

ISSN 1996-353X



[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО- МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ

науково-практичне видання

**UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL**  
theoretical and practical edition

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)

№ 2 (88)  
2015



GENERAL **IMPACT** FACTOR





№ 2 (88)  
2015

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Засновник – Національний  
медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
МОЗ України

Періодичність виходу  
4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку  
фахових видань  
з медичних наук  
(постанова Президії  
ВАК України

№1-05/8 від 22.12.2010 р.)  
Реєстраційне свідоцтво  
КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано  
Вченою Радою  
НМУ імені О.О. Богомольця  
(протокол № 9  
від 11 червня 2015 р.)

Усі права стосовно  
опублікованих статей  
залишено за редакцією.  
Відповідальність за добір  
та викладення фактів  
у статтях несуть автори,  
а за зміст рекламних  
матеріалів – рекламодавці.  
Передрук можливий за згоди  
редакції та з посиланням  
на джерело.

До друку приймаються  
наукові матеріали,  
які відповідають вимогам  
до публікації в даному  
виданні.

Видавець  
ТОВ "Видавництво "КІМ"  
Свідоцтво ДК № 2888  
від 03.07.2007 р.

Підписано до друку  
12.06.2015 р.  
Формат 60x84/8  
Друк офсетний.  
Папір офсетний  
Тираж 500. Зам. № 004-15.

Адреса  
для кореспонденції:  
Редакція Українського  
науково-медичного  
молодіжного журналу,  
науковий відділ,  
бул. Т. Шевченка, 13,  
м. Київ, 01601

www.mmj.com.ua  
Телефон: (044) 466-53-68  
E-mail: 4665368@i.ua  
ukr.smyj@gmail.com

© Національний медичний  
університет  
імені О.О. Богомольця, 2015  
www.nmu.ua

Видається за наукової підтримки Національної академії наук України  
та Національної академії медичних наук України

Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory

Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,  
Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals  
Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC

Імпакт-фактор: 3.0544

Головний редактор: Ковальчук О.І.

Заступники головного редактора: Мороз В.В., Приступюк Л.О.

Відповідальні секретарі: Антоненко О.В., Радиш Г.В.

#### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Амосова К.М. (голова ред. ради), Антоненко М.Ю., Бардов В.Г., Боднар П.М.,  
Бур'янов О.А., Булах І.Є., Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Венціківський Б.М.,  
Волосовець О.П., Голубовська О.А., Гринь В.К., Грузєва Т.С., Дронов О.І.,  
Дубров С.А., Запорозжан В.М., Захараши М.П., єпископ Іларій (Шишковський Є.С.),  
Гоффе О.Ю., Книшов Г.В., Колеснікова І.П., Крамарьов С.О., Кремень В.Г.,  
Кундієв Ю.І., Лазоришинець В.В., Лизогуб В.Г., Майданник В.Г.,  
Максименко С.Д., Маланчук В.О., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А.,  
Мішалов В.Г., Мойбенко О.О., Мороз В.М., Музиченко П.Ф., Науменко О.М.,  
Неспрядько В.П., Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., митрополит  
Олександр (Драбинко О.М.), Омельчук С.Т., Петренко В.І., Пиріг Л.А.,  
Розенфельд Л.Г., Романенко О.В., Сердюк А.М., Скрипник Р.Л., Соколова Л.І.,  
Степаненко В.І., Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович М.В., Хоменко Л.О.,  
Цехмістер Я.В. (заступник голови), Цимбалюк В.І., Чазов Є.І. (РФ),  
Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С., Черкасов В.Г., Чешук В.Є.,  
Широбоков В.П., Яворовський О.П., Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko  
Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A. (США), Kowalski Janusz (Польща),  
Lotti Torello (Італія), Pace Joseph L. (Мальта), Tsankov Nikola (Болгарія).

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Антонюк О.Я., Бичкова Н.Г., Болжук Б.С., Борисенко А.А., Болтянський В.В.,  
Вельчинська О.В., Вітовська О.П., Волков К.С., Володій М.О., Волох Д.С., Гапонова К.В.,  
Гунас І.В., Давтян Л.Л., Ішук В.О., Карвацький І.М., Короленко В.В., Кузьміна Д.Р.,  
Курбанов А.К., Курченко А.І., Ліходієвський В.В., Лисенко О.Ю., Маліков О.В.,  
Малунова Г.Д., Мелкумян Г.А., Мельник В.С., Мойсенко В.О., Мурланова К.С.,  
Медведєв В.В., Наумова Л.О., Парій В.Д., Петросян А.А., Покотило О.А., Полова Ж.М.,  
Попович В.П., Ребькіна О.А., Рибачук А.В., Рижкова Т.А., Савчук О.М., Сарафенюк Л.А.,  
Саханда І.В., Свінцицький А.С., Сокуренько Л.М., Степаненко Р.Л., Стеченко Л.О.,  
Сятиня М.Л., Тарасюк Т.В., Тімохіна Т.О., Ткаченко М.М., Устінов С.І., Фіщенко Я.В.,  
Цуркан О.О., Шандюк В.Ю., Ярмолюк Є.С.

Ministry of Health of Ukraine  
Bogomolets National Medical University



№ 2 (88)  
2015



THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

**Published by scientific support of the National Academy of Sciences  
of Ukraine and National Academy of Medical Sciences of Ukraine**

**Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory**

**Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index  
Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index,  
ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

**Impact Factor: 3.0544**

**Chief Editor: Kovalchuk O.I.**

**Deputy Editors: Moroz V.V., Prystupiyuk L.O.,**

**Executive Secretaries: Antonenko O.V., Radysh G.V.**

#### EDITORIAL COUNCIL:

*Amosova K.M. (head of the editorial council), Antonenko M.Yu., Bardov V.H.,  
Bodnar P.M., Burianov O.A., Bulakh I.Ye., Butenko G.M., Chalyi O.V.,  
Chazov Ye.I. (RF), Chekman I.S., Cherkasov V.G., Cheshuk V.Ye., Dronov O.I.,  
Dubrov S.O., Fomin P.D., Golubovska O.A., Gruzeva T.S., Gryn V.K.,  
Khaitovych M.V., Bishop Ilarij (Shyshkovskiy E.S.), Ioffe O.Yu., Joanna  
Chorostowska-Wynimko (Poland), Joseph L. Pace (Malta), Khomenko L.O.,  
Knyshov G.V., Kolesnikova I.P., Kowalski Janusz (Poland), Kramarov S.O.,  
Kremen V.H., Kundüev Yu.I., Lazoryshynets V.V., Lotti Torello (Italy),  
Lyzohub V.H., Maidannyk V.H., Maksymenko S.D., Malanchuk V.O.,  
Mikhnov V.A., Mishalov V.H., Moibenko O.O., Moroz V.M., Muzychenko P.F.,  
Mykhailychenko B.V., Naumenko O.M., Nespriadko V.P., Netiazhenko V.Z.,  
Nizhenkovska I.V., Metropolitan Alexander (Drabynko O.N.), Omelchuk S.T.,  
Petrenko V.I., Pyrig L.A., Robert A. Freitas Jr. (USA), Romanenko O.V.,  
Rozenfeld L.G., Serdiuk A.M., Shyrobokov V.P., Skrypnyk R.L., Sokolova L.I.,  
Stepanenko V.I., Tchaikovskiy Yu.B., Tiazhka O.V., Tsankov Nikolai (Bulgaria),  
Tsekhmister Ya.V. (deputy head of the editorial council), Tsymbaliuk V.I.,  
Vasylieva I.V., Ventskiivskiy B.M., Volosovets O.P., Yaremenko O.B.,  
Yavorovskiy O.P., Zakharash M.P., Zaporozhan V.M.*

