	9,26± ±0,70 <sup>^</sup> , *, **, #, ##	6,37± ±0,60 <sup>^</sup> , *, **, ***, ##	13,78± ±4,10 <sup>^</sup> , *, **, ***, #	2,79±1,50
IL-6, пкг/мл	10,27± ±3,20***, #, ##	11,75± ±2,40***, #, ##	21,23± ±0,60 <sup>^</sup> , *, **, ##	18,29± ±1,40 <sup>^</sup> , *, **, #, ##	25,42± ±2,90 <sup>^</sup> , *, **, ***, #	10,02±2,30

*Примітка.* Вірогідність відмінностей порівняно: <sup>^</sup> — з групою контролю; \* — з I групою; \*\* — з II групою; \*\*\* — з III групою; # — з IV групою; ## — з V групою.

ною масою тіла без обструктивних змін функції зовнішнього дихання вірогідних відмінностей між відповідними показниками СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 немає. Порівнюючи між собою групи хворих на АГ з нормальною масою тіла та тих, які мають надмірну масу тіла та бронхіальну обструкцію, виявлено вірогідну відмінність між значеннями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6. При порівнянні пацієнтів із АГ із нормальною масою тіла і хворих на АГ з ожирінням за наявності обструктивного типу вентиляційних порушень та без них нами виявлені вірогідні відмінності між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6. При порівнянні групи хворих на АГ з надмірною масою тіла та показником ОФВ<sub>1</sub> > 80 % і пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла щодо рівнів СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 вірогідних відмінностей між ними не виявлено. При порівнянні хворих на АГ з надмірною масою тіла без бронхіальної обструкції та тих, які мали обструктивний тип вентиляційних порушень, спостерігалася вірогідна відмінність між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 у цих пацієнтів.

Порівнюючи рівні СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 у групі хворих на АГ з надмірною масою тіла та ОФВ<sub>1</sub> > 80 % із хворими на АГ з ожирінням як за наявності бронхообструктивного синдрому, так і без нього, спостерігали вірогідну відмінність між досліджуваними критеріями. При порівнянні групи хворих на АГ з

надмірною масою тіла та ОФВ<sub>1</sub> < 80 % з пацієнтами, які страждали на АГ без підвищеної маси тіла, виявлено вірогідні відмінності між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6. Також вірогідна відмінність між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 спостерігалася при порівнянні хворих на АГ з надмірною масою тіла як за наявності обструктивного синдрому, так і без нього. При порівнянні пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та бронхіальною обструкцією із хворими на АГ з ожирінням з показником ОФВ<sub>1</sub> > 80 % вірогідних відмінностей між рівнями СРП та IL-6 виявлено не було, а відмінності між рівнями ФНП- $\alpha$  були вірогідними.

При порівнянні групи хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом з групою хворих на АГ з ожирінням та ОФВ<sub>1</sub> < 80 % відмінності між рівнями досліджуваних цитокінів були вірогідними. У хворих на АГ з ожирінням і показником ОФВ<sub>1</sub> > 80 % виявлені вірогідні відмінності між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 порівняно з групами хворих на АГ з нормальною масою тіла та з пацієнтами, які страждали на АГ з надмірною масою тіла і не мали бронхообструктивного синдрому. Відмінності між рівнями С-реактивного білка та IL-6 у хворих на АГ з ожирінням та ОФВ<sub>1</sub> > 80 % порівняно з групами хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом бу-

ли не вірогідними, а між рівнями ФНП- $\alpha$  відмінності були вірогідними. Нами виявлена вірогідна відмінність між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 при порівнянні груп хворих на АГ з ожирінням як за наявності вентиляційних порушень за обструктивним типом, так і без них. При порівнянні хворих на АГ, асоційовану з ожирінням і бронхообструктивним синдромом, стосовно рівня СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 з пацієнтами, які страждають на АГ з нормальною та надмірною масою тіла без обструктивних порушень, виявляється статистично вірогідна відмінність досліджуваних показників. Статистично вірогідні відмінності між рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 також визначалися при порівнянні зазначеної групи пацієнтів з групою хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом і групою хворих на АГ з ожирінням без бронхіальної обструкції.

Для виявлення кореляційних зв'язків серед пацієнтів з підвищеною масою тіла та бронхообструктивним синдромом нами проведено аналіз кореляційних матриць. Так, у групі пацієнтів з ожирінням й обструктивними змінами ФЗД ОФВ<sub>1</sub> корелював з активністю досліджуваних цитокінів, а саме: з СРП ( $r=-0,96$ ;  $p<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=-0,95$ ;  $p<0,05$ ) та IL-6 ( $r=-0,96$ ;  $p<0,05$ ) та зі значенням ІМТ ( $r=-0,95$ ;  $p<0,05$ ). Результати кореляційного аналізу свідчать про можли-



вість залучення СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 до розвитку обструктивного типу вентиляційних порушень у хворих на АГ з ожирінням.

Оскільки СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 є одними з провідних прозапальних цитокінів, що беруть участь у формуванні бронхообструктивного синдрому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, і запалення у даній категорії хворих має не лише місцевий, а й системний характер, їх рівні залишаються завжди підвищеними, незважаючи на характер перебігу захворювання. Отримані нами результати щодо концентрації зазначених цитокінів у сироватці крові хворих на АГ демонструють вірогідне підвищення їх рівнів у хворих з бронхообструктивним синдромом, що досягають найвищих значень у групі хворих на АГ з ожирінням. Крім того, активність СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 у хворих на АГ з ожирінням без обструктивних змін функції зовнішнього дихання була вірогідно вищою порівняно з групами хворих на АГ з нормальною та надмірною масою тіла без бронхіальної обструкції.

Таким чином, підсумовуючи дані аналізу щодо рівнів СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 у хворих на АГ, можна зазначити, що спостерігається вірогідна відмінність між їх концентраціями у сироватці

крові хворих на АГ порівняно з контрольною групою, а вміст досліджених цитокінів досягає найвищих показників при асоціації артеріальної гіпертензії з ожирінням та надмірною масою тіла за наявності бронхіальної обструкції. Отримані нами дані свідчать про можливість залучення СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 до розвитку обструктивного типу вентиляційних порушень при АГ, асоційованих з ожирінням.

#### Висновки

1. Отримані нами дані демонструють підвищення рівнів СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 у хворих на АГ, що досягають найвищих значень у хворих на АГ з підвищеною масою тіла та обструктивними змінами функції зовнішнього дихання.

2. Результати нашого клінічного дослідження свідчать про можливість залучення СРП, ФНП- $\alpha$  та IL-6 до розвитку обструктивного типу вентиляційних порушень у хворих на АГ з ожирінням.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Демографія і стан здоров'я народу України* (аналітично-статистичний збірник). – К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска», 2010. – 375 с.

2. *Mannino D. M.* Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993 / D. M. Mannino, C. Brown, G. A. Giovino // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 814–818.

3. *Lung Health Study Research Group.* Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright, J. Manfreda // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 333–339.

4. *Адашева Т. В.* Артериальная гипертония и ХОБЛ — рациональный выбор терапии / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, В. В. Ли // *ПМЖ.* – 2006. – № 14 (10). – С. 795–800.

5. *Wouters E. F. M.* The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein / E. F. M. Wouters // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 877–879.

6. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease* / A. G. N. Agustí, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.

7. *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis* / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

8. *Sin D. D.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

9. *Gan W. Q.* The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W. Q. Gan, S. F. Paul Man, D. D. Sin // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 558–564.

10. *Wewers M. D.* Cytokines and macrophages // *Cytokines in health and disease*; eds. D. G. Remick, J. S. Friedland. – N. Y.: Marcel Dekker, 1997. – P. 339–356.

УДК 616.12-008:616-08-612.6

С. А.Тихонова, О. В. Хижняк

## ПРЕДИКТОРИ П'ЯТИРІЧНОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗІ СПАДКОВОЮ СХИЛЬНІСТЮ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Одеський національний медичний університет

Аналіз ситуації щодо гіпертонічної хвороби (ГХ) дозволяє виділити проблеми, які стоять перед охороною здоров'я Ук-

раїни, насамперед щодо збереження здоров'я осіб молодого віку [1]: боротьба з факторами ризику (ФР) розвитку та

прогресування артеріальної гіпертензії (АГ); забезпечення ефективного диспансерного нагляду; розробка уніфікова-





них підходів до визначення високого ризику розвитку АГ у людей молодого віку. Необхідно встановити, які когорти пацієнтів молодого віку в категорії «прегіпертензія» [2] мають суттєвий ризик розвитку АГ на найближчий термін, що обумовлює необхідність лікування. Результати дослідження TROPHY продемонстрували, що лікування з метою зниження АТ та його контроль у осіб з групи «прегіпертензія» можуть бути доцільними. З метою зменшення сукупного ризику такі пацієнти є кандидатами для лікування антигіпертензивними та іншими препаратами (аспірин, статини) [3]. Краща ідентифікація пацієнтів з суттєвим ризиком розвитку АГ та рання терапія приведуть до зменшення поширеності як самої АГ, так й її ускладнень.

Вищевикладене визначило **мету** дослідження — пошук предикторів п'ятирічного ризику розвитку АГ у чоловіків молодого віку зі спадковим анамнезом з АГ (СААГ).

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження увійшли 366 чоловіків віком 18–35 років з нормальним і високим нормальним офісним АТ (ВНАТ). Не включали осіб, які отримували антигіпертензивну терапію, з вродженими і набутими вадами серця, зі стійкими порушеннями ритму та провідності серця, цукровим діабетом, онкологічними захворюваннями, пацієнтів, які не дали письмової згоди на участь в дослідженні. Пацієнти були обстежені вперше (I) протягом 2000–2005 рр. та вдруге (II) — протягом 2006–2008 рр. За допомогою анкети CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) виявляли ФР [4]. Термін між I та II обстеженнями становив від 3 до 8 років — у середньому (4,6±1,2) року. При II обстеженні пацієнта вважали гіпертензивним, якщо його

офісний систолічний АТ (САТ<sub>оф</sub>) був ≥ 140 мм рт. ст., а діастолічний (ДАТ<sub>оф</sub>) ≥ 90 мм рт. ст., або йому вже були призначені антигіпертензивні ліки. Згідно з рекомендаціями [5], тричі протягом місяця 1 раз на тиждень вимірювали АТ. Усім пацієнтам проводили стандартну ехокардіографію (ЕхоКГ) з визначенням типу геометрії лівого шлуночка (ЛШ) [6], добове моніторування АТ (ДМАТ) на апараті CardioTens-1 (Meditech, Угорщина) [5] та велоергометрію (ВЕМ) за стандартною методикою безперервного зростаючого навантаження при частоті педалювання 55–60 об./хв. Пробу починали з навантаження 50 Вт із кроком по 50 Вт кожні 3 хв. Протокол включав 9–12 хв безперервного навантаження з постійною частотою педалювання. Під час навантажування прогресивно збільшували його потужність без зупинки до досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (90 % від максимальної для даного віку і статі).

Статистичну обробку результатів виконували з використанням програми STATISTICA 5,0 [7]. Результати наведені як середнє значення (M) і стандартне відхилення (±SD). Для оцінки вірогідності різниці показників (p) за кількісними ознаками при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій t Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при p<0,05; при 0,05<p<0,1 констатували тенденцію до різниці. Для оцінки п'ятирічного ризику розвитку гіпертензії використовували метод Kaplan — Meier та мультиваріантну пропорційну регресійну модель (Cox proportional hazards model) [8] за допомогою програми SPSS 16.0 Full.

### Результати дослідження та їх обговорення

З-поміж 366 чоловіків з вихідним нормальним і ВНАТ на момент II обстеження у 77

(21,1 %) пацієнтів було діагностовано АГ. Серед чоловіків з СААГ розвиток АГ зафіксований у 63 (36,4 %), серед 193 пацієнтів без СААГ — у 14 (7,3 %) осіб. Усі пацієнти без СААГ з діагнозом АГ при II обстеженні при включенні в дослідження мали ВНАТ, тобто відносний ризик розвитку АГ протягом 5 років у чоловіків із СААГ з нормальним АТ і ВНАТ був в 4,6 рази [95 % ДІ; 2,66–7,81] вищим порівняно з їх однолітками з ВНАТ без СААГ (p<0,0001).

Порівняння вихідних характеристик виявило, що чоловіки, які залишилися нормотензивними, та пацієнти з АГ при II обстеженні були порівнюваними за віком (p>0,1); але гіпертензивні чоловіки мали дещо більші вихідні значення індексу маси тіла (ІМТ) — (24,9±3,0) проти (22,4±2,9) кг/м<sup>2</sup> (p=0,063) — серед них було більше осіб, які надмірно вживають сіль (36,8 проти 10,8 %; p=0,0005).

При порівнянні параметрів структури ЛШ у пацієнтів з розвитком АГ і без нього через 5 років (табл. 1) у перших виявлено дещо більші значення індексу маси міокарда (ІММЛШ): (109,0±12,9) проти (96,9±11,4) г/м<sup>2</sup> (p=0,053) та кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ: (5,07±0,25) проти (4,98±0,28) см (p=0,109). При I обстеженні у чоловіків, у яких через 5 років спостереження було діагностовано АГ, вірогідно частіше (15,8 %) виявлялося ремоделювання ЛШ порівняно з тими чоловіками, які через 5 років залишалися нормотензивними (2,2 %; p=0,002).

Рівні АТ під час ВЕМ — максимальний САТ (САТ<sub>макс</sub>) і величина відносного зростання ДАТ (ΔДАТ) — у пацієнтів з розвитком АГ через 5 років спостереження дещо перевищували показники у пацієнтів, які через 5 років залишалися нормотензивними (див. табл. 1), а середній АТ (ΔАТ<sub>сер</sub>) — вірогідно. Характерною ознакою для пацієнтів з розвитком АГ



через 5 років було підвищення ДАТ під час ВЕМ, тимчасом як у чоловіків, які через 5 років залишалися нормотензивними, ДАТ при навантаженні знижувався.

При зіставленні вихідних параметрів ДМАТ виявлена тенденція до більших значень індексів періоду гіпертензії середнього АТ за добу і вночі (ІПАГ АТ<sub>сер</sub>) та до збільшення величини ранкового підвищення САТ (ВРП САТ) у чоловіків з розвитком АГ при II обстеженні порівняно з тими пацієнтами, які через 5 років залишалися нормотензивними (див. табл. 1).

На основі виявленої різниці між клінічними характеристиками у чоловіків з розвитком АГ через 5 років від часу I обстеження було оцінено залежність наявності і характеристик цих факторів і розвитку АГ через 5 років методом Kaplan — Meier (табл. 2) з визначенням прогностичної величини та оцінкою чутливості/специфічності для кожного з факторів методом C-statistics. Усі фактори представлені як дихотомічні: «1» — фактор присутній, «0» — фактор відсутній. За отриманими даними успадкування молодими чоловіками схильності до АГ за лінією матері і/або обох батьків збільшує ризик розвитку гіпертензії при II обстеженні майже втричі порівняно з тими пацієнтами, які успадкували схильність до АГ за лінією батька. Чутливість цього предиктора є високою, але специфічність низькою.

Не виявлено зв'язку між палінням і п'ятирічним розвитком АГ у чоловіків молодого віку зі СААГ, що збігається з даними інших авторів [9].

Збільшене вживання солі є фактором п'ятирічного розвитку АГ у чоловіків молодого віку. Дані знаходять підтвердження в роботах окремих авторів [10].

Серед гемодинамічних факторів з високою прогностичною чутливістю та специфічністю визначилися такі, як відносна

**Порівняльна характеристика вихідних параметрів лівого шлуночка та рівнів артеріального тиску у чоловіків молодого віку із сімейним анамнезом артеріальної гіпертензії залежно від виявлення артеріальної гіпертензії при II обстеженні, n=155**

Параметр	Чоловіки без АГ, n=92	Чоловіки з АГ, n=63	p
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	96,9±11,4	109,0±12,9	0,053
ММЛШ, г/зріст	102,1±7,9	118,4±10,7	0,044
КДР, см	4,98±0,28	5,07±0,25	0,109
ВТС	0,361±0,024	0,366±0,028	0,492
САТ <sub>оф</sub> , мм рт. ст.	124,5±8,6	127,1±8,2	0,625
ДАТ <sub>оф</sub> , мм рт. ст.	77,9±5,1	79,5±6,5	0,482
САТ <sub>макс</sub> при ВЕМ, мм рт. ст.	154,4±6,5	162,8±16,1	0,392
ΔДАТ <sub>макс</sub> при ВЕМ, %	-1,26±10,8	11,3±14,2	0,107
ΔАТ <sub>сер</sub> при ВЕМ, %	14,6±7,8	22,8±9,6	0,036
ДАТ <sub>доб</sub> , мм рт. ст.	69,3±5,3	71,4±6,0	0,448
ІПГ АТ <sub>сер</sub> нічного, %	5,6±7,4	14,5±7,3	0,098
ІПГ АТ <sub>сер</sub> за добу, %	8,4±9,4	19,6±9,1	0,103
ДІ САТ, %	12,6±3,6	12,5±3,4	0,892
ДІ ДАТ, %	18,3±4,9	19,1±4,9	0,906
ВРП САТ, мм рт. ст.	38,3±13,9	51,1±15,1	0,089
Var. САТ нічного, мм рт. ст.	9,6±3,4	9,6±3,3	0,988
Var. ДАТ нічного, мм рт. ст.	8,7±2,3	8,8±2,6	0,992

Таблиця 2

**Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії після 5 років спостереження у чоловіків молодого віку зі спадковим анамнезом артеріальної гіпертензії за методом Kaplan — Meier, n=155**

Фактор	Відносний ризик	95 % ДІ	p	Чутливість	Специфічність
ІМТ, г/м <sup>2</sup> (≥25,5 проти < 25,5)	2,81	1,42–5,61	0,003	36,8	90,4
ΔДАТ <sub>макс</sub> при ВЕМ (> 0 % проти ≤ 0 %)	2,44	1,45–4,12	0,001	64,9	74,7
ІПГ АТ <sub>сер</sub> нічного (≥ 14 % проти < 14 %)	2,13	1,02–4,47	0,004	26,3	92,7
ВРП САТ, мм рт. ст. (≥ 50 проти < 50)	3,16	1,82–5,47	<0,0001	61,4	80,7
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> (≥ 111,4 проти < 111,4)	2,82	1,39–5,71	<0,0001	35,1	96,4
СААГ за лінією матері та обох батьків проти успадкування за лінією батька	2,90	1,47–5,71	0,015	92,8	21,7
Збільшене проти нормального вживання солі	2,07	1,11–3,88	0,002	36,8	86,2



**Коефіцієнти пропорційної регресії п'ятирічного ризику розвитку артеріальної гіпертензії у чоловіків молодого віку зі спадковим анамнезом артеріальної гіпертензії, n=155**

Предиктор	β коефіцієнт	Відносний ризик	95 % ДІ	p
ІМТ ≥ 25,5 кг/м <sup>2</sup>	0,526±0,101	1,69	1,53–1,87	0,017
ΔДАТ при ВЕМ > 0 %	0,442±0,115	1,56	1,29–1,59	0,009
ІПГ АТ <sub>сер</sub> нічного ≥ 14 %	0,426±0,108	1,53	1,37–1,71	<0,0001
ІММЛШ ≥ 111,4 г/м <sup>2</sup>	0,408±0,089	1,51	1,38–1,64	0,020
ВРП САТ ≥ 50 мм рт. ст.	0,356±0,105	1,43	1,29–1,59	0,032
Збільшене проти нормального вживання солі	0,136±0,094	1,15	1,04–1,26	0,024

величина підвищення ДАТ при ВЕМ (ΔДАТ<sub>макс</sub>, %) і ВРП САТ при ДМАТ. Предиктивне значення ΔДАТ<sub>макс</sub> при ВЕМ > 0 %, ВРП САТ ≥ 50 мм рт. ст.

Враховуючи відомий вплив надмірної маси тіла й ожиріння на розвиток серцево-судинних захворювань, потенційні предиктори, для яких був виявлений кореляційний зв'язок з ІМТ, були стандартизовані за ІМТ з оцінкою їх прогностичної значущості методом пропорційної регресії Кокса (Cox Proportional Hazards Regression) (табл. 3). За результатами аналізу у чоловіків молодого віку визначено 6 предикторів, які асоційовані з п'ятирічним ризиком розвитку АГ: ІМТ ≥ 25,5 кг/м<sup>2</sup>, збільшене вживання солі, відносна величина підвищення ДАТ при ВЕМ, індекс періоду гіпертензії нічного середнього АТ, величина ранкового підвищення САТ при ДМАТ.

П'ятирічний ризик розвитку АГ оцінювали відповідно до періоду спостереження за пацієнтами протягом дослідження — у середньому 4,6 року. Оцінка короткочасного прогнозу розвитку АГ у осіб молодого віку може стати інструментом мотивації як пацієнтів, так і лікарів щодо початку ранніх профілактичних втручань.

Для розрахунку прогностичного ризику (ПР) розвитку АГ використовували формулу [8]:

$$\text{ПР} = 1 / [1 + \text{Exp}\{- (0,526 \times \text{ІМТ} + 0,442 \times \Delta\text{ДАТ} + 0,426 \times (\text{ІПГ АТ}_{\text{сер}} \text{ нічного}) + 0,408 \times \text{ІММЛШ} + 0,356 \times \text{ВРП САТ} + 0,136 \times (\text{вживання солі}) - 1,316)\}],$$

де -1,316 — константа.

Так, наприклад, у чоловіка молодого віку з нормальним або ВНАТ, з ІМТ ≥ 25,5 кг/м<sup>2</sup>, у якого при ВЕМ відносна величина підвищення ДАТ > 0 %, а ІММЛШ ≥ 111,4 г/м<sup>2</sup>, а інші предиктори відсутні, ПР розвитку АГ після 5 років становить 28,4 %:

$$\text{ПР} = 1 / [1 + \text{Exp}\{- (0,526 \times \text{ІМТ} + 0,442 \times \Delta\text{ДАТ} + 0,408 \times \text{ІММЛШ} - 1,316)\}] = 0,284.$$

Для визначених предикторів розроблено бальну оцінку п'ятирічного ризику розвитку АГ. Для молодих чоловіків зі ССАГ без вищезазначених ФР абсолютний ризик розвитку гіпертензії через 5 років становить 9 %. Сумарний відносний п'ятирічний ризик дорівнює 0,826 (0,826 = cumulative hazard). Це означає, що кожний з предикторів додає до вихідного ризику величину, яка дорівнює 0,826, помножене на 9 %, тобто 1 бал становить 7,4 % [8] (табл. 4, 5).

Проведене дослідження має певні обмеження. Обрана для дослідження популяція пацієнтів була досить невеликою, обмеженою географічно — серед пацієнтів переважали особи з Одеси та Одеської області. Наша інформація про спадковий анамнез з АГ базувалася на опитуванні пацієнтів про сімейну історію цього захворювання, що може зменшувати точність розподілу хворих на групи залежно від спадкового анамнезу. Проте саме так оцінюється цей ФР в реальній клінічній практиці. Для створення алгоритму були обрані ті ФР, які можуть бути легко визначені при рутинному обстеженні пацієнтів. Алгоритм не був апробований на незалежній (контрольній) когорті пацієнтів.

Перспективи застосування алгоритму полягають у тому, що він може бути використаний як інструмент виявлення

**Таблиця 4**  
**Предиктори ймовірності п'ятирічного ризику розвитку артеріальної гіпертензії**

Предиктори	Бали
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 25,5 < 25,5	1 0
Вживання солі збільшене нормальне	1 0
Величина відносного підвищення ДАТ при ВЕМ, % підвищується знижується або не змінюється	1 0
Індекс періоду гіпертензії нічного середнього АТ при ДМАТ, % ≥ 14 < 14	1 0
Величина ранкового підвищення САТ, мм рт. ст. ≥ 50 < 50	1 0
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> ≥ 111,4 < 111,4	1 0

Таблиця 5

**Бальна оцінка ризику розвитку артеріальної гіпертензії**

Бали	Ризик, %
0	9
1	16
2	24
3	30
4	39
5	46
6	54



осіб, по відношенню до яких слід розпочинати заходи первинної профілактики розвитку АГ.

### Висновки

1. У чоловіків молодого віку з обтяженою спадковістю з ГХ визначено 6 предикторів, які асоційовані з п'ятирічним ризиком розвитку гіпертензії, а саме: збільшення індексу маси тіла ( $\geq 25,5$  кг/м<sup>2</sup>), збільшене вживання солі, підвищення ДАТ при ВЕМ, збільшення індексу періоду гіпертензії нічного середнього АТ ( $\geq 14$  %), величина ранкового підвищення САТ ( $\geq 50$  мм рт. ст.) при добовому моніторингу АТ та індекс маси міокарда лівого шлуночка ( $\geq 111,4$  г/м<sup>2</sup>).

2. Розроблено алгоритм виявлення чоловіків молодого віку зі спадковою схильністю до ГХ з ризиком розвитку АГ через 5 років, який складається з п'яти кроків. При обстеженні молодих чоловіків, наприклад, під час профілактичних оглядів, при експертних оцінках стану здоров'я, після вимірювання АТ (Крок 1), слід оцінити спадковий анамнез з АГ (Крок 2), за наявності  $\geq 2$  ФР (Крок 3) призначити додаткове

обстеження — ЕхоКГ, ВЕМ і ДМАТ (Крок 4). Оцінити (Крок 5) зміни ДАТ під час ВЕМ, значення індексу періоду гіпертензії нічного середнього АГ, величину ранкового підвищення САТ, індекс маси міокарда ЛШ та підрахувати ризик розвитку АГ протягом 5 років у балах.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник* / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К.: МПП «Лино», 2008. — 111 с.

2. *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Task Force Members: G. Mancia, G. de Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertension. — 2007. — N 5. — P. 1105–1187.*

3. *Trial of Preventing Hypertension (TROPHY)* [Електронний ресурс] / S. Julius, S. D. Nesbitt, B. M. Egan [et al.] // *Engl. J. Med.* — 2006. — Режим доступу до журналу: <http://www.Cardiosource.com/pops/trialSum>.

4. *Мониторирование поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения.* Ч. 1. / Р. А. Потемкина, И. С. Глазунов, Р. Г. Оганов [и др.] // Проф. заболевания и укрепление здоровья. —

2005. — № 4. — С. 3–16; Ч. 2. — 2005. — № 5. — С. 8–17.

5. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів [Електронний ресурс] / Є. П. Свіщенко (модератор), А. Е. Багрий, Л. М. Єна [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 1 (3). — Режим доступу до журналу: <http://www.ukrcardio.org/index.php/id/229>.*

6. *Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: метод. рекомендації / уклад.: О. Г. Купчинська, Є. П. Свіщенко [та ін.]. — К., 2002. — 24 с.*

7. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов.* — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.: ил.

8. *Wang D. Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting / D. Wang, A. Bakhai. — Remedica, 2007. — 480 p.*

9. *Щеглова Л. В. Артериальные гипертензии у подростков. Подростковая медицина: руководство / Л. В. Щеглова; под ред. Л. И. Левиновой, А. М. Куликова. — Изд. второе, перераб. и доп. — СПб.: ПИТЕР, 2006. — С. 107–116.*

10. *Факторы, влияющие на отдаленные исходы артериальной гипертензии, выявленной в подростковом возрасте / А. С. Асатурян, А. Г. Автандилов, Г. П. Королев, И. В. Галичанко // Кардиология. — 2005. — № 2. — С. 34–38.*

УДК 616.34-002.1-053.2/6-08

Хамо Ибрагим

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ РОТАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

По оценкам экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых пяти лет жизни переносит ротавирусный гастроэнтерит, независимо от расы и социально-экономического статуса, что наносит значительный экономический ущерб системе здравоохранения и обществу.

Ежегодно ротавирусы вызывают более 137 млн случаев детского гастроэнтерита и примерно 592 тыс. смертей во всем мире.

**Целью** проведенного исследования явилась оценка клинической эффективности лактулозы (Дюфалак) в комплексной терапии ротавирусной

инфекции. Активным веществом препарата Дюфалак служит лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы [1; 2]. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями толстой кишки и служит им субстратом для



энергетического и пластического обмена, за счет чего способствует их росту и нормализации состава микрофлоры [3; 4].

Бактериальная трансформация лактулозы до короткоцепочных жирных кислот вызывает целый ряд физиологических эффектов, обуславливающих профилактическую и терапевтическую эффективность лактулозы при запоре, печеночной энцефалопатии, энтеритах и других заболеваниях [5; 6]. В связи с тем, что именно в назначении Дюфалака отчетливо определен дозозависимый эффект [7], благодаря чему можно осуществлять преимущественно пребиотическую поддержку нормофлоры, наш выбор остановился на этом препарате лактулозы.

Для оценки эффективности применения препарата Дюфалак в пребиотической дозе были обследованы 60 детей, больных ротавирусной инфекцией в возрасте от 1 мес. до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в детском отделении городской инфекционной больницы Одессы.

Все наблюдавшиеся больные были распределены методом случайной выборки на две группы. В основную группу вошли 30 детей: 16 (53,3 %) мальчиков и 14 (46,6 %) девочек, которые на фоне традиционной терапии ротавирусной инфекции, включавшей диету, оральную регидратацию, сорбентные препараты (Смекта, Энтеросгель, Полисорб), симптоматическую терапию, жаропонижающие и ферментные препараты (Мезим форте, Креон), по показаниям инфузионную терапию, — получали Дюфалак в пребиотической дозировке с первого дня госпитализации не менее 14 дней.

В группу сравнения были включены 30 детей, получавших только стартовую терапию.

Для сравнительной оценки эффективности лактулозы бы-

ли проведены анализ динамики купирования средней продолжительности симптомов интоксикации: тошнота, вялость, снижение аппетита, лихорадка, гастроинтестинальный симптом: рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, а также экспертная оценка эффективности терапии по критериям, принятым в клинике.

В соответствии с целью исследования наряду с оценкой клинических параметров в исследуемых группах было проведено изучение динамики метаболического статуса микрофлоры толстой кишки. Подробная характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что больные были равномерно представлены во всех возрастных группах. Заболевание протекало в форме гастроэнтерита у 43 (71,6 %) пациентов, энтерита — у 15 (25 %) пациентов и лишь у 2 (6,6 %) больных из группы сравнения при ротавирусной инфекции наблюдалось поражение толстой кишки с развитием гастроэнтероколита.