#### EDITORIAL BOARD:

*Antonyuk O.Ya., Bozhuk B.S., Borisenko A.A., Boltianskiy V.V., Bychkova N.G., Davtian L.L.,  
Fishchenko Ya.V., Gaponova K.V., Gunas I.V., Ishchuk V.O., Karvatskiy I.M.,  
Korolenko V.V., Kuzmina D.R., Kurbanov A.K., Kurchenko A.I., Likhodievskiy V.V.,  
Lysenko O.Yu., Malikov O.V., Malunova H.D., Melkumian H.A., Melnik V.S.,  
Moiseienko V.O., Murlanova K.S., Miedvediev V.V., Naumova L.O., Parij V.D., Petrosian A.A.,  
Pokotylo O.A., Polova J.M., Popovych V.P., Redkina O.A., Rybachuk A.V., Ryzhkova T.A.,  
Savchuk O.N., Sakhanda I.V., Sarafenyuk L.A., Shandiuk V.Yu., Sokurenko L.M.,  
Stechenko L.O., Stepanenko R.L., Svintsitskiy A.S., Siatynia M.L., Tarasiuk T.V.,  
Timokhina T.O., Tkachenko M.M., Tsyrcan O.O., Ustinov S.I., Velchynska O.V., Vitovska O.P.,  
Volkov K.S., Volodii M.O., Volosovets A.O., Volokh D.S., Yarmoliuk Ye.S.*

Founder – Bogomolets  
National Medical University  
Ministry of Health  
of Ukraine

Publication frequency –  
4 times a year.

The Journal is included in  
the list of professional  
publications in Medical  
Sciences (Resolution of the  
HAC Presidium of Ukraine  
№1-05/8 from 22.12.2010)  
Registration Certificate  
KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the  
Academic Council of the  
Bogomolets National Medical  
University, Kyiv  
(protocol № 9  
of June 11, 2015)

All rights concerning published  
articles are reserved to the  
editorial board.

Responsibility for selection  
and presentation of the facts  
in the articles is held by  
authors, and of the content  
of advertising material –  
by advertisers.

Reprint is possible with  
consent of the  
editorial board and reference.  
Research materials accepted  
for publishing must meet the  
publication requirements  
of this edition.

#### Publisher

"KIM" Publishing house" Ltd.  
Certificate ДК № 2888  
from 03.07.2007

Signed in print on 12.06.2015  
Format 60x84/8 Offset print.  
Offset paper.  
Circulation: 500.  
Order № 004-15.

Correspondence address:  
Editorial board of the  
Ukrainian Scientific Medical  
Youth Journal  
Research Department,  
13, T. Shevchenka blvd.  
Kyiv, 01601

www.mmj.com.ua  
Tel.: (044) 466-53-68  
E-mail: 4665368@i.ua  
ukr.smyj@gmail.com

© Bogomolets National  
Medical University, 2015  
www.nmu.ua

# CONTENTS / ЗМІСТ

Стор. / Page

<b>ЛЕКЦІЇ</b>	<b>LECTURES</b>
<p><i>Хайтович М.В.</i>                      ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА:                      СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ</p>	<p><i>M. Khaitovich</i>                      PERSONALIZED MEDICINE: CURRENT SITUATION                      AND PERSPECTIVES</p> <p style="text-align: center;">6</p>
<b>ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА</b>	<b>THEORETICAL MEDICINE</b>
<p><i>Маліков О.В.</i>                      СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ                      НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ                      ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ                      ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ ЛАКТОПРОТЕЇНУ                      З СОРБИТОЛОМ</p>	<p><i>A. Malikov</i>                      STRUCTURAL CHANGES OF RAT MEDULLA                      OF KIDNEY AT EXPERIMENTAL                      BURN TRAUMA OF SKIN AND AS                      THE INFUSION OF LACTOPROTEINUM                      WITH SORBYTOL</p> <p style="text-align: center;">12</p>
<p><i>Понятовський В.А., Бобир В.В., Насстенко В.Б.</i>                      МОДЕЛЮВАННЯ ЕНТЕРОВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ                      У МИШЕЙ З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА</p>	<p><i>V. Ponyatovsky, V.V. Bobyr, V.B. Nastenko</i>                      ENTEROVIRUSES DISEASES MODELING                      IN LABORATORY MICE WITH DYSBIOSIS</p> <p style="text-align: center;">19</p>
<b>КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА</b>	<b>CLINICAL MEDICINE</b>
<p><i>Горобець А.О.</i>                      ГЛЮТЕН-ЧУТЛИВА ЕНТЕРОПАТІЯ:                      СТАН ПРОБЛЕМИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ</p>	<p><i>A. Horobets</i>                      GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY IN CHILDREN:                      STATE OF THE PROBLEM ON MODERN STAGE</p> <p style="text-align: center;">23</p>
<p><i>Дєєва Ю.В.</i>                      УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНОГО ВУХА У ХВОРИХ                      НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ</p>	<p><i>Y. Deyeva</i>                      INNER EAR INJURY IN PATIENT WITH DIABETES                      MELLITUS</p> <p style="text-align: center;">27</p>
<p><i>Діхтярук О.В.</i>                      ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ: ЄВРОПЕЙСЬКИЙ                      ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ</p>	<p><i>O. Dikhtyaruk</i>                      ACUTE RHINOSINUSITIS: EUROPEAN STANDART                      FOR EXAMINATION AND TREATMENT</p> <p style="text-align: center;">31</p>
<p><i>Ковбаснюк Ю.В.</i>                      ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ НЕПРЯМОГО                      АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИНУ У ХВОРИХ                      ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: ВПЛИВ                      ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК</p>	<p><i>Y. Kovbasniuk</i>                      FEATURES OF INDIRECT ANTICOAGULANT                      WARFARIN PRESCRIPTION FOR PATIENTS WITH                      ATRIAL FIBRILLATION: THE IMPACT OF                      DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS</p> <p style="text-align: center;">37</p>
<p><i>Мельник В.С.</i>                      ЦИРКАДНІСТЬ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ                      НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ</p>	<p><i>V. Melnyk</i>                      CIRCADIAN FIBRINOLYSIS SYSTEM IN THE FIRST                      HOURS OF ISCHEMIC STROKE</p> <p style="text-align: center;">40</p>
<p><i>Нєтяженко Н.В., Антонюк Ю.В.,                      Олейнікова Ю.О., Герула О.М.</i>                      ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТАТІ З БЕЗПОСЕРЕДНІМИ                      РЕЗУЛЬТАТАМИ ПЕРКУТАННОГО КОРОНАРНОГО                      ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА                      З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST</p>	<p><i>N. Netyazhenko, Y. Antoniuk, Y. Oleynikova, O. Herula</i>                      THE RELATIONSHIP OF GENDER WITH                      IMMEDIATE RESULTS OF PERCUTANEOUS                      CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS                      WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH                      ST-SEGMENT ELEVATION</p> <p style="text-align: center;">44</p>
<p><i>Приступіук М.О.</i>                      АПЛІКАЦІЙНА СОРБЦІЙНА ТЕРАПІЯ                      ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ВИРАЗОК У ХВОРИХ                      ІЗ НЕВРОІШЕМІЧНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ                      ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ</p>	<p><i>M. Prystupiuk</i>                      THE SORBENTS APPLICATION                      FOR TREATMENT                      OF NEUROISCHEMIC                      DIABETIC FOOT ULCER</p> <p style="text-align: center;">49</p>
<p><i>Поладич І.В.</i>                      ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ                      ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК                      З БАГАТОПЛІДДЯМ</p>	<p><i>I. Poladich</i>                      COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF                      PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH                      MULTIPLE PREGNANCY</p> <p style="text-align: center;">54</p>