Течение ротавирусной инфекции у детей характеризовалось преобладанием среднетяжелых и легких форм заболевания у 73,3 и 53,3 % ( $p < 0,5$ ).

В большинстве случаев дети поступали в стационар в первые два дня заболевания (73,3 и 83,3 % соответственно). Как видно из данных табл. 1, существенных различий по большинству из оцениваемых признаков между сравниваемыми группами не выявлено. Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести болезни. Поступали в стационар в первые сутки от начала заболевания в 51,6 % случаев, на вторые сутки — 26,6 %, на третьи сутки — 16,6 % и позже третьих суток — 5 % больных. Дети от 1 мес. до года составляли 26,6 %, от года до

трех лет — 38,3 % и старше трех лет — 35 %. У 7 (11,5 %) детей при поступлении наблюдали проявления атопического дерматита (4,13 %). У 6 (10 %) пациентов выявлена гипохромная анемия.

Начало заболевания у всех детей было острым. У 25 % больных первыми симптомами заболевания были появление жидкого стула, у 12 % — рвоты, а у 70 % — сочетание этих

Таблица 1  
Сравнительная характеристика групп детей, абс. (%)

Сравниваемые параметры	Основная группа	Группа сравнения
Всего детей	30 (100,0)	30 (100,0)
Возраст		
От 1 мес. до 1 года	8 (26,6)	8 (26,6)
От 1 года до 3 лет	13 (43,3)	10 (33,3)
От 3 до 5 лет	3 (10)	8 (26,6)
> 5 лет	6 (20)	4 (13,3)
Клинические формы		
Гастрит	—	—
Гастроэнтерит	23 (76,6)	20 (66,6)
Гастроэнтероколит	—	2 (6,6)
Энтерит	7 (23,3)	8 (26,6)
Тяжесть течения		
Легкая	6 (20)	12 (40)
Среднетяжелая	22 (73,3)	16 (53,3)
Тяжелая	2 (6,6)	2 (6,6)
Сроки госпитализации от начала заболевания		
1-е сутки	9 (30)	22 (73,3)
2-е сутки	13 (43,3)	3 (10,0)
3-и сутки	5 (16,6)	5 (16,7)
> 4 сут.	3 (10)	—
Этиология		
Ротавирус	30 (100)	29 (96,6)
Ротавир + кампилобактер	—	1 (3,3)



**Длительность симптомов интоксикации  
в сравниваемых группах**

Группа	Симптомы		
	Сниженный аппетит	Вялость	Лихорадка
Основная, n=30 Частота, % Продолжительность, сут., (M±s)	73,3 2,50±0,67	83,0 2,00±0,58	86,6 2,60±0,67
Группа сравнения, n=30 Частота, % Продолжительность, сут. (M±s)	62,3 3,00±0,64	72,0 3,00±0,70	84,6 2,76±0,72
P	<0,006	<0,001	<0,916

симптомов. У 45 % больных отмечено повышение температуры до 38 °С, а у 31 % — выше 38,5 °С. Дети жаловались на снижение аппетита, слабость, вялость, у 28 % отмечались жалобы на боли в животе и вздутие. Частота стула уже в первые сутки заболевания составляла от 4–6 раз у 50 % до 10–12 раз у 26 %. В большинстве случаев стул был водянистым, обильным, без патологических примесей. У 43 (71,6 %) больных ротавирусной инфекцией с первых дней болезни выявляли гиперемию зева. Из них у 24 (55,8 %) также отмечали заложенность носа (табл. 2).

В динамике исчезновения симптомов интоксикации в зависимости от проводимой терапии установлено, что включение пробиотика Дюфалак в комплексную терапию способствовало сокращению длительности вялости (табл. 3).

При этом к концу третьих суток лечения вялость полностью купировалась у 100 % больных основной группы и лишь у 77 % группы сравнения.

Клиническая эффективность лактулозы проявлялась также в более быстром купировании анорексии. Ее длительность была меньше в основной группе (22,50±0,65 и 3,00±0,68), а различия были достоверными (p<0,5). К концу третьих суток лечения аппетит восстанавливался у 91 % детей основной группы в сравнении с 80 % группы сравнения. Средняя продолжительность достоверно не различалась.

Сроки и динамика исчезновения лихорадки у пациентов сравниваемых групп существенно не отличались. Таким образом, включение в терапию основной группы детей лактулозы в пребиотической дозе способствует сокращению продолжительности симптомов интоксикации, в частности анорексии, вялости, не оказывая существенного влияния

при этом на длительность лихорадки и катаральные явления (табл. 4).

При анализе динамики купирования функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта было установлено, что при легких и среднетяжелых формах ротавирусной инфекции у детей не было выявлено существенных различий, срока и посуточной динамики купирования рвоты в сравниваемых группах. Однако можно отметить тенденцию купирования рвоты (100 и 87,5 % соответственно) и метеоризма (91 и 82,6 % соответственно) и более ранние сроки на тре-

тьи сутки в основной группе, чем в группе сравнения.

В сроках купирования диарейного синдрома в сравниваемых группах различий не было выявлено (p<0,5, рис. 1). Но отмечено, что к концу третьих суток заболевания диарея купировалась у 96,6 % больных в основной группе, в то время как в группе сравнения — у 90 % пациентов.

Клинические наблюдения за группой больных, получавших препарат Дюфалак в пребиотической дозе, позволило сделать заключение о его безопасности и хорошей переносимости. Ни у одного

Таблица 3

**Динамика купирования симптомов интоксикации**

Симптомы	Группа больных	Количество больных, абс. (%) с разными сроками исчезновения симптомов (по дням)				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Вялость	Основная, n = 24	2 (8,3)	20 (83,3)	24 (100)	—	—
	Сравнения, n = 21	0	5 (23,8)	16 (76,1)	21 (100)	—
	P	0,530	0,001	0,039	1	—
Снижение аппетита	Основная, n = 22	0	13 (59)	20 (90,9)	22 (100)	—
	Сравнения, n = 20	0	4 (20)	16 (80)	20 (100)	—
	P	1	0,024	0,570	0,821	—
Лихорадка	Основная, n = 27	0	12 (44,4)	24 (88,8)	27 (100)	—
	Сравнения, n = 25	0	10 (40)	21 (84)	25 (100)	—
	P	—	0,966	0,913	1	1



Таблица 4

**Длительность симптомов поражения  
желудочно-кишечного тракта  
в сравниваемых группах, М±s**

Группа	Показатель		
	Рвота	Диарея	Метеоризм
Основная группа, n=30 Частота, % Длительность, сут.	76,6 2,2±0,5	100 2,50±0,63	73,3 2,50±0,67
Группа сравнения, n=30 Частота, % Длительность, сут.	73,3 2,4±0,5	100 2,63±0,66	75,5 2,79±0,70
P	<0,64	<0,438	<0,107

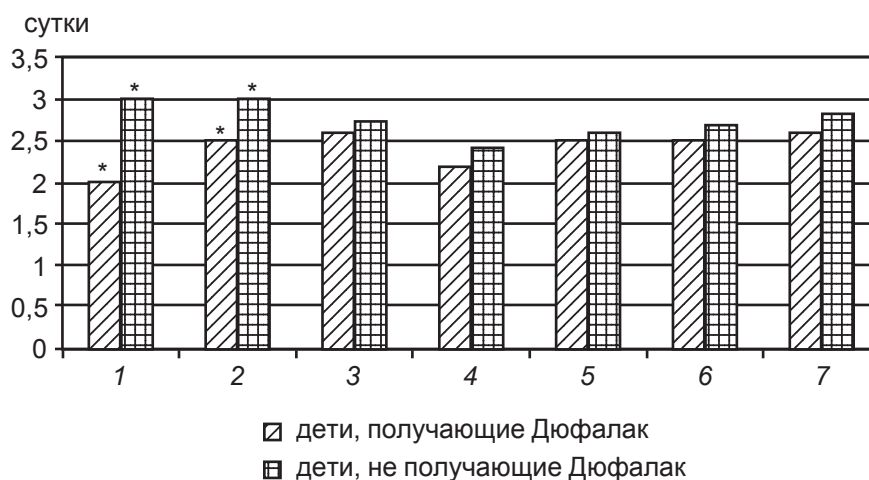


Рис. 1. Средняя продолжительность клинических симптомов РВИ в сравниваемых группах: 1 — вялость; 2 — анорексия; 3 — лихорадка; 4 — рвота; 5 — диарея; 6 — метеоризм; 7 — катар явления

Таблица 5

**Динамика купирования симптомов поражения  
желудочно-кишечного тракта**

Симптомы	Группа больных	Количество больных, абс. (%) с разными сроками исчезновения симптомов (по дням)				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Рвота	Основная, n = 23	2 (8,6)	17 (73,9)	23 (100)	—	—
	Сравнения, n = 24	0	14 (58,3)	21 (87,5)	24 (100)	—
	P	0,451	0,413	0,248	1	—
Диарея	Основная, n = 30	1 (3,3)	15 (50)	29 (96,6)	30 (100)	—
	Сравнения, n = 30	0	14 (46,6)	27 (90)	30 (100)	—
	P	1	1	0,605	1	—
Метеоризм	Основная, n = 22	0	13(59,9)	20 (91)	22 (100)	—
	Сравнения, n = 23	0	9 (39,1)	19 (82,6)	23 (100)	—
	P	—	0,298	0,704	1	—

больного не было отмечено появления аллергических реакций или отказа от приема препарата (табл. 5).

Важно подчеркнуть, что пребиотические дозы лактулозы лишены послабляющего эффекта, что наглядно продемонстрировано нашим наблюдением. В группе исследуемых больных у двух пациентов на фоне ротавирусной инфекции отмечалось проявление обострения atopического дерматита средней степени тяжести. Возраст детей составил от одного года до трех лет. Анамнестические данные показали, что первые проявления atopического дерматита отмечены были на первом году жизни и были связаны с переводом на искусственное вскармливание. Наблюдение за детьми с atopическим дерматитом во время приема пробиотика Дюфалак показало значительное уменьшение выраженности симптомов, в частности высыпаний и кожного зуда.

### Выводы

1. Включение препарата Дюфалак в комплексную терапию ротавирусной инфекции у детей способствует сокращению длительности симптомов интоксикации (вялость, снижение аппетита), незначительному сокращению длительности диспептического синдрома.

2. Дюфалак способствует снижению частоты сочетанного характера копрологического синдрома, что вероятней всего связано с пребиотическим действием, выражающимся в восстановлении окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды кишечника и положительным изменением толстокишечного микробиоценоза.

3. Важно заметить, что на фоне приема Дюфалака в пребиотической дозе не было отмечено усиления диареи и метеоризма. Наоборот, отмечалось более быстрое купирование данных симптомов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазанкова Л. Н. Микроэкология кишечника у детей в норме и при патологии / Л. Н. Мазанкова, А. М. Запруднов // Российские медицинские вести. — 1996. — № 1. — С. 34–43.
2. Международный классификатор заболеваний человека (МКБ10). — М., 1997.
3. Fuller R. Probiotics and prebiotics: microflora management for im-

proved gut health / R. Fuller, G. R. Gibson // Clin. Microbiol. Infect. — 1998. — Vol. 4. — P. 477–480

4. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н. Ю. Каширская // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 1314. — С. 572–575.

5. Gibson G. R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and

prebiotics for human use / G. R. Gibson, R. Fuller // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130 (2) Suppl. — P. 391–395.

6. Бельмер С. В. Применение препарата Дюфалак (лактүлоза) в практике педиатра / С. В. Бельмер // Вопросы современной педиатрии. 2002. — Т. 1, № 1. — С. 52–54.

7. Cystic Fibrosis / Ed. M. E. Hodson, D. M. Geddes. — Second edition. — London, UK : Arnold, a member of the Hodder Headline Group, 2000. — 477 p.

УДК 616.314-77-056.43+615.03

Л. Д. Чулак, В. Г. Шутурминский, В. А. Розуменко

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛНОГО СЪЕМНОГО АРМИРОВАННОГО ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ

Одесский национальный медицинский университет

### Актуальность темы

Вопросы протезирования при полной утрате зубов постоянно затрагиваются в различных научных стоматологических публикациях. Причина этого в сравнительно низкой эффективности протезирования [1]. Известно, что только 30–40 % больных, которым были изготовлены полные съемные протезы, пользуются съемными протезами без очевидного дискомфорта. Большинство же пациентов не удовлетворены результатами протезирования, повторяют процедуру протезирования снова и снова [2].

Причины, приводящие к неэффективности протезирования: осложненная адаптация к протезу, сложные анатомофизиологические условия протезного ложа, психосоматические проблемы, воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, необходимость перестройки миостатического рефлекса и многие другие [3–5]. Среди них одна из наиболее сложных причин, которая не дает возможности пользования полным съемным

протезом, — непереносимость акриловой пластмассы [6].

Решению данной проблемы посвящено огромное количество научных трудов, но единого решения до сих пор не было задекларировано [7–9].

Одно из наиболее перспективных направлений в решении проблемы непереносимости акриловых пластмасс — их вытеснение термопластами, которые не обладают свойствами токсического и сенсибилизирующего воздействия на ткани полости рта [10]. Но термопластические материалы (нейлон, полипропилен, ацеталь), наряду с нейтральным взаимодействием с тканями полости рта, имеют ряд недостатков по сравнению с акриловыми пластмассами, среди которых: наличие нерегулируемой усадки, низкая гигиеничность и сложность изготовления.

Именно поэтому мы поставили перед собой **цель** — повышение качества протезирования полными съемными протезами за счет улучшения конструкции протеза.

### Материалы и методы исследования

С целью усовершенствования метода нами был предложен следующий способ изготовления полного съемного протеза [11].

После получения функционального оттиска силиконовыми материалами отливаем модель из гипса 3-го класса.

Обжимаем поверхность модели бюгельным воском, используя его как прокладку, и моделируем каркас в зависимости от линий напряжений в пластиночном протезе из профильного воска. Каркас отливаем из металла (рис. 1, 2). Подгоняем каркас по модели, фиксируем к модели липким воском, покрываем пластинкой базисного воска, приступаем к постановке зубов. После примерки конструкции в полости рта окончательно моделируем базис полного съемного протеза, устанавливаем литники по принципу литьевого прессования (рис. 3), гипсуем в специальную кювету (рис. 4).

После замены воска на полипропилен производим обра-





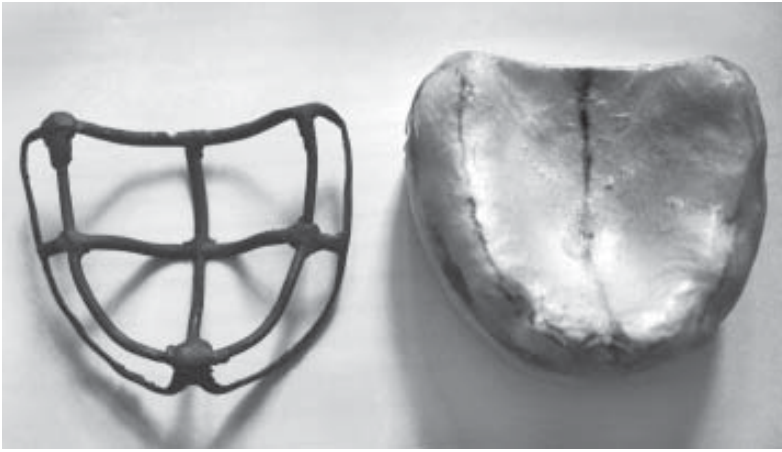


Рис. 1. Металлический каркас под полный верхний съемный протез



Рис. 2. Металлический каркас под полный нижний съемный протез

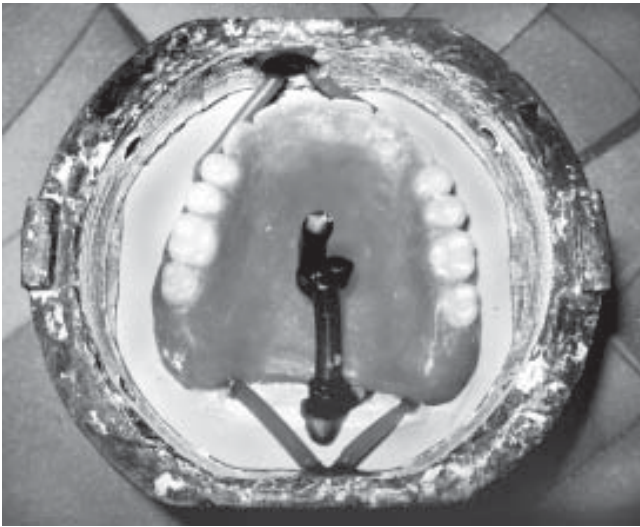


Рис. 3. Установка литников для литьевого прессования полипропилена

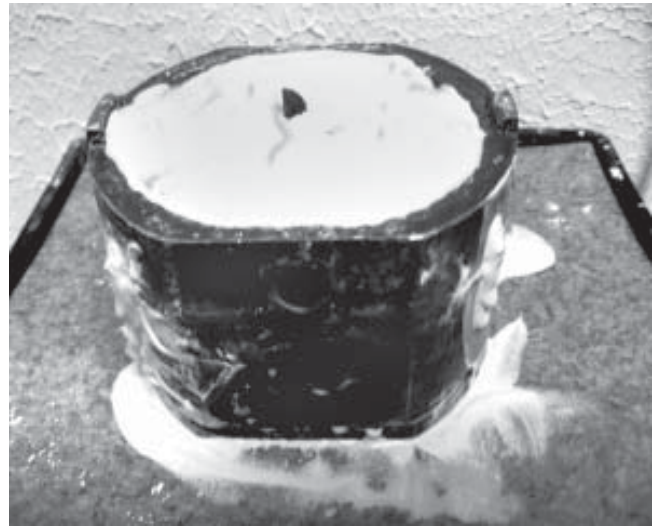


Рис. 4. Специальная кювета в процессе гипсовки комбинированного полного съемного протеза

ботку протеза. Таким образом мы получили армированный полный съемный пластиночный протез из полипропилена (АПСПП), который лишен недостатков акриловых протезов и за счет каркаса лишен недостатков полипропиленовых базисов (рис. 5).

Таким образом, нами был устранен целый ряд недостатков полипропилена при полном съемном протезировании. При проведении клинических исследований мы рассмотрели гигиеническую составляющую данной модификации полных съемных протезов. С этой целью мы провели повторное протезирование 79 пациентов с полным отсутствием зубов на одной из челюстей, имеющих непереносимость акрило-

вых протезов в анамнезе. Для объективизации результатов исследования отбирали пациентов с полной адентией верхней челюсти с хорошими анатомо-функциональными условиями (Шредер 1, Суппли 1 или 2).

Больных разделили на три группы в зависимости от способа изготовления полного съемного протеза:

1-я группа — изготавливали акриловый полный съемный протез из бесцветной пластмассы;

2-я группа — изготавливали полный съемный протез с металлическим базисом;

3-я группа — больных протезировали по разработанной нами методике.

Для оценки эффективности методики протезирования

провели изучение гигиены протезов в сроки 7 дней, 1, 3, 6 мес., а количество протезного налета определяли по методике E. Ambjornsen et al. [12].

Протезный налет исследовали в 5 участках и оценивали по 4-балльной системе в каждом участке (рис. 6):

0 — при соскабливании острым инструментом участков базиса протеза нет видимого налета;

1 — налет виден только на инструменте, которым проводили соскабливание участков базиса;

2 — в исследуемых участках есть видимый налет;

3 — имеется обилие видимого налета в исследуемых участках.





Рис. 5. Готовый комбинированный армированный полный съемный протез

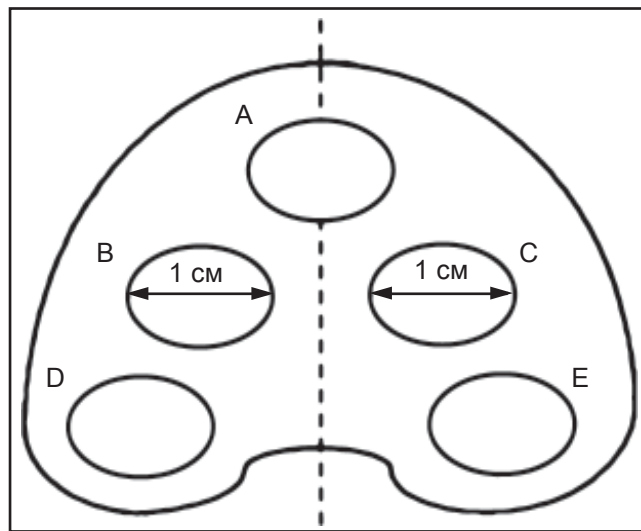


Рис. 6. Зоны получения соскоба для определения количества налета

При оценке результата баллы суммировались. Сумма баллов от 0 до 3 свидетельствовала о малом количестве протезного налета, а 4 и выше — о выраженном его количестве.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя полученные результаты исследования, следует отметить, что в непосредственные сроки наложения протезов наилучший показатель гигиены был отмечен у больных 1-й группы (запротезированные акриловыми зубными протезами — 2,7 балла, рис. 7), наихудший показатель был отмечен в группе больных, пользующихся комбинированными съемными протезами, изготовленными по разработанной нами методике (3,8 балла). Однако при дальнейшем пользовании протезами уже через 1 мес. показатель гигиены в 1-й группе составил 2,5 балла, тогда как показатель гигиены в группе больных с протезами, изготовленными по нашей методике, повысился до уровня 3,2 балла (на 15,8 %). По нашему мнению, низкий уровень гигиены протезов связан не только с определенной слоистой структурой термопластического полимера, но и со

сложностью ухода за термопластическими зубными протезами. Уже через 1 мес. пользования больные адаптируются к протезу, приучаются снимать и одевать его без труда, привыкают к необходимости особой гигиены, перестают испытывать сложности при очистке зубных протезов.

Более показательными являются данные исследования количества налета на поверхности протезов через 1 год. Уровни гигиены в 1-й группе (акриловые протезы) составляют 2,7 балла, во 2-й группе (металлический базис) — 2,8 балла, в 3-й группе (комбинированные протезы) — 2,7 балла. Результаты отдаленных

наблюдений показали, что уровень гигиены протезов практически такой же, как через 1 год пользования, причем, достаточно интересным был тот факт, что комбинированные протезы лучше очищаются при длительном ношении (уровень гигиены вырос на 28,9 %, на фоне неизменного уровня гигиены акриловых зубных протезов).

### Выводы

Проведенная оценка гигиенического статуса протезов, изготовленных из различных материалов, показала, что полные съемные протезы из полипропилена, армированные металлическим каркасом по раз-

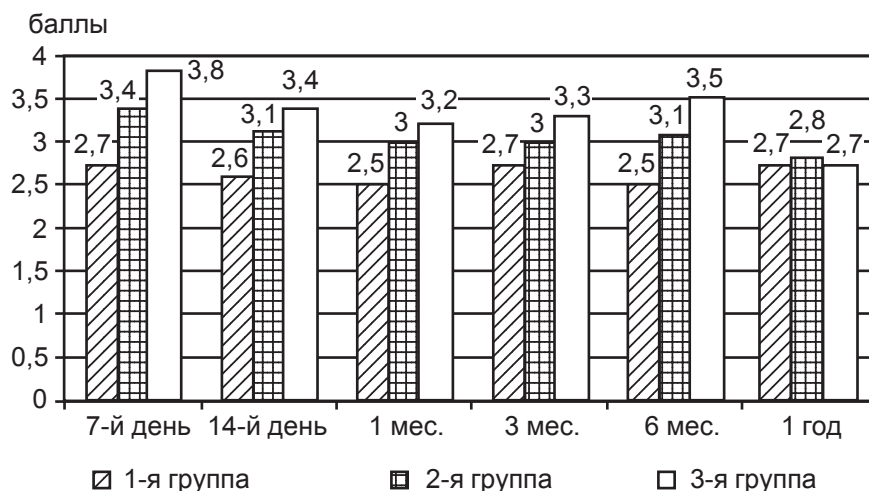


Рис. 7. Результаты исследования качества ухода за полными съемными пластиночными протезами



роботанной нами методике, достаточна гигиенична при розгляді тривалого використання ими.

Уровень налета на разработанных нами протезах снижается на протяжении 1 года на 28,9 %, что является достаточно показательным в споре о преимуществе полных съемных протезов из полипропилена перед акриловыми зубными протезами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Апекунов Г. Ю.* Аналіз надання ортопедичної стоматологічної допомоги жителям м. Донецька і області / Г. Ю. Апекунов // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 12–14.

2. *Маркскурс Р.* Психосоматика в стоматології / Р. Маркскурс. – М. : Newdent, 2008. – 112 с.

3. *Заблоцький Я. В.* Вивчення рівня задоволення повними знімними протезами літніх беззубих людей / Я. В. Заблоцький, Н. М. Дидин, О. Я. Заблоцька // Современная сто-

матология. – 2010. – № 4. – С. 141–143.

4. *Владыченкова Н. Д.* Анализ врачебных ошибок и осложнений при лечении стоматологических больных (клинико-правовые аспекты проблемы) : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Н. Д. Владыченкова. – Смоленск, 2010. – 22 с.

5. *Гажва С. И.* Жалобы пациентов как один из показателей качества работы стоматолога-ортопеда / С. И. Гажва, О. А. Алешина // Клиническая стоматология. – 2009. – № 3. – С. 76–77.

6. *Ажицький Д. Г.* Профілактика непереносимості до зубних протезів у клініці ортопедичної стоматології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Д. Г. Ажицький. – К., 2005. – 19 с.

7. *Кузнецов В. В.* Клініко-експериментальне обґрунтування застосування технології електромагнітної обробки акрилових пластмас при виготовленні знімних пластинкових протезів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 — «Стоматология» / В. В. Кузнецов. – Полтава, 2005. – 18 с.

8. *Острооголов Д. Ф.* Математическое обоснование метода армирования с помощью пространственной модели полного съемного протеза / Д. Ф. Острооголов // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 15–19.

9. *Кузнецов В. В.* Удосконалення технології покращання якості базисів знімних пластинкових протезів / В. В. Кузнецов, О. А. Писаренко // Український стоматологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 61–63.

10. *Палійчук І. В.* Стан місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини у хворих на токсичний протезний стоматит / І. В. Палійчук, М. М. Рожко, Р. В. Куцик // Современная стоматология. – 2010. – № 4. – С. 144–147.

11. *Пат. № 55981* Україна Спосіб виготовлення термопластичного зубного протеза / В. А. Розуменко, В. Г. Штурмінський ; заявл. 30.09.2010 ; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

12. *Oral hygiene and oral symptoms among the elderly in long-term care* / E. Ambjornsen, B. M. Henriksen, K. Laake, T. E. Axéll // Spec Care Dentist. – 2004. – Vol. 24 (5). – P. 254–259.

*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 616-056.3

О. Б. Приходько, Т. І. Ємець, М. В. Стеблук

## МЕТЕОРОЛОГІЧНІ ТА ФЕНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ МАСОВИХ ЗАГОСТРЕНЬ ПОЛЕНОВОЇ АЛЕРГІЇ

Запорізький державний медичний університет

Погодні умови відіграють далеко не останню роль у формуванні масових загострень поленової алергії [1]. Але з боку алергологів їм приділяється необґрунтовано мало уваги. Загальновідомі рекомендації щодо уникнення контакту з аероалергенами в більшості випадків обмежуються тезами щодо того, щоб уникнути сухої вітряної погоди та віддавати перевагу погоді тихій і дощовій [1–5]. Наприклад, пікові концентрації пилку дерев у Нью-Йорку спостерігаються в середньому на 10–11-ту добу сухої погоди [6]. Є дані польських дослідників, що концентрація пилку злаків прямо корелює з максимальною добовою температурою та зворотно — з рівнем вологості [7].

Проте в аеробіології й алергології існує таке поняття як «грозова астма» (thunderstorm associated asthma) — загострення бронхіальної астми після грози. Сьогодні цей феномен привертає увагу метеорологів, аеробіологів і клініцистів [1; 8]. А. Grundstein, S. Sarnat [9] пов'язують його із різким зниженням температури, поривчастим вітром і перепадами атмосферного тиску та вологості, що веде до вивільнення алергенних часточок із пилоквих зерен і спор завдяки «осмотичному шоку» та підвищен-

ню концентрації пилку рослин. Також вони роблять припущення, що електричний заряд у грозовій хмарі заряджає частини білкового алергену, що сприяє кращому депонуванню його в слизовій оболонці бронхів і легеневій тканині. За даними І. Баранової [2], сильний дощ очищує повітря від алергенів, однак електричні розряди під час грози можуть підсилювати алергенні та токсичні властивості сполук, що містяться в атмосфері. За результатами досліджень Т. Pulimood [10], підвищення кількості зруйнованих спор гриба альтернативі під час грози на 10 у 1 м<sup>3</sup> зумовлює зростання кількості госпіталізацій через бронхіальну астму у 2,21 разу.

Споровий шторм (spore storm), який спостерігався 6–7 жовтня 1937 р. на узбережжі Америки і був описаний добре відомим аеробіологом Дюрамом, викликав масове загострення астми. Спричинило його тепле повітря з узбережжя Атлантичного океану, яке завдяки циклону проникло в глибину континенту на сотні миль [11]. Втім, дослідники з Великобританії не виявили взаємозв'язку між грозою та загостренням бронхіальної астми та спростували наявність кореляції між рівнем аероалергенів і частотою госпіталізацій через респі-

раторну алергію після дощів [12], тому питання зв'язку між клінічними проявами, наявністю спор і пилку у повітрі й особливостями погодних умов залишається відкритим та потребує уточнення.