## CONTENTS / ЗМІСТ

<p><i>Павленко Д.О.</i> КОМПЛІАНС ПАЦІЄНТА ЯК ФАКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБИГУ ДЕРЕВОПОДІБНОГО ГЕРПЕТИЧНОГО КЕРАТИТУ</p>	<p><i>D. Pavlenko</i> PATIENT COMPLIANCE AS AN EFFECTIVENESS FACTOR OF COMPLICATED DENDRITIC HERPETIC KERATITIS TREATMENT</p>
58	
<p><i>Тарасенко Т.Є., Гринюк О.І.</i> ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З МІСЦЕВОПОШИРЕНИМ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ</p>	<p><i>T. Tarasenko, O. Grynyuk</i> THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OVARIAN CANCER</p>
63	
<p><i>Черкасов Е.В.</i> КЛІТИННА СМЕРТЬ ТА КЛІТИННИЙ ЦИКЛ В ТИМУСІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЇЇ ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ ІНФУЗІЇ КОМБІНОВАНИХ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ</p>	<p><i>E. Cherkasov</i> CELL DEATH AND CELL CYCLE IN THYMUS DURING EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN RAT UNDER THE CONDITION OF ITS TREATMENT BY THE INFUSION OF COMBINED HYPEROSMOLAR SOLUTIONS</p>
68	
<b>СТОМАТОЛОГІЯ</b>	<b>STOMATOLOGY</b>
<p><i>Тимохіна Т.А., Саназ Акбари, Коленко Ю.Г.</i> КЛІНІКО-МИКРОБІОЛОГІЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</p>	<p><i>T. Timokhina, Sunus Akbari, Y. Kolenko</i> CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF THE CONDITION OF PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE</p>
76	
<p><i>Столяр В.Г., Борисенко А.В., Левицкий А.П.</i> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ПАРОДОНТА</p>	<p><i>V. Stolyar, A. Borysenko, A. Levitsky</i> EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF POLYVALENT ORAL GEL USAGE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PERIODONTAL INFLAMMATION</p>
80	
<b>ФАРМАКОЛОГІЯ</b>	<b>PHARMACOLOGY</b>
<p><i>Чекман І.С.</i> ХВИЛЬОВІ, КОРПУСКУЛЯРНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОМАТЕРІАЛІВ</p>	<p><i>I. Chekman</i> WAVE, CORPUSCULE AND PHARMACOLOGICAL PROPERTY OF NANOMATERIALS</p>
85	
<p><i>Дронова М. Л., Суворова З. С., Цыкоза А. В., Врынчану Н. О.</i> ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ПОХІДНОГО АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ</p>	<p><i>M. Dronova, Z. Suvorova, A. Tsykoza, N. Vrynchanu</i> DEVELOPMENT OF RESISTANCE TO A DERIVATIVE OF THE ARYLALIPHATIC AMINOALCOHOLS</p>
92	
<p><i>Сташкевич М.А.</i> АНТИОКСИДОВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОВЕРХНЕВОГО КОМПЛЕКСУ ПОЛІ(3-АМІНОПРОПІЛ)СИЛОКСАНУ З ІОНАМИ МІДІ (II)</p>	<p><i>M. Stashkevych</i> ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF SURFACE COMPLEX OF POLY(3-AMINOPROPYL)-SYLOXAN WITH COPPER (II) IONS</p>
96	
<b>ПСИХОЛОГІЯ</b>	<b>PSYCHOLOGY</b>
<p><i>Культенко В.П.</i> НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ ТРИВОЖНО-ФОБІЧНОГО РОЗЛАДУ НА ОСОБИСТІТЬ, ЯКА ПЕРЕНЕСЛА ПЕРВИННИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ НАПАД ТА ПСИХОКОРЕКЦІЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ТА УСКЛАДНЕННЯ СОМАТОФОРНИХ РОЗЛАДІВ</p>	<p><i>V. Kultenko</i> NEGATIVE INFLUENCE OF ANXIETY-PHOBIC DISORDERS ON THE PERSON WHO SUFFERED INITIAL CARDIAC ATTACK AND PSYCHO CORRECTION TO PREVENT THE DEVELOPMENT AND COMPLICATION OF SOMATOFORM DISORDERS</p>
100	
<p><i>Мойсік Г.М., Трачук Л.Є., Голоцван О.А.</i> ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРАКТЕРУ В ЖІНОК ІЗ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЇХ ПСИХОКОРЕКЦІЙНИЙ СУПРОВІД</p>	<p><i>G. Moysik, L. Trachuk, O. Golotsvan</i> CHARACTER FEATURES FOR WOMEN WITH UROLITHIASIS ILLNES AND THEIR PSYCHOCORRECTIC SUPPORT</p>
105	

## CONTENTS / ЗМІСТ

---

<i>Шапочка Є.А., Фітькало О.С.</i> АЛКОГОЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ: РЕМІСІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ЗАХОДИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 110	<i>E. Shapochka, O. Fitkalo</i> ALCOHOL DEPENDENCY: ABSTINENCE AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION FACTORS
<i>Токарчук І. М.</i> РОЛЬ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ МЕДИКІВ В ЇХ ФАХОВОМУ СТАНОВЛЕННІ 114	<i>I. Tokarchuk</i> STUDENTS' SCIENTIFIC SOCIETY IN CAREER-GUIDANCE MOTIVATION FOR MEDICAL STUDENTS
<b>ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ</b>	<b>HISTORY OF MEDICINE</b>
<i>Ковальчук А.В., Черкасова Л.А., Янчишин А.Я.</i> ВИДАТНИЙ УКРАЇНСЬКИЙ ВЧЕНИЙ ВОЛОДИМИР БЕЦ ТА ЙОГО ВНЕСОК У РОЗВИТОК НЕЙРОАНАТОМІЇ 118	<i>A. Kovalchuk, L. Cherkasova, A. Yanchyshyn</i> PROMINENT UKRAINIAN SCIENTIST VOLODYMYR BETZ AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF NEUROANATOMY
<b>УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ</b>	<b>PUBLICATION REQUIREMENTS</b>

---

## ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ



Хайтович Микола Валентинович,  
nauka\_nmu@ukr.net

Хайтович М.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Персоналізована медицина – це модель організації медичної допомоги, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів із урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта. Персоналізована медицина нова галузь сучасної медицини, при якій розробляються і застосовуються методи лікування, «скроєні» спеціально під конкретного пацієнта. Напрями застосування положень персоналізованої медицини в сучасних умовах: перехід від традиційної клінічної до персоналізованої діагностики захворювання з урахуванням індивідуальних показників пацієнта, в т.ч. використання біомаркерів різної молекулярної природи, з подальшим збереженням біоматеріалу протягом всього його життя; передбачення на основі геномних даних ймовірності виникнення того чи іншого захворювання з розробкою профілактичної індивідуальної схеми; ідентифікація потенційних фармакотерапевтичних мішеней для селективного впливу вже на ініціальній стадії патологічного процесу; допомогою біомаркерів. Посилення ролі клінічної фармакології та створення генетично обґрунтованих алгоритмів персоналізованої медицини підвищить ефективність і безпеку фармакотерапії. Нові технології дають можливість уточнити причини несприятливих побічних реакцій на генетичному рівні, запобігти їх, знизити витрати на лікування та суттєво підвищити його безпеку і тому імплементація цих підходів в довгостроковій перспективі сприятиме значній економії коштів.

**Ключові слова:** персоналізована медицина, лікарські засоби, несприятливі побічні реакції, ідея персоналізації.

Персоналізована медицина (ПМ) – це модель організації медичної допомоги, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів із урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта [1].

В наш час персоналізовані підходи в діагностиці та лікуванні різних захворювань набули особливого значення. Потреба у переході на нову медичну парадигму обумовлена тим, що традиційні, створювані для лікування конкретного захворювання, лікарські засоби (ЛЗ), часто виявляються неефективними, при цьому відмічається висока частота виникнення побічних ефектів [2]. Стандартна доза ЛЗ у частини хворих асоціюється із високою їх концентрацією і розвитком побічних ефектів, у частини – з низькою концентрацією і неефективним лікуванням. Фармакотерапевтичні схеми, розроблені на основі доказової медицини виявляються безуспішними у 30-60% пацієнтів із мігренню, у 10-75% – з артеріальною гіпертензією, у 20-

70% – із виразковою хворобою, у 40-75% – із бронхіальною астмою, у 5-75% – із цукровим діабетом, у 70-100% – із онкологічною патологією, у 20-40% – із депресією і у 25-75% – із шизофренією [3].

Несприятливі побічні реакції (НПР) на ЛЗ стоїть на 5-му місці серед причин смертності [4]. У 30% випадків НПР призводять до тривалої і стійкої непрацездатності або смерті, щорічно через НПР помирають 26 тисяч дітей. Лише у США щорічно більше 2 млн. НПР призводять до госпіталізації, серед госпіталізованих пацієнтів через НПР спостерігається понад 100 тисяч летальних випадків на рік. У Великій Британії НПР на прийом ЛЗ спричиняють 7% госпіталізацій і в середньому зустрічаються у 15% (11-22%) госпіталізованих пацієнтів. Вартість лікування НПР становить 78-117 мільярдів доларів на рік, що перевищує щорічну вартість всіх витрат на лікування [4].

Ідея персоналізації (від лат. Persona – особистість), тобто розуміння необхідності індивідуального підходу до

кожного пацієнта, існувала з самого початку розвитку медицини. Так, Гіппократу (460-377 рр. до н. е.) належить вислів, що «лікар повинен лікувати не хворобу, а хворого, беручи до уваги індивідуальні особливості організму і навколишнє середовище». Через 20 століть видатний філософ середньовіччя Вольтер (1694-1778) писав «лікарі – це люди, які виписують ліки, про які мало що знають, від хвороб, про які вони знають ще менше, для людей, яких вони не знають взагалі». Фрейд (1856-1939) у 1885 році виявив, що у різних пацієнтів відмічаються різні фармакологічні реакції на кокаїн. Англійський лікар Геррод (1857–1936), досліджуючи вроджені порушення метаболізму при алкаптонурії, альбінізмі і цистинурії, у 1902 встановив основний принцип дії гена: генетичні фактори детермінують перебіг хімічних реакцій. Він писав: «... як серед представників даного виду немає двох особин з ідентичною будовою тіла, так не можуть бути ідентичними і хімічні процеси в їх організмах».

Вперше термін «фармакогенетика» використав у 1959 році німецький генетик Фогель. Американський вчений Калю (1917-2008) опублікував у 1962 році першу монографію «Фармакогенетика», вказавши, що фармакогенетика вивчає роль генетичних факторів у формуванні фармакологічної відповіді організму людини на лікарські засоби. Тобто, фармакогенетика пов'язує експресію конкретного гена або одноступінчастого поліморфізму в геномі людини з ефективністю або токсичністю ЛЗ.

Професор Тернопільського державного медичного університету Микола Петрович Скакун (1924-2006) опублікував у 1976 та 1981 роках перші в Україні (і на території СРСР) монографії «Основи фармакогенетики» і «Клиническая фармакогенетика».

Поняття «фармакогеноміка» (з'явилося дещо пізніше) та «фармакогенетика» в наш час часто використовуються як взаємозамінні. Хоча різниця певна є.

Фармакогенетика, як правило, розглядається як дослідження або клінічне вивчення генетичної мінливості, яка призводить до різної реакції на лікарські засоби. В клінічному плані мова йде про те, щоб за допомогою генного аналізу встановити, чи варто взагалі приймати той чи інший ЛЗ.

З точки зору персоналізованого лікування фармакогенетика вирішує три основні завдання: пошук оптимального лікарського засобу для конкретного пацієнта; визначення дози ЛЗ; мінімізацію побічних проявів. Це досягається шляхом аналізу індивідуального набору генів, які беруть участь у реалізації механізму дії ЛЗ та його метаболізму. Поліморфізм генів ферментів біотрансформації і транспортерів ЛЗ може впливати на фармакокінетику, в той час як поліморфізм генів білків-мішеней ЛЗ та білків, що беруть участь у патогенетичних шляхах розвитку захворювань – на фармакодинаміку.

Найбільше клінічне значення щодо впливу на фармакокінетику ЛЗ має генетичний поліморфізм ферментів фази I метаболізму ЛЗ (наприклад, ізоферментів цитохрому P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7), це пояснюється тим, що 47% ЛЗ метаболізуються за участю ізоферментів CYP450. Так, серед антигіпертензивних препаратів до субстратів цитох-

рому CYP2C9 належать лозартан, кандесартан і ірбесартан; CYP2D6 (зустрічається у 5-10% європейців) – карведилол, тимолол і лівообертаючий метопролол; CYP3A4, 5, 7 – антагоністи кальцію (дилтіазем, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, верапаміл тощо).

Носійство функціонально дефектних алельних варіантів гена CYP2D6 виявляється у повільненні біотрансформації бета-адреноблокаторів (переважно ліпофільних), а це, в свою чергу, є причиною збільшення їх концентрації у біологічних рідинах і може призвести до небажаних реакцій (у першу чергу – брадикардії). При цьому 95% усіх повільних метаболізаторів CYP2D6 є носіями варіантів CYP2D6\*3 (A2549del), CYP2D6\*4 (заміна C100T) та CYP2D6\*5 (делеція гена). Інші варіанти (CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8, CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*41) трапляються набагато рідше. Навпаки, дуплікація гену (CYP2D6\*1, CYP2D6\*2) виявляється збільшенням швидкості біотрансформації бета-адреноблокаторів (швидкі метаболізатори) і зниженням вираженості терапевтичного ефекту [5].

Доведено, що фрагмент геному, який кодує CYP3A4, спадково варіабельний і з цим пов'язана швидкість біотрансформації антагоністів кальцію, зокрема носійство поліморфізму CYP3A4\*2 (T664C) асоціюється із підвищенням швидкості біотрансформації ніфедипіну, і, відповідно, зниженням його ефективності.

CYP2C19 є основним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі інгібіторів протонної помпи (ІПП). Поряд з CYP2C19, в їх метаболізмі беруть участь і інші ізоферменти, зокрема, CYP3A4. Однак, спорідненість омепразолу до CYP3A4 в 10 разів нижча, ніж до CYP2C19, тому біотрансформацію під впливом CYP3A4 розглядають в якості альтернативного метаболічного шляху, що має практичне значення при високих концентраціях ІПП в організмі. У гена CYP2C19 є 8 алелей, більшість з яких (CYP2C19\*3, \*4, \*5, \*6, \*7 і \*8) рідко визначаються в осіб європеїдної і негроїдної рас. Навпаки, в Азії, поширені алелі CYP2C19\*2 (m1 мутація) і CYP2C19\*3 (m2 мутація). Алель CYP2C19\*3 обумовлює поширеність «повільних» інактиваторів в даній етнічній підгрупі порівняно з іншими. Серед азіатського населення «повільними» інактиваторами є приблизно 13-23%, у той час як серед білого населення і афроамериканців – близько 1-6%. У «швидких» інактиваторів приблизно 80% прийнятої дози омепразолу, лансопразолу і, можливо, езомепразолу, метаболізується під впливом CYP2C19. У «повільних» інактиваторів, внаслідок недостатньої активності CYP2C19, концентрація ІПП може перевищувати таку у «швидких» інактиваторів в 5 разів, а метаболізм препаратів у «повільних» інактиваторів відбувається переважно альтернативним шляхом за участю CYP3A.

Ризик виникнення побічних ефектів нейролептиків (екстрапірамідні розлади) і трициклічних антидепресантів (гіпотонія, ажитація, сонливість) вище у пацієнтів «повільних» метаболізаторів за CYP2D6. «Повільні» метаболізатори за CYP2D6 є носіями (гомозиготами) мутантних алелів гена цитохрому 2D6. Результатом цих мутацій може бути відсутність синтезу CYP2D6, синтез дефектного білка, який не володіє активністю або із зниженою ак-

тивністю. На сьогоднішній день таких мутантних алелів виявлено понад 30, однак 95% всіх «повільних» метаболізаторів за CYP2D6 виявляються носіями трьох «повільних» алельних варіантів. Поширеність «повільних» метаболізаторів в Європі в середньому становить 5-10%.