Також слід наголосити на розподілі погодних умов на загальнорічні та ті, що склалися перед і під час цвітіння. Період, коли пилок покидає чоловічі квітки, можна вважати «критичним періодом» для рослини. Адже незначні зміни погоди можуть мати катастрофічні наслідки для цвітіння рослин. Так, опади подовжують сезон цвітіння, але концентрація пилку при цьому досить низька, і навпаки, теплі дні скорочують термін, проте рівень пилоквих зерен у цьому разі сягає високих значень [13]. Проте загальнорічні особливості погоди до уваги чомусь не беруться. Важливим фактором для палінації є погода в період вегетації перед цвітінням. Тільки у сприятливих умовах рослини здатні накопичити достатньо вегетативної маси, утворити максимальну кількість квітів, підготуватися для генеративного періоду, але цьому аспекту не приділяється належної уваги з боку аеробіологів. Уся їх увага привернута лише до періоду цвітіння [14]. Треба наголосити, що немож-



ливо оцінювати максимальні показники викиду пилку без аналізу «комфортності» загальних метеорологічних умов року для певної рослини.

Крім того, підвищення загальної кількості пилку може також бути пов'язане з глобальним потеплінням [15]. Загальнорічні особливості погоди та глобальні зміни клімату, що наразі відбуваються, здатні змінювати період та інтенсивність цвітіння анемофільних рослин [16; 17]. Н. Teranishi et al. [18] відзначають, що у зв'язку з глобальним потеплінням щорічно сезон цвітіння буде приблизно починатися на 6 днів раніше протягом подальших 10 років. Зміни часу настання піків пилкування алергенних дерев уже відзначені у Вінниці [19].

Аномальні й екстремальні погодні умови, які спостерігаються останнім часом, можуть різко підвищити концентрацію пилку. Наприклад, Т. Burke в Австралії описано випадок підвищення концентрації пилку після екстремальних холодів [20]. Ми також спостерігали погіршення аероалергенної ситуації, особливо у першу хвилю палінації, після суворої зими 2006 р. [21].

Також необхідно відрізнити фенологічні календарі цвітіння від аеропалінологічних, на чому наголошує московська аеропалінологічна школа [22]. У практиці лікарів-алергологів найчастіше використовуються календарі цвітіння, складені на основі багаторічних фенологічних спостережень [23]. Наприклад, якщо досліджується цвітіння дерев або чагарників, вибирають невелику групу нормально розвинених середньовікових рослин і регулярно, з періодичністю в 2–3 дні, відзначають їх фазу розвитку. Звичайно звертають увагу на середню частину крони, великі гілки. Початком цвітіння у вітрозапилюваних рослин вважається момент появи розкритих пилковиків (при струшуванні повинна з'являтися хмарка

пилку). Але верхня частина крони великих дерев залишається поза спостереженням, тому що розглянути фазу цвітіння, а тим більше побачити розкриті пилковики та потрусити їх на великій висоті неможливо. Залишаються поза спостереженнями фенолога і дерева, що виростають у нестандартних умовах — на південних і північних схилах, за спорудами, а також молоді та старі екземпляри. Крім того, регулярні фенологічні спостереження ведуться за деревами і чагарниками, а дослідження динаміки розвитку трав'янистих рослин, які особливо важко ідентифікуються до видового рівня, проводяться рідко.

Важливо наголосити, що аеропалінологічні дослідження виявляють заносний пилок — пилок рослин, які цвітуть у інших регіонах, але принесений до місця спостереження повітряними масами. Вчені з Італії [24] піддають сумніву той факт, що заносний пилок здатен спричинити сенсibiliзацію до нових алергенів за короткий строк, проте частка такого пилку може бути значна. Прикладами може послужити дальній транспорт пилку бука з Німеччини до Іспанії [25] або пилку берези з Московського регіону до Фінляндії [26]. Інший приклад дальнього транспорту пилку — пилкові зерна амброзії в аеропалінологічному спектрі Москви. Рід амброзія не характерний для флори Московської області, проте він поширений у південних районах Росії та в Україні. Зараз у Москві виявлені лише декілька невеликих популяцій *Ambrosia artemisifolia*, що цвітуть у кінці серпня і, можливо, не утворюють зрілого насіння. Проте, починаючи з 2000 р., пилок амброзії та сенсibiliзація до нього в Москві реєструється все частіше [27].

Причиною масових загострень поленової алергії є різке підвищення концентрації аероалергенів [28] як результат

комбінації метеоумов. При цьому метеорологічні аспекти проблеми не завжди враховуються. Оцінити їх можна тільки під час проведення аеробіологічного моніторингу. При запровадженні програми лікувально-профілактичних заходів із використанням даних аеробіологічного моніторингу з метою забезпечення інформованості пацієнтів про динаміку вмісту пилку та спор у повітрі й індивідуалізації медикаментозної терапії, лікарі [29] відмічають вірогідне зменшення інтенсивності сезонної симптоматики алергічного риніту та бронхіальної астми, покращання контролю за їх перебігом і якості життя хворих, зниження необхідності звернень по допомозі. Саме тому аеробіологічний напрямок вивчення проблеми з метою визначення метеорологічних факторів, які впливають на динаміку палінації анемофільних алергенних рослин, для запобігання загостренням поленової алергії, є сьогодні дуже перспективним.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Patterson's allergic diseases* / eds. L. C. Grammer, P. A. Greenberger. — 7th ed. — Philadelphia : William & Wilkins, 2009. — 733 p.
2. Баранова И. У природы нет плохой погоды / И. Баранова // Астма и аллергия. — 2007. — № 4 (43). — С. 16–17.
3. Беклемишев Н. Д. Поллинозы / Н. Д. Беклемишев, Р. К. Ермакова, В. С. Мошкевич. — М. : Медицина, 1985. — 239 с.
4. Скепьян Н. А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение / Н. А. Скепьян. — Мн. : Беларусь, 2000. — 286 с.
5. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Одеса : АстроПринт, 1999. — 604 с.
6. Smith A. W. Peak Tree Pollen Levels in New York City / A. W. Smith, B. Silverman, A. T. Schneider // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 123. — Issue 2. — P. S140.
7. Puc M. Threat of allergenic airborne grass pollen in Szczecin, NW Poland: the dynamics of pollen seasons, effect of meteorological variables



and air pollution / M. Puc // *Aerobiologia*. – 2011. – Vol. 27, N 1. – P. 65–70.

8. *Climate* and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children / S. K. Weiland, A. Husing, D. P. Strachan [et al.] // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2004. – Vol. 61. – P. 609–615.

9. *Grundstein A.* Meteorological Mechanisms Explaining Thunderstorm-Related Asthma / A. Grundstein, S. E. Sarnat // *Geography Compass*. – 2009. – Vol. 3, Issue 1. – P. 45–63.

10. *Pulimood T. B.* Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata* / T. B. Pulimood // *Atmospheric Environment*. – 2007. – Vol. 120, Issue 3. – P. 610–617.

11. *Denning D. W.* The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence / D. W. Denning, B. R. O'Driscoll, C. M. Hogaboam // *Eur. Respir. Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 615–626.

12. *Anderson W.* Asthma admissions and thunderstorms: a study of pollen, fungal spores, rainfall, and ozone / W. Anderson, G. J. Prescott, S. Packham // *Q. J. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 429–433.

13. *Diaz de la Guardia C.* Aerobiological and allergenic analysis of Cupressaceae pollen in Granada (Spain) / C. Diaz de la Guardia, F. Alba, C. de Linares // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 16 (1). – P. 24–33.

14. *Piotrowska K.* The effect of meteorological factors on the start of the grass pollen season in Lublin in the years 2001–2004 / K. Piotrowska // *Acta Agrobotanica*. – 2006. – Vol. 59, N 1. – P. 365–372.

15. *Pollen, Allergies and Adaptation* / M. Sofiev, J. Bousquet, T. Linkosalo [et al.] // *Biometeorology for Adaptation*

to Climate Variability and Change. – Springer Netherlands, 2008. – P. 75–106.

16. *Evidences of olive pollination date variations in relation to spring temperature trends* / T. Bonofiglio, F. Orlandi, C. Sgromo [et al.] // *Aerobiologia*. – 2009. – Vol. 25, N 4. – P. 227–237.

17. *Frei T.* Climate change and its impact on birch pollen quantities and the start of the pollen season an example from Switzerland for the period 1969–2006 / T. Frei, E. Gassner // *International Journal of Biometeorology*. – 2008. – Vol. 52, N 7. – P. 667–674.

18. *Global warming and the earlier start of the Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan* / H. Teranishi, T. Katoh, K. Kenda, S. Hayashi // *Aerobiologia*. – 2006. – Vol. 22, N 2. – P. 91–95.

19. *Родинкова В. В.* Зміни часу настання піків пилкування алергенних дерев у Вінниці у 1999–2009 роках / В. В. Родинкова, Л. В. Кременська // *Матеріали І наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю*. – Вінниця, 2010. – С. 94–95.

20. *Burke T.* Influence of meteorological variables on pollen counts in Sydney, Australia: longitudinal data examining effects within and between pollen seasons / T. Burke, P. Burton, C. Katelaris // *World Allergy Organization Journal*. – 2007, November. – S. 260.

21. *Зв'язок рівня пилку у повітрі з погодними умовами на прикладі весни 2006 та 2007 років* / О. Б. Приходько, О. Д. Кузнєцова, Т. І. Ємець [та ін.] // *Довкілля та здоров'я*. – 2007. – № 4 (43). – С. 19–21.

22. *Северова Е. Э.* Аэропаллинология: современное состояние и перспективы развития / Е. Э. Северова // *Палинология: Теория и практика* : XI Всерос. палинологическая конф. : материалы. – Москва, 2005. – С. 234–235.

23. *Чехонина И. В.* Иммунологические особенности течения аллерген-специфической иммунотерапии у детей, страдающих сезонным аллергическим ринитом, в условиях персистирующей естественной пыльцевой нагрузки : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия», спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / И. В. Чехонина. – Волгоград, 2009. – 24 с.

24. *Long-distance transport of ragweed pollen does not induce new sensitizations in the short term* / L. Cecchi, S. Testi, P. Campi, S. Orlandini // *Aerobiologia*. – 2010. – Vol. 26, N 4. – P. 351–352.

25. *Long-range transport of beech (*Fagus sylvatica* L.) pollen to Catalonia (north-eastern Spain)* / J. Belmonte, M. Alarcyn, A. Avila [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. – 2008. – Vol. 52, N 7. – P. 675–687.

26. *Sources, impact and exchange of early-spring birch pollen in the Moscow region and Finland* / P. Siljamo, M. Sofiev, E. Severova, [et al.] // *Aerobiologia*. – 2008. – Vol. 24, N 4. – P. 211–230.

27. *Архів пилкового моніторингу* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.allergology.ru/monitoring/archive.aspx>

28. *Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits* / W. Zhong, L. Levin, T. Reponen [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2006. – Vol. 370, Is. 2–3. – P. 330–336.

29. *Програма контролю за перебігом сезонної алергії та її ефективність* / С. М. Недельська, О. Д. Кузнєцова, І. В. Солодова [та ін.] // *Новості медицини і фармації*. – 2010. – Тематич. номер (345). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://novosti.mif-ua.com/>





УДК 61(47+57)(092)

К. К. Васильев

## К 130-ЛЕТИЮ АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА БОГОМОЛЬЦА (1881–1946)

Одесский национальный медицинский университет



24 мая исполнилось 130 лет со дня рождения Александра Александровича Богомольца — выдающегося патофизиолога, общественного деятеля, основателя Института клинической физиологии и Института экспериментальной биологии и патологии в Киеве, президента Академии наук Украины и вице-президента Академии наук СССР, действительного члена Академии медицинских наук СССР, лауреата Сталинской премии, Героя Социалистического Труда, члена Центрального Исполнительного Комитета СССР и Всеукраинского Центрального Исполнительного Комитета, а затем депутата Верховного Совета СССР и Верховного Совета УССР, заместителя председателя Верховного Совета УССР.

Жизни и деятельности А. А. Богомольца посвящено много литературных изысканий. Вместе с тем, есть необходимость не только нового прочтения научного наследия академика Богомольца в свете достиже-

ний современной медицины, но и более детального освещения отдельных периодов его жизни. Целью нашей работы было как раз второе, а анализ научных прозрений академика А. А. Богомольца должны сделать патологофизиологи, и уже появляются отдельные публикации на эту тему [1].

Один из лучших биографов А. А. Богомольца — его сын Олег Александрович Богомольец (1911, Одесса – 1991, Киев) отмечал, что в научной деятельности академика обычно выделяют три периода — саратовский, московский и киевский. Но это неправильно, так как первым периодом, периодом становления Александра Александровича как ученого, было время обучения и работы в Одессе, где сформировалось его понимание медицины как науки [2]. В данной статье мы остановимся как раз на одесском периоде жизни и деятельности А. А. Богомольца, еще недостаточно изученном,

и для этого будем широко использовать архивные материалы.

Как следует из архивного личного дела студента Александра Богомольца, он приехал в Одессу в начале 1901 года [3]. К этому времени юноша окончил первый семестр на медицинском факультете в Киевском университете им. Св. Владимира. Однако из Киева в Одессу переехал профессор Владимир Валерианович Подвысоцкий, чтобы организовать (и возглавить в качестве декана) медицинский факультет при Новороссийском университете. Вслед за профессором из университета Св. Владимира в Одессу переводятся его киевские ученики — помощник прозектора кафедры общей патологии Александр Федорович Маньковский и сверхштатный помощник прозектора той же кафедры Лев Александрович Тарасевич. Последний был также учеником Ильи Ильича Мечникова, в парижской лаборатории которого под-



готовил докторскую диссертацию «К учению о гемолизинах». Биографы Александра Александровича сходятся во мнении, что и перевод студента Богомольца в Новороссийский университет связан с переездом профессора Подвысоцкого в Одессу.

19 января (1 февраля по новому стилю) 1901 года А. Богомолец подал прошение на имя ректора Киевского университета, ходатайствуя о переводе, а 26 января/8 февраля последний подписал отношение на имя ректора Новороссийского университета, в котором сообщал, что «в бытность в университете Богомолец поведения был отличного, ни в чем предосудительном не замечен и к переходу его в Новороссийский университет препятствий со стороны университета Св. Владимира не имеется» [3, л. 17 об.].

Итак, с начала 1901 года Богомолец уже в Одессе. Он записывается на лекции по анатомии профессора Н. А. Батуева, по гистологии — профессора В. В. Подвысоцкого, по химии — профессора П. И. Петренко-Критченко, по физике — профессора Ф. Н. Шведова, по ботанике — профессора Л. А. Ришави, по зоологии — профессора В. М. Репяхова, по минералогии — профессора Р. А. Пренделя. В следующем семестре (осень 1901 года) студент второго курса Богомолец продолжает слушать лекции профессора Батуева и профессора Подвысоцкого. Кроме того, в этом семестре он приступил к изучению физиологии (профессор Б. Ф. Вериги), физиологической химии (профессор А. К. Медведев), аналитической химии (профессор П. Г. Меликов). Записался и на приват-доцентский курс А. Ф. Маньковского — общую гистологическую методику.