Як приклад можна привести метаболізм трициклічного антидепресанту іміпраміну у «повільних» метаболізаторів за CYP2D6. Іміпрамін спочатку піддається N-деметилуванню за участю ізоферменту CYP2C19 до активних метаболітів: дезипраміну і нортриптиліну. Дезипрамін і нортриптилін, в свою чергу, метаболізуються ізоферментом CYP2D6 шляхом 4-гідрокислювання до неактивних метаболітів. У «повільних» метаболізаторів за CYP2D6 майже завжди відмічаються такі виражені побічні ефекти іміпраміну, як гіпотензія, седативний ефект, тремор, кардіотоксичність. Це пов'язано із наявністю в крові високих концентрацій іміпраміну, а також його активних метаболітів дезипраміну і нортриптиліну. Як правило, «повільним» метаболізаторам за CYP2D6 для запобігання небажаних лікарських реакцій та інтоксикації необхідно призначення ЛС-субстратів CYP2D6 в менших дозах.

Відомо про менш виражений аналгетичний ефект кодеїну у «повільних» метаболізаторів за CYP2D6. Цей феномен пояснюється зниженням O-деметилування кодеїну, при якому утворюється морфін. Аналогічно аналгетичний ефект трамадолу також менш виражений у «повільних» метаболізаторів за CYP2D6.

Крім «повільних» метаболізаторів за CYP2D6, існують і «швидкі» метаболізатори, поширеність яких в Європі сягає 20%. У «швидких» метаболізаторів виявляється «дуплікація» гена CYP2D6. Ця мутація успадковується за аутосомно рецесивним типом. У «швидких» метаболізаторів за CYP2D6 при застосуванні ЛЗ-субстратів CYP2D6 відмічається зниження їх терапевтичної ефективності за рахунок прискорення метаболізму ЛС-субстратів CYP2D6, що призводить до зниження їх концентрації в плазмі крові. Наприклад, протиблювотний ЛЗ ондансетрон у пацієнтів, які є «швидкими» метаболізаторами за CYP2D6, не запобігає блювоті при проведенні хіміотерапії злоякісних пухлин. Тому «швидким» метаболізаторам потрібно призначати ЛЗ-субстрати за CYP2D у великих дозах. В даний час вже розроблені алгоритми вибору нейрореплетиків і антидепресантів і їх режимів дозування залежно від генотипів CYP2D6.

Поліморфізм гена CYP1A2 визначає наявність ризику захворювань серця при вживанні кави. Залежно від генетичного варіанту можна рекомендувати індивідуально прийнятну кількість чашок кави на день.

Генетичний поліморфізм CYP2C19 та P-глікопротеїну, спричиняючи порушення метаболізму та транспорту клопидогрелю, призводить до неефективності антитромбоцитарної терапії. Варіант гена, що несе точкову заміну G681A, веде до втрати функції ферменту і позначається як CYP2C19\*2. Основний (незмінений) варіант гена позначається як CYP2C19\*1. Активний метаболіт клопидогрелю незворотно змінює АДФ-рецептори тромбоцитів, пригнічуючи їх агрегаційну активність. У носіїв алелі CYP2C19\*2 знижений рівень активного метаболіту і, як

наслідок, спостерігається зменшене інгібування агрегації тромбоцитів. При цьому підвищується ризик небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи і ризик тромбозу стента при лікуванні клопидогрелем, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією ферменту. У пацієнтів із генотипом CYP2C19\*2 може бути отриманий оптимальний антиагрегантний ефект при підвищенні дози клопидогрелю.

Інший приклад, реакція на сальбутамол у пацієнтів із бронхіальною астмою залежить від поліморфізму Arg16Gly гена  $\beta_2$ -адренорецепторів: у пацієнтів, гомозиготних за Arg16, більш виражена бронходилатаційна відповідь, ніж у гомозигот за Gly16 [6]. У хворих на артеріальну гіпертензію із генотипом I інтрону 16 гену ангіотензин-перетворюючого ферменту незалежно від препарату (порівнювали ірбесартан і атенолол) відмічається більш суттєве зниження діастолічного АТ, ніж у пацієнтів із алелем D. В групі ірбесартану гомозиготний стан за II поєднувався із суттєвішим зниженням діастолічного артеріального тиску [7].

Фармакогенетика є більш широким поняттям, ніж фармакогенетика і вивчає застосування геномних технологій для отримання нових ліків і удосконалення існуючих ЛЗ, тобто фокусує увагу на пошуку нових засобів лікування з урахуванням знання про структуру геному людини.

З кінця минулого століття кількість публікацій з проблем фармакогенетики, фармакогенетики і персоналізованої медицини експоненціально зростає. Після реалізації у 2003-му році проекту «Геном людини» фармакогенетика та фармакогенетика вийшли на перший план в розробці персоналізованих підходів у лікуванні.

У реальній клінічній практиці фармакогенетичні тестування показано при тривалому застосуванні ЛЗ з широким спектром і значною вираженістю НПР, як правило, з вузьким терапевтичним діапазоном.

Останнього часу з'явилося поняття «тераностика» (від грец. *thera* (peia) – турбота, догляд, лікування та (*diag*) *nostikos* – здатний розпізнавати) – підхід, який полягає у тестуванні пацієнтів на можливі реакції на нові ЛЗ та у побудові способу лікування, ґрунтуючись на результатах тестування. Фармацевтичні компанії запроваджують в практику тести, які називаються загальним терміном «супутня діагностика» (Companion Diagnostics) – методи і медичні пристрої, які допомагають лікарю прийняти рішення, чи підходить певний препарат конкретному пацієнту, і в яких дозах він повинен його приймати [8]. Супутня діагностика стає невід'ємною умовою безпечною та ефективною використанням ЛЗ і кожний такий тест (companion diagnostic test) повинен йти в парі з конкретним лікарським препаратом. Такі тести можуть застосовуватись ще на етапі клінічного дослідження нового ЛЗ, оскільки допомагають відібрати для випробувань тих учасників, які дійсно підходять за своїм генотипом і можуть отримати користь від лікування. Крім того, виникає можливість відразу відсіяти учасників, для яких новий препарат буде небезпечний. Наприклад, FDA схвалила генетичний тест для супутньої діагностики, який допома-

гає відбирати пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які підходять для лікування препаратом Vestibix. Тест ідентифікує 7 мутацій в гені KRAS з пухлинних клітин хворого. Якщо в пухлині мутував ген KRAS, то препарат Vestibix буде неефективний.

Також фармацевтичні компанії розробляють ДНК-чіпи, які дозволяють визначити відразу до 50 поліморфізмів генів CYP2D6 і CYP2C19, наприклад, для вибору антидепресантів і нейролептиків.

В останні роки значення генетичних факторів у ПМ перестала сприйматись не так абсолютно, активно вивчається роль й інших індивідуальних чинників (в т.ч. психологічних), тобто ПМ інтегрує індивідуальну генетичну та іншу інформацію для прийняття рішення про попередження і лікування комплексних порушень [8] в кожному конкретному клінічному випадку.

Як відомо, відповідь на ЛЗ залежить від таких індивідуальних характеристик, як вік та стать людини, особливості дієти, від тяжкості перебігу основного захворювання, наявності супутніх захворювань (зокрема печінки і нирок) взаємодії лікарських засобів між собою та компонентами їжі, наявності шкідливих звичок (в т.ч. куріння, зловживання алкоголем), комплаєнсу. Тому остаточні рішення щодо лікування приймаються не лише на основі результатів генетичного або геномного тесту [9], а й інформації щодо супутньої патології, ЛЗ, які застосовуються для її лікування, комплаєнсу пацієнта тощо.

Наведемо приклад значимості урахування взаємодії ЛЗ в персоналізованому лікуванні. Епідеміологічні дослідження показують, що пацієнти, які приймають ІПП, часто страждають супутніми захворюваннями і отримують супутню фармакотерапію. Найбільша вірогідність розвитку клінічно значущих лікарських взаємодій ІПП існує при їх одночасному застосуванні із ЛЗ, які метаболізуються за участю CYP2C19 (похідними бензодіазепіну, трициклічними антидепресантами, фенітоїном, фенобарбіталом, індометацином, варфарином і деякими іншими препаратами). Зокрема, описано пригнічення під впливом омепразолу метаболізму діазепаму, фенітоїну і кларитроміцину. Остання взаємодія є унікальною і має важливе практичне значення. Взаємне пригнічення метаболізму призводить до підвищення концентрацій омепразолу і кларитроміцину в крові і, можливо, посилення антихелікобактерного ефекту.

При призначенні ІПП також слід пам'ятати, що кількість ізоферментів цитохрому P450 і їх співвідношення можуть змінюватися у пацієнтів із захворюваннями

печінки. Наприклад, при цирозі печінки зазвичай знижується кількість CYP1A2 і CYP2E1, при гепатоцелюлярній карциномі – CYP3A. Кількість CYP2C при гепатоцелюлярній карциномі, навпаки, має тенденцію до підвищення. Зміна активності CYP2C19 також виявлена в осіб похилого віку.

На рисунку схематично представлена сучасна парадигма ПМ. Спочатку застосовуються скринінгові методи (мамографія, колоноскопія тощо) для обстеження осіб із груп високого ризику, скринінгові методи доповнюються новими тестами (в т.ч., визначенням генних мутацій). При цьому генетична діагностика є, мабуть, найважливішим методом превентивної медицини. Генотипування пацієнта необхідно проводити перед призначенням ЛЗ у тих випадках, коли в популяції поліморфізм гена ферменту, метаболізуючого ЛЗ, зустрічається більш ніж в 10% випадків.

Первинна профілактика дозволяє здійснювати заходи для зменшення ризику виникнення хвороби. Цільовий моніторинг полягає у зміні частоти обстежень (наприклад, жінкам із варіаціями в генах BRCA1 і 2 потрібно частіше робити маммографію). Тестування для виявлення мутацій в гені BRCA-1, генна терапія або превентивні інтервенційні маніпуляції для запобігання початку розвитку захворювання на рак молочної залози дозволяють зменшити використання хіміотерапії на 34%.

Діагностика згідно даної парадигми включає визначення генетичного підтипу. Нові молекулярні методи дозволяють краще визначити прогноз і прийняти більш обґрунтовані рішення щодо лікування, зокрема – на який ЛЗ пацієнт краще зреагує.

На сьогоднішній день існує кілька способів проспективного клінічного генотипування, причому швидкого (результат отримується в межах 24 годин). Способи досягнення мети різні: призначення альтернативного препарату, зміна дози стандартно призначаємого ЛЗ, посилення моніторингу за пацієнтами з груп ризику з розвитку НПР, превентивні заходи (прийом антидотів проти продуктів обміну ЛЗ, що викликають серйозні НПР).

Персоналізована медицина XXI століття також передбачає створення для кожного пацієнта генетичного паспорта – електронного документа, в якому у вигляді певної комбінації букв і цифр представлена інформація про ДНК.

ПМ розкриває широкі перспективи в області розробки індивідуальної моделі хвороби, вибіркової доставки

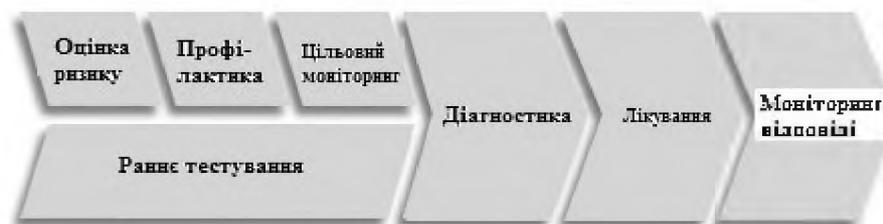


Рис. Парадигма персоналізованої медицини

лікарських препаратів за допомогою нанотранспортерів, використання методів генної хірургії.

У персоналізовану медицину можуть багато привнести популярні зараз нанотехнології. На їх основі можлива розробка способів таргетної доставки генних препаратів, отриманих за допомогою генної інженерії, виділення генів з організму (клітин), здійснення маніпуляцій з генами і введення їх в інші організми.

Розробка основ генної терапії (виготовлення специфічно ефективного для даного пацієнта ЛЗ і забезпечення його цільової доставки) в перспективі призведе до справжнього прориву в галузі медицини, дозволяючи запобігати / лікувати багато хвороб, асоційовані з генними аномаліями. Ситуації, при яких актуальна генна терапія, можна класифікувати на три види:

1. Втрата функції певного гена;
2. Пригнічення надлишкової функції;
3. Модифікація генетичної інформації.

Для вирішення цих проблем в пошкоджену клітину штучно вводиться нова генетична інформація. В результаті повноцінна робота поновлюється, і хвороба виліковується. Особливі надії з генної терапії пов'язані з онкологічними захворюваннями. Такий метод дозволяє, не зачіпаючи здорові тканини і клітини, знищувати злоякісні пухлини. Теоретично генна терапія може бути проведена відносно і соматичних, і статевих клітин. При соматичній генній терапії зміни, внесені в геном пацієнта, не передаються потомству. Аналогічні дії на статеві клітини з метою передачі генетичної інформації наступним поколінням нині не застосовують, в т.ч. і з етичних міркувань.

Суміжним процесом розвитку генетичної діагностики є розвиток біобанкінга. Створення сертифікованих колекцій біологічного матеріалу за стандартизованими протоколами дозволить виявляти якісні популяційно залежні генетичні маркери хвороб, необхідні для генетичної діагностики.

Важливим є також фармакоекономічний аспект застосування ПМ. Так, відомо, що прихильність до лікування статинами з метою зниження рівня холестерину в крові є важливим елементом у попередженні розвитку повторного гострого коронарного синдрому для людей, які його перенесли. Однак пацієнти часто нехтують призначеннями лікаря, оскільки для досягнення бажаного ефекту потрібен значний час. У даному випадку особливо важливі системи дистанційного моніторингу (коштує 1,2 тис. євро на рік), що забезпечують розсилку автоматичних нагадувань і оповіщень медичним співробітникам у випадку, якщо у хворого виникає ризик розвитку повторного гострого коронарного синдрому. При цьому у 2,5 рази збільшується кількість пацієнтів, яким вдалося уникнути розвитку гострого коронарного синдрому, зменшується кількість госпіталізацій на 10% і відмічається подвоєння комплаєнсу (вихідний рівень – 34%), що суттєво зменшує вартість лікування [10]. Тестування на ген KRAS пацієнтів з метастатичним колоректальним раком до початку терапії, дозволяє лише в США зменшити витрати на охорону здоров'я на \$ 604 млн. на рік.

Величезним бар'єром на шляху персоналізованої медицини є інтерпретація генної інформації. Розшифрував-

ши геном, учені, отримали послідовність з трьома мільярдами букв – нуклеотидів, тепер належить визначити, що насправді означає цей величезний масив інформації. Належить з'ясувати, які гени з якими захворюваннями асоційовані. Це величезна робота, яка за умови максимального вкладення ресурсів не може бути виконана в найближчі кілька років.

Величезною проблемою є дорожнеча реактивів та обладнання. Крім того мало професіоналів високого рівня, здатних обслуговувати високотехнологічне обладнання для генодіагностики, генотерапії і клітинних технологій.

Отже, ПМ – це нова галузь сучасної медицини, при якій розробляються і застосовуються методи лікування, «скроєні» спеціально під конкретного пацієнта. Напрями застосування положень ПМ в сучасних умовах: перехід від традиційної клінічної до персоналізованої діагностики захворювання з урахуванням індивідуальних показників пацієнта, в т.ч. використання біомаркерів різної молекулярної природи, з подальшим збереженням біоматеріалу протягом всього його життя; передбачення на основі геномних даних ймовірності виникнення того чи іншого захворювання з розробкою профілактичної індивідуальної схеми; ідентифікація потенційних фармакотерапевтичних мішеней для селективного впливу вже на ініціальній стадії патологічного процесу; вибір тактики лікування з урахуванням індивідуальних показників пацієнтів; моніторинг лікування за допомогою біомаркерів. Посилення ролі клінічної фармакології та створення генетично обґрунтованих алгоритмів персоналізованої медицини підвищить ефективність і безпеку фармакотерапії.