В четвертом семестре (весна 1902 года) студент Богомолец продолжает слушать лек-

ции профессоров Батуева, Вериги, Медведева и Подвысоцкого, возглавившего кафедру общей патологии. У Маньковского, которому перешла освободившаяся кафедра гистологии, А. Богомолец окончил курс по гистологии и эмбриологии. Фармацию с фармакогнозией студентам этого семестра читал профессор М. Б. Блауберг. В пятом семестре (осень 1902 года) Александр Богомолец закончил курс по общей патологии (профессор Подвысоцкий), продолжал изучать фармацию с фармакогнозией (профессор Блауберг) и приступил к изучению патологической анатомии у профессора Д. П. Кишенского, фармакологии — у профессора П. Я. Борисова, оперативной хирургии и топографической анатомии — у профессора Н. К. Лысенкова, частной патологии и терапии — у профессора А. В. Богданова, хирургической патологии — у профессора К. М. Сапежко, акушерства — у профессора В. Н. Массена. В шестом семестре (весна 1903 года) он слушал лекции тех же профессоров — Блауберга, Кишенского, Борисова, Лысенкова, Богданова, Сапежко и Массена.

В седьмом семестре (осень 1903 года) прошел курсы у профессоров Массена, Сапежко (факультетская хирургическая клиника), С. В. Левашова (факультетская терапевтическая клиника), Н. М. Попова (нервные болезни), А. В. Корша (судебная медицина), Г. В. Хлопина (гигиена), С. С. Головина (глазные болезни). В восьмом семестре (весна 1904 года) изучал те же курсы у тех же преподавателей. Кроме того, А. Богомолец записался на курс бактериологии приват-доцента кафедры общей патологии Л. А. Тарасевича. На последнем, 5-м курсе (тогдашний весь курс учебы на медицинском факультете составлял пять лет), его преподавателями были профессора Попов, Го-

ловин, Кишенский, Корш, Ф. Г. Яновский (госпитальная терапия), В. Ф. Якубович (детские болезни), В. И. Зарубин (кожные и венерические болезни), Н. А. Щеголев (госпитальная хирургия), а также акушер-гинеколог приват-доцент Ануфриев, который читал лекции вместо умершего профессора Массена. Также он записался на приват-доцентский курс А. Э. Янишевского — общую диагностику нервных болезней.

Еще будучи студентом, А. Богомолец начал предметно заниматься в лаборатории кафедры гистологии, которую, как уже отмечено выше, в 1902 году возглавил профессор Маньковский. Тогда же в России увидела свет первая статья Богомольца о тонком строении и микрофизиологии бруннеровых желез двенадцатиперстной кишки (1902), выполненная им в гистологической лаборатории [4]. В следующем году эта статья была опубликована в Германии [5]. В конце данной работы молодой исследователь написал: «Считаю для себя приятным долгом принести живейшую благодарность глубокоуважаемому учителю Александру Федоровичу Маньковскому, вниманию и указаниям которого я всецело обязан успехом настоящей работы» [4, с. 12]. В основу его экспериментальных изысканий легло доказанное И. П. Павловым положение, что пищеварительные железы наделены свойством «приспособления» к «запросам» пищевых веществ, отвечая на них выделением соответствующего фермента. Руководствуясь этим правилом относительно бруннеровых желез, он использовал для кормления животных различный рацион, надеясь в ответ вызвать морфологические изменения в тканях этих желез, позволяющие судить о тех или иных свойствах их секрета. До этого таким же образом данный метод был применен при изу-





чении поджелудочной железы А. Ф. Маньковским, и, стало быть, возможно, последний и рекомендовал студенту Богомольцу использовать выше-названное правило, а в отчете о деятельности лаборатории гистологии и эмбриологии профессор Маньковский отмечает, что эта работа была выполнена при содействии В. В. Подвысоцкого и под его, Маньковского, личным руководством [6, с. 99].

Следующее исследование студента Богомольца посвящено изучению микроскопического строения надпочечников в связи с их физиологической ролью в организме, над которым он работал в лаборатории гистологии с 1903 года [6, с. 104].

В. В. Подвысоцкий и представитель его научной школы много внимания уделяли проблемам эндокринологии [7–8]. В то время была неясна функция надпочечников. И поэтому не случайно, что первой работой — еще в киевской лаборатории профессора Подвысоцкого — молодого помощника прозектора Маньковского стало изучение этой железы [9–10].

Опубликованная в 1905 году статья студента Богомольца под названием «К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их отделительной деятельностью» основывалась на исследованиях профессора Маньковского и стала их своеобразным продолжением [11]. «Считаю приятным долгом принести здесь моему глубокоуважаемому учителю профессору Александру Федоровичу Маньковскому искреннюю признательность за предложенную тему и советы и указания, которые я получил от него при исполнении настоящей работы», — написал он в заключение [11, с. 22]. А. А. Богомолец пришел к выводу, что продуктами внутренней секреции коркового слоя надпочечников следует

считать жироподобные липоидные вещества, а это противоречило общепринятому тогда мнению. Считалось, что липоиды не вырабатываются в органах и тканях, а накапливаются в них, поступая из крови. «Лишь через тридцать лет после выхода в свет моих забытых работ, — вспоминал в 1945 году академик Богомолец, — было установлено, что одним из продуктов внутренней секреции коры надпочечников является кортикостерон — липоид, микроскопическая картина выработки которого клетками коры мною была ясно описана» [12, с. 15].

Своим первым знакомством с надпочечниками А. А. Богомолец был обязан профессору Маньковскому, и данная работа послужила началом глубоких и длительных исследований Александра Александровича и представителей его школы в области эндокринологии [13, с. 50]. Она же стала фрагментом докторской диссертации А. А. Богомольца, которую молодой ученый защитил в 1909 году в Петербургской военно-медицинской конференции. Официальными оппонентами («цензорами») на защите диссертации были профессор И. П. Павлов, профессор А. И. Моисеев и приват-доцент Н. П. Тишуткин. Диссертационная работа Богомольца была издана в виде монографии в Петербурге [14] и в «Записках Императорского Новороссийского университета» [15].

Кроме научных изысканий в лаборатории кафедры гистологии, студент Богомолец начал заниматься на кафедре общей патологии, где под руководством профессора Подвысоцкого выполнил свое третье исследование, посвященное изучению изменений в надпочечниках при экспериментальной дифтерии [16].

В 1905 году Богомолец окончил курс тогдашнего медицинского факультета, но в связи с первой русской революцией



университеты в Империи закрывают, и поэтому выпускные экзамены в государственной комиссии при Новороссийском университете он сдал только осенью 1906 года и тогда же — 20 ноября по старому, или 3 декабря по новому стилю — был удостоен степени лекаря с отличием.

На заседании медицинского факультета Новороссийского университета, состоявшемся 13/26 декабря 1906 года, А. А. Богомольца избрали на должность сверхштатного лаборанта при кафедре общей патологии. После этого последовал запрос ректора к одесскому градоначальнику с просьбой сообщить «о нравственных качествах и политической благонадежности г. Богомольца», а ответ от 17/30 января 1907 года был следующий: «Уведомляю, что А. А. Богомолец за время проживания в г. Одессе в течение 3-х лет нравственных качеств хороших, судимости не подвергался и политически благонадежен» [3, л. 4-4 об.]. 20 января/2 февраля 1907 г. ректор пишет попечителю Одесского учебного округа: «Вследствие представления медицинского факультета имею честь просить Ваше превосходительство о назначении окончившего курс медицинского факультета Новороссийского



университета со степенью лекаря с отличием А. А. Богомольца на должность сверхштатного лаборанта при кафедре общей патологии. При этом имею честь доложить, что г. Богомолец за время бытности студентом Новороссийского университета ни в чем предосудительном не замечен и по отзыву одесского градоначальника поведения и нравственных качеств хороших, судимости не подвергался и политически благонадежен» [3, л. 5-5 об.]. Здесь мы преднамеренно представили подробно переписку, возникшую в связи с избранием на заседании медицинского факультета А. А. Богомольца сверхштатным лаборантом, так как хотим обратить внимание на то, что наши данные не подтверждают встречающиеся в литературе утверждения об активном участии ученого в революционном движении.

Попечитель Одесского учебного округа назначил Александра Александровича Богомольца на должность сверхштатного лаборанта с 22 января/3 февраля 1907 г. К этому времени, ввиду переезда профессора В. В. Подвысоцкого в Петербург, кафедру общей патологии временно, по совместительству, возглавлял заведующий кафедрой гистологии профессор Маньковский (1905–1907).

В этом же — 1907 — году, как следует из «Формулярного списка о службе» Богомольца, с 4/17 мая по 1/14 сентября он был в отпуске за границей «по болезни».

Зарплата лаборанта была небольшой — 800 рублей в год. А. А. Богомолец подумывает о переходе на работу практического врача. Он подает свою кандидатуру для рассмотрения на должность врача психиатрической больницы Черниговского губернского земства. После этого поступил запрос о его служебной деятельности, и профессор Маньковский пишет следующий отзыв:

«Его превосходительству господину декану медицинского факультета.

Возвращая при сем переписку о враче Александре Александровиче Богомольце, имею честь сообщить, что вышеупомянутый А. А. Богомолец известен был мне лично как весьма прилежный, склонный к научной работе студент. В течение своего студенчества он написал три научных работы, из коих две первые под моим руководством и у меня в лаборатории.

По окончании курса во все время пребывания в должности сверхштатного лаборанта лаборатории общей патологии он заявил себя как усердный, исполнительный и вполне корректный помощник.

1907 7/V г. Одесса

Временно заведующий лабораторией общей патологии ординарный профессор А. Маньковский» [17, л. 10-10 об.].

Однако молодой талантливый ученый все же решил продолжить научную деятельность.

В 1907/1908 и 1908/1909 учебных годах Богомолец держал экзамены на степень доктора медицины («докторантские» экзамены). Между прочим, в сохранившемся «Протоколе испытания на степень доктора медицины лекаря Богомольца Александра Александровича» от 1/14 декабря 1907 года записан вопрос, который ему задал профессор Вериго (предмет испытания — физиология здорового человека): «Давление крови в сосудистой системе» [18, л. 1-1 об.]. Эпизод о сдаче экзамена по физиологии и возникшей между ним и профессором дискуссии академик Богомолец опишет позднее в своих воспоминаниях [12, с. 17].

В 1907 году кафедру общей патологии в Новороссийском университете возглавил Николай Григорьевич Ушинский — ученик петербургского профессора В. В. Пашутина, а с 1908 года заведует кафедрой

уже Владимир Васильевич Воронин — питомец Московского университета. Свою диссертационную работу А. А. Богомолец заканчивал уже в период заведования кафедрой профессором Ушинским и в предисловии к диссертации посчитал нужным написать: «Заканчивая свой труд, приношу сердечную благодарность глубокоуважаемому учителю профессору Николаю Григорьевичу Ушинскому за неизменно доброе, внимательное отношение ко мне за все время моей работы под его руководством» [14, с. IV; 15, с. IV]. А в некрологе, посвященном памяти профессора Ушинского, Богомолец назовет усопшего «учителем-другом»: «Численні учні Миколи Григоровича, сумуючи про втрату його, на все життя зберігатимуть світлу пам'ять про цю обворожливу людину, незвичайної простоти і щирості, прекрасного музиканта, що мав надзвичайно красивий голос, про вчителя-друга, виключно сердечного і дбайливого старшого товариша, що завжди умів допомогти і підтримати бадьорий настрій в роботі і в житті» [19, с. 226]. Академик М. А. Ясиновский свидетельствовал, что и профессора Воронина А. А. Богомолец называл своим учителем.

Таким образом, Александр Александрович Богомолец, благодаря непосредственным учителям и первым научным наставникам профессорам Новороссийского университета Подвысоцкому, Маньковскому, Ушинскому, Воронину, а также приват-доценту этого же университета Тарасевичу, приобщился к научным направлениям киевской, петербургской, московской и парижской научных школ.

По существующим тогда правилам для получения звания приват-доцента претенденту необходимо было прочесть две «пробные лекции». Эти лекций ученый прочитал



29.01/11.02.1910 года и 24.02/9.03.1910 года. После заслушивания второй пробной лекции («Экспериментальная гликозурия») члены совета медицинского факультета проголосовали: доктор медицины Богомолец был избран 14 головами, против было 4 человека [20]. После этого, предложением попечителя Одесского учебного округа, 5/18 апреля 1910 года А. А. Богомолец был принят в число приват-доцентов по кафедре общей патологии. В том же 1910 году Александр Александрович женился на потомственной дворянке, девице Ольге Георгиевне Тихоцкой. А 21 мая/3 июня 1910 года он пишет прошение на имя ректора с просьбой выдать удостоверение для представления в Черниговскую губернскую земскую управу о том, что со стороны университета нет препятствий для чтения им, Богомольцем, «повторительного курса по общей патологии для земских фельдшеров в течение июня и июля месяцев сего года» [17, л. 22].

20.05/2.06.1910 года на заседании совета медицинского факультета было заслушано ходатайство заведующего кафедрой общей патологии профессора Воронина «о командировании приват-доцента Богомольца за границу для усовершенствования в науках сроком на один год с назначением ему стипендии из сумм Министерства народного просвещения». Постановление совета было — «ходатайствовать» [21].

Распоряжением Министерства народного просвещения, изложенным в предложении попечителя Одесского учебного округа от 26.01/8.02.1911 года А. А. Богомолец был командирован «с ученой целью за границу для приготовления к профессорскому званию по кафедре общей патологии» сроком на один год со стипендией из сумм министерства в разме-

ре двух тысяч рублей в год, но без сохранения за ним содержания по должности сверхштатного лаборанта. В начале весеннего семестра 1911 года приват-доцент Богомолец успел прочитать курс «Теория и практика иммунитета» и курс «Методика бактериологического исследования» [22]. 13/26 февраля 1911 года, когда родился его сын Олег, Богомолец находится еще в Одессе. Только после этого знаменательного события счастливый отец едет в Париж.

Однако полностью пройти стажировку за границей Александру Александровичу не удалось. С 1/14 июня 1911 г. его назначили экстраординарным профессором по кафедре общей патологии Императорского Николаевского университета в Саратове. Упустить такую возможность — занять кафедру — Богомолец не мог, и он прерывает командировку. В Саратов приехал уже опытный исследователь, с глубокими разносторонними знаниями и имеющий собственное мнение по дискуссионным вопросам патологии.

После Саратова были Москва и Киев, но как ученый Александр Александрович Богомолец состоялся, заявил о себе научному миру, именно в Одессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гоженко А. И.* О. О. Богомолец і українська патофізіологія / А. И. Гоженко, Л. В. Герасимова // *Одесский медицинский журнал*. — 2005. — № 6 (92). — С. 101–104.
2. *Богомолец О. А.* Александр Александрович Богомолец. К 100-летию со дня рождения / О. А. Богомолец // *Александр Александрович Богомолец*. — К., 1981. — С. 3–22.
3. *Государственный архив Одесской области (ГА ОО)*. — Ф. 45. — Оп. 5. — Д. 1365. — 18 л. Личное дело студента А. А. Богомольца.
4. *Богомолец А. А.* К вопросу о строении и микрофизиологии бруннеровых желез // *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. — 1902. — Т. 14, вып. 6. — С. 1020–1030; повторная публикация в книге: А. А. Богомолец.

*Избранные труды*. — К., 1956. — Т. 1. — С. 5–12.

5. *Bogomolez A. A.* Beitrag zur Morphologie und Mikrophysiologie der Brunnerschen Drüsen / A. A. Bogomolez // *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. — 1903. — Bd. 61. — S. 656–666.

6. *Маньковский А. Ф.* Лаборатория гистологии и эмбриологии / А. Ф. Маньковский // *Отчет о состоянии и деятельности Императорского Новороссийского университета за 1903 г.* — Одесса, 1904. — С. 96–105.

7. *Подвысоцкий В. В.* Современное состояние вопроса о функции надпочечников / В. В. Подвысоцкий // *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. — 1896. — Т. 1, вып. 6. — С. 692–702.

8. *Подвысоцкий В. В.* Надпочечники как источник сердечного возбуждения / В. В. Подвысоцкий // *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. — 1896. — Т. 2, вып. 6. — С. 732–736.

9. *Маньковский А. Ф.* Об оживляющем действии вытяжки из надпочечников при обмороках во время хлороформного наркоза. Экспериментальное исследование // *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. — 1897. — Т. 4, вып. 9. — С. 179–202.

10. *Маньковский А. Ф.* Простейшие способы добывания надпочечниковой вытяжки и ее действие на организм животных // *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. — 1898. — Т. 5, вып. 3. — С. 261–281.

11. *Богомолец А. А.* К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их отдельительной деятельностью. — Одесса, 1905; тоже // *Записки Императорского Новороссийского университета*. — 1906. — Т. 102. — Часть ученая, с. 1–26; повторная публикация в книге: А. А. Богомолец. *Избранные труды*. — К., 1956. — Т. 1. — С. 13–27.

12. *Богомолец А. А.* Основные направления моих работ / А. А. Богомолец // *Александр Александрович Богомолец. Воспоминания современников*. — К., 1982. — С. 14–32.

13. *Сиротинин Н. Н.* А. А. Богомолец. — М., 1967. — 71 с.

14. *Богомолец А. А.* К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме. — СПб.: тип. В. Мильштейна, 1909. — IV, 194 с.

15. *Богомолец А. А.* К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме / А. А. Богомолец // *Записки Но-*



вороссийского университета. Медицинский факультет. – Одесса, 1909. – Вып. 1. – IV, 194 с. ; повторные публикации: А. А. Богомолец. Избранные труды. – К., 1956. – Т. 1. – С. 61–163; О. О. Богомолец. Вибрані праці. – К., 1969. – С. 25–145.

16. *Bogomolez A.* Zur Frage über die Veränderungen der Nebennieren bei experimenteller Diphtherie / A. Bogomolez // Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Patho-

logie. – 1905. – Bd. 38. – S. 510–523; повторная публикация на русском языке: Богомолец А. А. К вопросу об изменениях в надпочечниках при экспериментальной дифтерии / А. А. Богомолец // А. А. Богомолец. Избранные труды. – К., 1956. – Т. 1. – С. 27–34.

17. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 4. – Д. 1127. – 41 л. Дело о службе Александра Александровича Богомольца.

18. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 20. – Д. 10. – 29 л. Дело А. А. Богомольца,

державшего испытания на степень доктора медицины.

19. *Богомолец О. О.* Професор Микола Григорович Ушинський. [Некролог] / О. О. Богомолец // Журнал медичного циклу ВУАН. – 1934. – Т. 5, в. 2. – С. 225–226.

20. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 18. – Д. 346. – ЛЛ. 2–3, 17–18.

21. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 18. – Д. 346. – ЛЛ. 78–80 об.

22. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 18. – Д. 345. – ЛЛ. 32, 37.





УДК 616.36+616.611-085.24/25  
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА GA-40 НА ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПОЛИУРИЧЕСКУЮ СТАДИЮ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

Т. Н. Бойчук, Ю. Е. Роговый, В. В. Белоокий, О. В. Злотарь  
В опытах на 40 самцах белых нелинейных крыс массой 0,16-0,18 кг с гепаторенальным синдромом в полиурическую стадию сулемовой нефропатии выявлено защитное профилактическое влияние препарата GA-40, что характеризуется восстановлением активности щелочной фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и третьем функциональном участке печеночной долики, улучшением главного энергетического процесса почек — реабсорбции ионов натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона.

**Ключевые слова:** полиурическая стадия сулемовой нефропатии, гепаторенальный синдром, препарат GA-40, сукцинатдегидрогеназа, реабсорбция ионов натрия.

УДК 661.718.6:616.36  
РАЗРАБОТКА ДОЗОВОГО РЕЖИМА КРИОПОРОШКА АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ МЕТОДОМ ДВУХФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Л. В. Савченкова, В. В. Рокотьянская  
В работе представлены результаты фармакометрических исследований по разработке оптимального дозового режима применения криопорошка аронии черноплодной при токсическом гепатите тетрахлорметанового генеза. Методом математического моделирования с использованием двухфакторного эксперимента установлено, что наиболее оптимальный режим дозирования препарата, применяемого с лечебной целью, заключается в его введении в дозе 276,96 мг/кг на протяжении 7 дней с момента моделирования токсического поражения печени.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, арония черноплодная, двухфакторный эксперимент.

УДК 577.15(088.8)  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ МУКОАДГЕЗИВНЫХ ПЛЕНОК С ИММОБИЛИЗОВАННЫМ ЛИЗОЦИМОМ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЩЕКИ КРЫС

С. С. Декина, А. П. Левицкий, И. И. Романовская, С. А. Демьяненко

Получены мукоадгезивные пленки с лизоцимом на основе желатина с количественным сохранением гидролитической активности после иммобилизации. Показано поступление лизоцима в пораженную область слизистой оболочки щеки крыс, а также противовоспалительное и антимикробное действие иммобилизованного препарата при экспериментальном стоматите.

**Ключевые слова:** лизоцим, иммобилизация, мукоадгезивные пленки, желатин, стоматит.

УДК 615.12/15.007:614.25:658.115:658.3(031)  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ ТИПОВЫХ ИНСТРУКЦИЙ, ПОЛОЖЕНИЙ, СТАНДАРТНЫХ РАБОЧИХ МЕТОДИК В ФАРМАЦИИ. ТИПОВОЙ ПРОЕКТ ДОЛЖНОСТНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПРОВИЗОРА-КОНСУЛЬТАНТА СЕМЕЙНОЙ ФАРМАЦИИ. НООФАРМАЦИЯ

Н. С. Пономаренко, Г. В. Загорий, А. А. Бабский, А. П. Шматенко, Т. Н. Краснянская, В. В. Трохимчук, Р. Л. Притула, Е. Н. Горбань, Ю. М. Григорук, М. В. Билоус, Е. С. Бочерикова, И. В. Клименко, О. М. Безуглая, М. В. Сятыня

Изложены научно-практические обоснования к разработке типовой должностной инструкции провизора-консультанта семейной фармации, утвержденные Проблемной комиссией «Фармация» МЗ и НАМН Украины.

**Ключевые слова:** фармация, ноофармация, должностные инструкции, провизор-консультант семейной, страховой фармации.

УДК 612.35+591.132.5  
УЧАСТИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ ДАЛАРГИНА НА СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ С ЖЕЛЧЬЮ

Л. А. Латышенко, Е. Н. Долгова, Е. Н. Решетник, С. П. Вельский

В остром опыте на крысах показано, что гипохолеретические эффекты даларгина (10 мг/кг, внутривенно) на желчсекреторную функцию печени связаны с функционированием вегетативной нервной системы. Установлено, что реализация влияния даларгина на объем секретированной желчи и ее желчнокислотный состав зависят прежде всего от активности  $\alpha$ -адренорецепторов, а также М- и Н-холинорецепторов.

**Ключевые слова:** желчные кислоты, адренорецепторы, холинорецепторы, даларгин.

УДК 616.831.22:616.28-008.1]-053.31-02:616.98:578.825.12]-055.26

НАРУШЕНИЯ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ И СЛУХА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС-СЕРОПОЗИТИВНЫХ ЖЕНЩИН

В. Н. Запорожан, И. Л. Бабий, М. В. Дубковская

Представлены результаты обследования 94 детей, рожденных от цитомегаловирус-серопозитивных матерей. Доказано, что у детей с высокой вирусной нагрузкой (количество копий ДНК ЦМВ более 5000 в 1 мл мочи) достоверно возрастает риск развития нейросенсорной тугоухости к одному году жизни (ВШ 4,66; 95 % ДИ 1,10–20,90,  $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем раннего неонатального периода. Показано, что у детей с высокой вирусной нагрузкой достоверно отличаются показатели нервно-психического развития при сравнении с показателями детей двух других групп.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, дети, вирусная нагрузка, психомоторное развитие, нейросенсорная тугоухость.

УДК 616.12-007.2:616.24-008.331-089-059  
ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ МОНОКРОТАЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А. Г. Попандопуло, А. М. Салахова

В статье приведены данные относительно уровней основных маркеров эндотелиальной дисфункции — метаболитов оксида азота, эндотелина-1, фактора Виллебранда — на фоне монокроталининдуцированной легочной гипертензии в разные сроки после использования с терапевтической целью мезенхимальных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, монокроталин, эндотелиальная дисфункция, мезенхимальная стволовая клетка.

УДК 616.248-053.2-073  
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБИЛЬНОСТИ БРОНХОВ ПРИ АСТМЕ ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Л. А. Иванова

В условиях пульмоаллергологического отделения областной детской больницы Черновцов обследовано 88 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. У всех пациентов исследовали лабильность бронхов в ответ на дозированный бег и ингаляцию сальбутамола. Показано, что у больных с астмой физического напряжения показатели лабильности бронхов существенно выше за счет как бронходилатации, так и бронхоспазма. Индекс бронходилатации больше 17 % и показатель лабильности бронхов больше 42 % с высокой специфичностью и предсказуемой ценностью позитивного результата подтверждают наличие бронхиальной астмы физического напряжения у ребенка.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, лабильность бронхов.





UDC 661.718.6:616.36

ELABORATION OF DOSE REGIMEN OF A. MELNOCARPA CRYO-POWDER AT ACUTE TOXIC HEPATITIS WITH THE METHOD OF TWO-FACTOR EXPERIMENT

L. V. Savchenkova, V. V. Rokotyanska

The work presents the results of pharmacometrical research on optimal dose regimen of aronia melanocarpa kryo-powder usage at toxic hepatitis of tetrachlormethyl genesis. By mathematical modeling using two-factor experiment it was found that the optimal dosing regime of the drug, used for therapeutic purposes, is its introduction in the dose of 276.96 mg/kg for 7 days after toxic lesion of the liver modeling.

**Key words:** toxic hepatitis, aronia melanocarpa, two-factor experiment.

UDC 616.36+616.61]-085.24/.25

THE EFFECT OF THE GA-40 MEDICATION ON THE COURSE OF HEPATORENAL SYNDROME IN THE POLYURIC STAGE OF SUBLIMATE NEPHROPATHY

T. M. Boychuk, Yu. Ye. Rohovyy, V. V. Bilookyy, O. V. Zlotar

In the experiments on 40 male albino nonlinear rats, weighing 0.16–0.18 kg, with hepatorenal syndrome in the polyuric stage of sublimate nephropathy a protective preventive effect of the GA-40 medication was detected and that is characterized by a restoration of the activity of alkaline phosphatase and succinate dehydrogenase in the cortical substance of the kidney and third functional zone of the hepatic lobule, an improvement of the chief energy-dependent process of the kidney — reabsorption of the sodium ions in the proximal and distal tubules of the nephron.

**Key words:** polyuric stage of sublimate nephropathy, hepatorenal syndrome, GA-40 medication, succinate dehydrogenase, reabsorption of the sodium ions.

UDC 615.12/.15.007:614.25:658.115:658.3(031)

SCIENTIFIC AND PRACTICAL EXPLANATION FOR THE DEVELOPMENT OF TYPICAL INSTRUCTIONS, REGULATIONS, STANDARD WORK TECHNIQUES IN PHARMACY. TYPICAL PROJECT OF JOB INSTRUCTION OF CONSULTANT-PHARMACIST OF FAMILY PHARMACY. NOOPHARMACY

M. S. Ponomarenko, G. V. Zagoriy, A. A. Babsky, O. P. Shmatenko, T. M. Krasnyanska, V. V. Trokhimchuk, R. L. Prytula, O. M. Gorban, Yu. M. Grigoruk, M. V. Bilous, Ye. S. Bocherikova, I. V. Klimenko, O. M. Bezugla, M. V. Syatynya

There are developed scientific and practical justification for development of a typical job instructions of pharmacist-consultant of family pharmacy, approved by the Problem Commission "Pharmacy" of Ministry of Health and National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Key words:** pharmacy, noopharmacy, job instructions, a pharmacist-consultant of family, insurance pharmacy.

UDC 577.15(088.8)

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF MUCOADHESIVE FILMS WITH IMMOBILIZED LYSOZYME ON CHEEK MUCOSA OF RATS

S. S. Dekina, A. P. Levytsky, I. I. Romanovska, S. O. Demyanenko

The mucoadhesive films with lysozyme, based on gelatin with quantitative retaining of hydrolytic activity after immobilization were obtained. The lysozyme entrance in injured region of rat cheek mucous membrane, and also the anti-inflammatory and antimicrobial action of immobilized preparation at experimental stomatitis were shown.

**Key words:** lysozyme, immobilization, mucoadhesive film, gelatin, stomatitis.

UDC 616.831.22:616.28-008.1]-053.31-02:616.98:578.825.12]-055.26

PSYCHOMOTOR DISORDERS AND HEARING LOSS IN CHILDREN BORN BY CYTOMEGALOVIRUS SEROPOSITIVE MOTHERS

V. M. Zaporozhan, I. L. Babiy, M. V. Dubkovska

Results of 94 examined children born by CMV seropositive mothers are represented in the article. In children with high viral load (more than 5,000 copies of viral DNA in 1 ml of urine) risk of sensorineural hearing loss increases to 1st year of life (OR 4.66; 95 % CI 1.10–20.90,  $p < 0.05$ ) according to the rate in early neonatal period. Statistically significant differences of rates of psychomotor development are shown in children with high viral load according to the rates in children with low viral load and without viral load.

**Key words:** cytomegalovirus infection, children, viral load, psychomotor development, sensorineural hearing loss.

UDC 612.35+591.132.5

THE ROLE OF THE ADRENORECEPTORS AND CHOLINORECEPTORS IN DALARGIN'S EFFECT ON THE BILE ACIDS SECRETION IN BILE

L. A. Latyshenko, O. M. Dolgova, Ye. M. Reshetnik, S. P. Velselsky

During acute experiment on rats it was shown that hypocholeretic effects of dalargin (10 mcg/kg, intraportal injection) on liver bile secretion function are connected with functioning of the vegetative nervous system. It was established that dalargin influence on bile secretion and its bile acids composition depends first of all on activity  $\alpha$ -adrenoreceptors, and also M- and H-cholinoreceptors.

**Key words:** bile acids, adrenoreceptors, cholinoreceptors, dalargin.

UDC 616.248-053.2-073

CLINICAL VALUE OF BRONCHIAL LABILITY PARAMETERS IN CASE OF EXERCISE-INDUCED ASTHMA

L. A. Ivanova

88 children of school age suffering from bronchial asthma have been examined in the setting of the pulmonological department of the Regional Children's Clinical Hospital. Bronchial lability in response to dosed running and salbutamol inhalation has been studied in all the patients. It has been demonstrated that the indices of bronchial hypersensitivity are essentially higher both at the expense of bronchodilatation and bronchospasm in patients with bronchial asthma of physical exertion. The index of bronchodilatation more than 17% and the index of bronchial lability more than 42% with high specificity and a predicted value of a positive result confirm the presence of exercise-induced asthma in a child.

**Key words:** bronchial asthma, children, bronchial lability.

UDC 616.12-007.2:616.24-008.331-089-059

LONG-TERM EFFECTS OF CELL THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING MONOCROTALINE PULMONARY HYPERTENSION

A. G. Popandopulo, G. M. Salakhova

The article presents data on the levels of key markers of endothelial dysfunction — metabolites of nitric oxide, endothelin-1, von Willebrand factor — in rats with monocrotaline pulmonary hypertension in different periods after use of mesenchymal stem cells.

**Key words:** pulmonary hypertension, monocrotaline, endothelial dysfunction, mesenchymal stem cells.



УДК 616.31:616.311:613  
СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Л. С. Кравченко, С. А. Бас, Н. Н. Новикова

Проведена оценка состояния местного иммунитета и неспецифической резистентности ротовой полости пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Биохимический анализ и показатели местного иммунитета ротовой полости свидетельствовали о выраженном ограничении адаптивных возможностей как неспецифической резистентности, так и местного иммунитета ротовой полости. Наши результаты подтвердили необходимость проведения иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении болезней слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, неспецифическая резистентность, местный иммунитет, иммуноглобулины, воспаление.

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.23-007.272-092:612.017.1  
ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

К. А. Ситник, О. Н. Ковалева

Целью нашего исследования стало определение состояния воспалительной реакции и взаимосвязи между концентрацией С-реактивного пептида, ФНО- $\alpha$  и IL-6 с изменениями функции внешнего дыхания и индекса массы тела (ИМТ) больных с артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 75 пациентов с АГ. Измерялись антропометрические показатели: рост, масса, ИМТ. Всем больным была проведена компьютерная спирометрия.

Наши результаты свидетельствуют о том, что у больных с АГ наличие избыточной массы тела и ожирения связано с повышением активности провоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, бронхиальная обструкция, С-реактивный пептид, ФНО- $\alpha$ , IL-6.

УДК 616.12-089-053.2(477.74)  
РАЗВИТИЕ ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ В ОДЕССЕ  
Р. И. Лекан, А. А. Лосев, В. А. Гудзь, М. Д. Баязитова, В. И. Босенко, Е. А. Лосева, А. В. Глянецев, Т. Ю. Шувалова, И. А. Пенгрин, В. П. Бузовский

В 2000 г. в Одессе впервые успешно выполнена операция на сердце ребенка с врожденным пороком сердца с использованием искусственного кровообращения. Развитие детской кардиохирургии было подкреплено региональной «Программой развития детской кардиохирургии в Одесской области на 2001–2005 гг.». Стратегия руководства области и национального медицинского университета была направлена на привлечение новых научных медицинских кадров. В развитии кардиохирургии важную роль сыграли Национальный Институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. Амосова АМНУ, Научно-практический центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗУ, ведущие специалисты Европы и США.

**Ключевые слова:** кардиохирургия, врожденные и приобретенные пороки сердца.

УДК 616.12-008:616-08-612.6  
ПРЕДИКТОРЫ ПЯТИЛЕТНЕГО РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

С. А. Тихонова, О. В. Хижняк

У 366 мужчин в возрасте 18–35 лет был проведен поиск предикторов пятилетнего риска развития артериальной гипертензии (АГ). У 77 мужчин с исходным нормальным и высоким нормальным артериальным давлением (АД) в течение периода наблюдения (в среднем 4,6 года) развилась АГ. Методом пропорционального регрессионного анализа выявлено 6 предикторов, ассоциированных с пятилетним риском развития АГ: индекс массы тела  $\geq 25,5$  кг/м<sup>2</sup>, чрезмерное употребление поваренной соли, относительная величина повышения диастолического АД при велоэргометрии, индекс периода гипертензии ночного среднего АД, величина утреннего повышения АД при суточном мониторинге.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, наследственность, молодой возраст, прогноз.

УДК 617.735-007.281-07+577.11  
УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ВО ВНУТРИГЛАЗНЫХ ЖИДКОСТЯХ У БОЛЬНЫХ С РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ

И. П. Метелицына, Г. В. Левицкая, Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф

Был определен уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в субретинальной жидкости (СЖ), витреальном содержимом (ВС) и стекловидном теле (СТ) при разной клинической картине регматогенной отслойки сетчатки (РОС). Показано, что их концентрация в СТ повышается по мере увеличения протяженности отслойки. При бугристой отслойке — концентрация цитокинов в СТ достоверно выше, чем при плоской и высокой. При клапанном разрыве сетчатки уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 в ВС и СТ, ИЛ-6 — в СТ выше, чем при дырчатом разрыве или отрыве сетчатки.

**Ключевые слова:** регматогенная отслойка сетчатки, клиническая картина заболевания, цитокины, внутриглазные жидкости.

УДК 616.34-002.1-053.2/6-08  
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ РОТАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Хамо Ибрагим

Дюфалак, включенный в комплексную терапию ротавирусной инфекции у детей, способствует сокращению длительности симптомов интоксикации и диспептического синдрома. Он также способствует снижению частоты объединенного характера копрологического синдрома, что, вероятнее всего, связано с пребиотическим действием, которое выражается в восстановлении окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды кишечника и позитивном изменении толстокишечного микробиоценоза.

На фоне приема Дюфалака в пребиотической дозе не было отмечено усиления поноса и метеоризма. Отмечалось более быстрое купирование данных симптомов.

**Ключевые слова:** гастроэнтерит, ротавирусная инфекция у детей, Дюфалак.

УДК 616.988:578.823.91-084:614.47  
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРОТАВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ

С. А. Соловьев, Е. П. Трохименко, И. В. Дзюблик

С появлением новых вакцин для специфической профилактики ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, которые могут быть введены в календарь прививок, разработка соответствующих методов исследования эффективности вакцинации становится все более жизненно важной. В работе впервые была спрогнозирована эффективность вакцины на основе штамма ротавирусов RIX4114 при условии ее использования на определенной территории. В результате была оценена ее полная генотип-специфическая эффективность для Киева и Одесской области.

**Ключевые слова:** ротавирусы, противоротавирусная вакцина, генотипы, эффективность, специфическая профилактика.

УДК 616.314-77-056.43+615.03  
ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛНОГО СЪЕМНОГО АРМИРОВАННОГО ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ

Л. Д. Чулак, В. Г. Шутурминский, В. А. Розуменко

В работе приводится оригинальное решение устранения полного отсутствия зубов при непереносимости акриловых протезов. Разработан армированный полный съемный протез из полипропилена. Проведенные гигиенические исследования позволили доказать преимущества предложенного метода в сравнении с наиболее распространенными аналогами.

**Ключевые слова:** полный съемный протез, полипропилен, непереносимость акриловых пластмасс.



UDC 616.12-008.331.1-056.52:616.23-007.272-092:612.017.1  
INFLAMMATION BIOMARKERS INTERRELATION WITH EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION OBSTRUCTIVE CHANGES IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH INCREASED BODY MASS

K. O. Sytnik, O. M. Kovalyova

The aim of our study was to determine the state of the inflammatory response and the relationship between the concentration of C-reactive peptide, TNF- $\alpha$  and IL-6 with changes in lung function and BMI in patients with hypertension. 75 patients with hypertension were examined. Anthropometric indexes were taken: height, weight, BMI. Computer spirometry was done in all patients with estimation of spirometric parameters. C-reactive peptide, TNF- $\alpha$  and IL-6 in blood were estimated by enzyme immunoassay analysis.

Our results suggest that obesity in hypertensive patients is associated with the increased activity of pro-inflammatory cytokines.

**Key words:** hypertension, obesity, bronchial obstruction, C-reactive peptide, TNF- $\alpha$ , IL-6.

UDC 616.31:616.311:613  
STATE OF LOCAL IMMUNITY AND NONSPECIFIC RESISTANCE OF THE ORAL CAVITY AMONG PATIENTS WITH DISEASES OF MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY

L. S. Kravchenko, S. O. Bas, N. M. Novikova

The estimation of the state of local immunity and nonspecific resistance of the oral cavity of patients with diseases of mucous membrane of oral cavity was carried out. Biochemical analysis and indices of local immunity of oral liquid testified to pronounced limitation both adaptive possibilities and nonspecific resistance and local oral cavity immunity. Our results confirmed the need in immunomodulatory therapy in a complex treatment of oral mucosa diseases.

**Key words:** oral liquid, non-specific resistance, local immunity, immunoglobulins, inflammation.

UDC 616.12-008:616-08-612.6  
PREDICTORS OF 5-YEAR RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN YOUNG MEN WITH HEREDITARY PREDISPOSITION TO ARTERIAL HYPERTENSION

S. A. Tykhonova, O. V. Khyzhnyak

The search for predictors of 5-year risk of arterial hypertension (AH) development was carried out in 366 adult men between the ages of 18 and 35. AH developed in 77 men with systolic blood pressure (BP) during a period of observation (on average 4.6 years). After multivariable adjustment, the factors that were significantly associated with the onset of hypertension were body-mass index  $\geq 25.5$  kg/m<sup>2</sup>, salt overtaking, increasing of diastolic BP in veloergometry, increasing hypertensive load due to elevation of night mean BP, and morning systolic BP elevation.

**Key words:** arterial hypertension, heredity, young age, prognosis.

UDC 616.12-089-053.2(477.74)  
THE DEVELOPMENT OF CHILDREN'S CARDIAC SURGERY IN ODESSA

R. Y. Lekan, O. O. Losev, V. A. Gudz, M. D. Bayazytova, V. I. Bosenko, K. O. Loseva, O. V. Glyantsev, T. Yu. Shuvalova, I. O. Pengrina, V. P. Buzovsky

First successful performed heart surgery in a child with a congenital heart defect using cardiopulmonary bypass was performed in Odessa in 2000. The development of children's cardiac surgery has been reinforced by regional "Programme of development of children's cardiac surgery in Odessa, 2001–2005". Leadership strategy was aimed at enlisting a scientific medical staff. In the development of cardiac surgery the important role was played by the National Institute of Cardiovascular Surgery named after Amosov of NAMSU, Scientific and Practical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the MHU, leading specialists in Europe and the U.S.

**Key words:** cardiac surgery, congenital and acquired heart disease.

UDC 616.34-002.1-053.2/6-08  
NEW POSSIBILITIES OF TREATMENT OF GASTROENTERITES OF ROTAVIRAL ETIOLOGY IN CHILDREN

Khamo Ibragim

Introduction of Dufalac into a rotavirus infection complex therapy for children helps to decrease the time of intoxication symptoms and dyspeptic syndrome. It also helps to decrease the frequency of associated character of scatological syndrome, that is most probably connected with prebiotic action, expressed by restoration of oxidation-reduction potential of intrainestinal environment and positive changes in colic microbiocenosis.

Under Dufalac therapy in prebiotic doze no increase of diarrhoea or meteorism were noticed. More fast relieve of above mentioned symptoms was reported.

**Key words:** gastroenteritis, rotavirus infection in children, Dufalac.

UDC 617.735-007.281-07+577.11  
LEVEL OF CYTOKINES IN INTRAOCULAR FLUIDS IN PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT

I. P. Metelitsyna, G. V. Levitska, Ghaffari Sahbi Ben Mohamed Moncef

It was determined by the level of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 and IL-10 in the subretinal fluid (SF), vitreal contents and vitreous body (VB) at different clinical picture of the rhegmatogenous retinal detachment (RRD). It is shown that their concentration in the vitreous body increases with the length of the detachment. With uneven detachment — the concentration of cytokines in the vitreous body was significantly higher than in the flat and high one. When valvular rupture of retinal levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 in the vitreal contents and vitreous body, IL-6 — in the vitreous body is higher than when perforated break or pull the retina.

**Key words:** rhegmatogenous retinal detachment, clinical disease, cytokines, intraocular fluid.

UDC 616.314-77-056.43+615.03  
ESTIMATION OF THE HYGIENE LEVEL OF THE COMPLETE REMOVABLE DENTURE WITH THE INTOLERANCE OF THE ACRYLIC PLASTIC

L. D. Chulak, V. G. Shuturminskiy, V. A. Rozumenko

There is the original solution of problem of the complete prosthesis of patients with the intolerance of acrylic prostheses. The reinforced complete polypropylene denture is developed. The carried out hygienic tests made it possible to prove the advantages of the proposed method in comparison with the most common analogs.

**Key words:** complete dentures, polypropylene, the intolerance of acrylic plastics.

UDC 616.988:578.823.91-084:614.47  
THE FIRST EXPERIENCE OF PROJECTING OF GENOTYPE-SPECIFIC EFFICIENCY OF ROTAVIRUS VACCINE

S. O. Solovyov, O. P. Trokhymenko, I. V. Dzyublyk

With the appearance of new vaccines for specific prevention of rotavirus infection in infants that may be introduced into the immunization schedule, the development of appropriate methods for studying the effectiveness of vaccination is becoming more and more vital. The paper was originally forecasted genotype-specific efficiency of rotavirus vaccine based on strain of rotavirus RIX4114 when it is being used in a certain area. As a result, its overall estimated genotype-specific efficacy for the Kyiv city and Odessa region.

**Key words:** rotaviruses, rotavirus vaccine, genotypes, efficiency, specific prevention.





УДК 616-056.3  
МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИЕ И ФЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ МАССОВЫХ ОБОСТРЕНИЙ ПОЛЛЕНОВОЙ  
АЛЛЕРГИИ

А. Б. Приходько, Т. И. Емец, М. В. Стеблюк

В обзоре приведены современные взгляды на роль метеорологических условий в формировании массовых обострений аллергических заболеваний. Анализируются причины ухудшения аэроаллергенной ситуации, которые связаны с изменением климата, сроков и интенсивности цветения аллергенных растений, переноса пыльцы из других регионов. Показана перспективность аэриобиологического направления изучения проблемы с целью определения динамических аспектов палинации анемофильных аллергенных растений для предупреждения обострений полленовой аллергии.

**Ключевые слова:** полленовая аллергия, метеорологические, фенологические аспекты, массовые обострения.

UDC 616-056.3  
METEOROLOGICAL AND PHENOLOGICAL ASPECTS OF  
FORMING OF MASS INTENSIFYING OF POLLEN ALLERGY

O. B. Prikhodko, T. I. Yemets, M. V. Steblyuk

The survey reflects modern views on the role of meteorological conditions in forming mass intensifying of allergic diseases. Aeroallergen situation which are connected with the change of the climate, term and intensifying of flowering of allergen plant and transfer of pollen from other regions are analyzed in the survey as well. In order to determine the dynamic aspects of palynation anemophilic allergic plants for warning of intensifying of pollen allergy the survey deals with the perspective in studying of the aerobiological direction.

**Key words:** pollen, meteorologic, phenologic aspects, mass exacerbations.

## 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, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, 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; оригінальні 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 загального 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», «Ювілей».

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 відкриту публікацію.



Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і слово-

сполучень — 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 квітанції 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 (Rich 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**