Нові технології дають можливість уточнити причини НГР на генетичному рівні, запобігти їх, знизити витрати на лікування та суттєво підвищити його безпеку і тому імплементація цих підходів в довгостроковій перспективі сприятиме значній економії коштів.

#### **Конфлікт інтересів.**

*Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.*

#### **Джерела фінансування.**

*Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.*

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Personalized Medicine Coalition. Retrieved 26 April 2014. [http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/Personalized\\_Medicine\\_101](http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/Personalized_Medicine_101).
2. DeGoma E.M. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy / E.M. DeGoma, G. Rivera, S.M. Lilly et al. // *Vascular Med.* — 2011. — № 16(5). — P. 391–404.
3. Zhou S. F. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine / S. F. Zhou, Y. M. Di, E. Chan et al. // *Curr. Drug Metab.* — 2008. — № 9(8). — P. 738–784.
4. Hayden M. R. Pharmacogenomics. *Acta Paediatrica. Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference.* — 2010, 2–4, 12, — P. 21. London, UK.

5. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей — М., 2011. — 84 с.

6. Israel E. The effect of polymorphisms on the  $\beta_2$ adrenergic receptor on the response to regular use of salbuterol in asthma / E.Israel, J.M. Drazen, S.B. Liggett et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — P. 75–80.

7. Kurland L. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type I antagonist treatment in hypertensive patients /

L.Kurland, H. Melhus , J. Karlsson et al. // *J Hypertens.* — 2001. — Oct; Vol. 19(10). — P. 1783-7.

8. Whitcomb D.C. Going MAD: development of a «matrix academic division» to facilitate translating research to personalized medicine. *Acad Med* — 2011. — № 86(11). — P. 1353-1359.

9. Redekop W.K. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope / W.K. Redekop, D. Mladsi // *Value Health.* — 2013. — Sep-Oct; Vol. 16(6 Suppl). P. 4-9.

10. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med.* — 2012. — Vol. 18(3) — P. 326.

## PERSONALIZED MEDICINE: CURRENT SITUATION AND PERSPECTIVES

*Khajtovych M.V.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Personalized medicine it is a model of health care based on a selection of diagnostic, therapeutic and preventive means taking into account the genetic, physiological, biochemical and other features of the patient. Personalized medicine new branch of modern medicine, in which developed and applied treatments, “tailored” specifically for the individual patient. Areas of application of personalized medicine in modern terms: the transition from traditional to personalized clinical diagnosis of the disease based on individual patient parameters, including using different molecular biomarkers nature, and save biomaterial throughout his life; predictions based on genomic data likelihood of a disease with the development of individual preventive scheme; identification of potential pharmacotherapeutic targets for selective exposure at the initial stage of the pathological process; choice of treatment strategy tailored to the individual patient parameters; monitoring of treatment using biomarkers. Strengthening the role of clinical pharmacology and create genetically informed personalized medicine algorithms increase the efficiency and safety of pharmacotherapy. New technologies make it possible to clarify the causes adverse side effects at the genetic level, prevent, reduce treatment costs and significantly enhance its security and therefore implementation of these approaches in the long run will contribute to significant savings.

**Keywords:** personalized medicine, medicines, adverse side effects, idea of personalization, pharmacogenetics.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.61-001.17-08-091:612.08

# СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ



Маліков Олександр Вячеславович,  
ovmalikoff@i.ua

Маліков О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлено структурні зміни мозкової речовини нирки при експериментальній опіковій травмі шкіри у щурів за умов застосування внутрішньовенної інфузії колоїдно-гіперосмолярного розчину. З'ясовано, що лактопротеїн із сорбітолом діє як протектор і має мембранопластичний вплив на структуру органа. Можливість візуалізувати шляхи надходження і розповсюдження продуктів біохімічних перетворень компонентів лактопротеїну з сорбітолом у мозковій речовині нирок через "протікання" і "проникнення" дозволяє уточнити дію локалізованих у плазмі патогенних чинників поліорганної дисфункції, яка є головною складовою опікової хвороби. В зміцненні гістогематичного бар'єру в мозковій речовині нирок при опіковій хворобі важливу роль відіграє інфузія лактопротеїну з сорбітолом, який виявив не тільки мембранопластичний ефект, але й здатність депонуватися в інтерстиці мозкової речовини нирок. Ці дві складові властивостей лактопротеїну з сорбітолом є базовими для пояснення морфологічних проявів його довготривалої дії. Одержані результати є своєрідним контролем і необхідні для інтерпретації у співставленні з даними, які повинні бути отримані при дослідженні змін структурних компонентів мозкової речовини нирки за умов застосування інфузії інших комбінованих гіперосмолярних розчинів.

**Ключові слова:** опік, мозкова речовина нирки, світлова та електронна мікроскопія.

**Вступ.** Актуальною і недостатньо розробленою проблемою сучасної медицини є патогенез і лікування опіків [1, 2, 7, 9, 10].

Проте відомо, що реакції організму у відповідь на термічне ураження шкіри супроводжуються виразними проявами стресу, певною динамікою типів клітинної смерті в органах, компенсаторно-приспосувальними змінами гістогематичних бар'єрів, які мають цілком очевидне пряме відношення до розуміння патогенетичних зрушень в організмі та спрямовані на поновлення і підтримку гомеостазу [3, 4, 5, 6, 8, 11]. До того ж, серед численних проявів поліорганної дисфункції, що є складовими опікової хвороби, одне із провідних місць (відповідно до частоти виникнення) займає патологія нирок, яка ускладнює клінічний перебіг опікової хвороби і в багатьох випадках має несприятливе прогностичне значення [1, 11].

Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що до цього часу аналіз показників структурних змін моз-

кової речовини нирки при опіковій хворобі за умов її лікування шляхом інфузії колоїдно-гіперосмолярного розчину лактопротеїну з сорбітолом не був предметом спеціальних досліджень.

**Мета дослідження:** вивчення структурних змін мозкової речовини нирки при експериментальній опіковій травмі шкіри у щурів за умов внутрішньовенної інфузії розчину лактопротеїну з сорбітолом.

**Матеріали і методи.** Експериментальне дослідження морфологічних змін у мозковій речовині нирки при опіковій хворобі (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 діб) та за умов дії 0,9% розчину NaCl та інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом [9, 10] було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 гр.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експери-

ментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) і положеннями “Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)”.

Тварини були розділені на 7 груп: I – інтактні тварини; II, III, IV – щури без термічної травми, яким проводилася окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом (лактопротеїну-С) відповідно у дозі 10 мл/кг; V, VI, VII – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колишній III-А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом упродовж 7 діб.

Проведені нами попередні дослідження показали (табл. 1), що щури-самці без будь-якої фармакокорекції на фоні опікової травми шкіри гинули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80 %.

У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, було виявлено (табл. 2) прогресуюче збільшення показника летальності від 5% через 1-у добу до 11% у проміжку від 4-ї до 7-ї доби з наступним поступовим зменшенням величини даного показника до 3% у проміжку від 22-ї до 30-ї доби після опіку шкіри. Загальний показник летальності в групі щурів-самців, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl, склав 43,5%. Окрема лікувальна курсова терапія щурів з опіковою травмою шкіри розчином HAES-LX-5% подібно до такої лактопротеїном-С суттєво перешкождала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Статистичний аналіз результатів дослідження провели в пакеті STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова. Ліцензійний №АХХР910А374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчалися, та стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

Забір матеріалу проводився під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин черевної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки мозкової речовини нирки. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі LKB, вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим та метиленовим синім. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-пікрофуксином та гематоксилін-еозином з азур II. Морфометричне дослідження гістологічних препаратів було проведено із використанням мікроскопу Olympus BX 51. Отримані результати статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента.

Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем

Таблиця 1.

## Летальність щурів після опікової травми шкіри без введення будь-яких фармакологічних розчинів

Кількість щурів	Термін спостереження (доба)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n=10	n=3	n=1	n=2	n=0	n=1	n=0	n=1	n=0	n=2

Таблиця 2.

## Вплив фармакотерапії 0,9% розчином NaCl, лактопротеїном-С та HAES-LX-5% на показники летальності щурів з опіковою травмою шкіри

Умови досліджу	Летальність тварин (n- %)					
	Термін спостереження (доба)					
	1	2-3	4-7	8-14	15-21	22-30
Опік + 0,9 % розчин NaCl (n=200)	n=10 (5 %)	n=21 (10,5 %)	n=22 (11 %)	n=17 (8,5 %)*	n=11 (5,5 %)	n=6 (3 %)
Опік + HAES-LX-5 % (n=120)	n=2 (1,7 %)	n=4 (3,3 %)*	n=5 (4,2 %)*	n=4 (3,3 %)#	n=2 (1,7 %)	n=1 (0,8 %)
Опік + лактопротеїну-С (n=120)	n=1 (0,8 %)*	n=4 (3,3 %)*	n=3, (2,5 %)*	n=3 (2,5 %)*	n=1 (0,8 %)*	n=3 (1,7 %)

Примітки: 1. \* – достовірна різниця відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl); 2. # – тенденція різниці відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl).

патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Результати та їх обговорення.** Для мозкової речовини нирок щурів з опіком шкіри, яким упродовж першої доби вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через одну і через три доби від початку експерименту характерним є набряк цитоплазми ендотеліоцитів перитубулярних посткапілярних венул. Найбільша ступінь набряку цитоплазми ендотеліоцитів спостерігається у зоні перікаріону, яка вип'ячується разом з ядерною зоною у судинний просвіт.

Цитоплазма ендотеліоцитів венул має на своєму проміжку різну товщину. Вона відрізняється наявністю численних локальних гіперосмованих ділянок і, ще більш дрібних, ділянок повної руйнації. Крім того, гіперосмована цитолема ділянково згортається у спіралі та клубочки, а потім відділяється (а точніше видаляється за рахунок клазмотозу) у судинний просвіт, формуючи дрібні скупчення.

У випадках, коли описаний процес деструкції охоплює більші за розміром ділянки цитолемі, цитоплазма у біляконтактних зонах ендотеліоцитів піддається парціальному некрозу і базальна мембрана оголюється. Поява зон оголення (зон деендотелізації) базальної мембрани є свідченням потенційних можливостей формування наскрізних трансмуральних дефектів – “протікань”. Через такі “протікання” плазма крові може безпосередньо потрапляти в інтерстиційний простір мозкової речовини нирок.

У ці терміни експерименту, у більшості випадків, базальна мембрана перитубулярних кровоносних мікросудин і каналців нирки є суцільною, електроннощільною і має рівномірну товщину. Набряк ендотеліоцитів є характерним лише для посткапілярних венул. В перитубулярних кровоносних капілярах ядерна зона цитоплазми і зона перікаріону є невиразними, а цитоплазма ендотеліоцитів, в цілому, є електроннощільною.

У просвіті кровоносних мікросудин визначається дрібноглобулярний вміст, іноді можна розрізнити окремі філаменти, які утворюють спіралі та різноманітні скупчення.

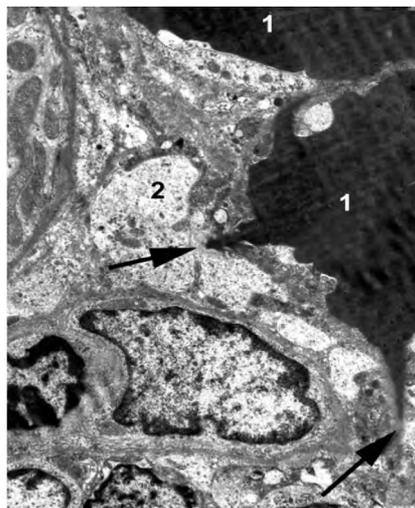
У стінці посткапілярних венул мозкової речовини нирки щурів з опіком шкіри, яким упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб після експерименту відмічено формування трансмуральних дефектів (“протікань”), які чітко декоруються специфічним електроннощільним вмістом судинного просвіту. Останній у вигляді “проникнень” потрапляє у паравазальний інтерстиційний простір (Рис. 1; Рис. 2).

Зазначений специфічний вміст судинного просвіту має електронну щільність дещо меншу ніж щільність матриксу неушкоджених еритроцитів. На електронограмах він виглядає як “згусток” утворений аморф-

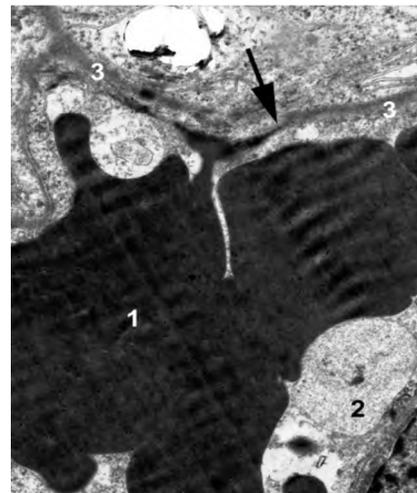
ною масою, що нагадує щільно агреговані еритроцити на певному етапі руйнування цитолемі та лізису.

Проведені дослідження показали, що гемоліз (процес руйнування еритроцитів, при якому гемоглобін виходить із них у плазму) є суттєвим компонентом структурних змін мозкової речовини нирок щурів з опіком шкіри. Не виключено, що саме гемолізована кров є тригером утворення такого “згустку”. Непрямим свідченням цього є те, що специфічний електроннощільний вміст є тільки у просвіті окремих (небагатьох) венул, для яких типовим є стаз еритроцитів. Але специфічний електроннощільний вміст судинного просвіту виявляється виключно у щурів з опіком шкіри, які одержували інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом. Тому логічним буде припущення щодо того, що специфічний електроннощільний вміст є продуктом перетворення плазми, зруйнованих клітин крові, детриту інших клітин, які потрапили у судинний просвіт, а також продуктів біохімічної перебудови ендотоксинів та компонентів лактопротеїну з сорбітолом. Результатом є утворення описаного вище аморфного електроннощільного вмісту, який має такі фізичні властивості, що дозволяють йому неоднаково (квантово) поширюватися судинним руслом, конфігурувати у відповідності до люменального рельєфу ендотеліального моношару і нерівномірно розподілятися (у вигляді “проникнень”) у паравазальному інтерстиційному просторі мозкової речовини нирок.

Електроннощільний матеріал “проникнень” частіше виявляється в зоні розташування базальної мембрани кровоносних мікросудин (Рис. 2). Цей матеріал або доволі гармонійно зливається з матеріалом базальної мембрани, або (тимчасово?) осередковується у ній у вигляді депозитів. Значні за розміром “проникнення” реєструються крім того на певній відстані від судинної стінки (Рис. 3.)



*Рис.1. Формування трансмуральних дефектів (“протікань”) в стінці посткапілярних венул у мозковій речовині нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб від початку експерименту. Стрілочками позначені “протікання”. 1 – електроннощільний вміст просвіту венули; 2 – цитоплазма інтерстиційної клітини. Зб. 12000.*



*Рис. 2. Утворення “проникнень” і “протікань” у паравазальному інтерстиційному просторі в мозковій речовині нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб після експерименту. Стрілочкою позначене “протікання”. 1 – електроннощільний вміст судинного просвіту; 2 – клітинний детрит у судинному просвіті; 3 – базальна мембрана. Зб. 15000.*

в оточенні інтерстиційних клітин, а також типової, рівномірної за товщиною і щільністю базальної мембрани каналців з епітеліоцитами звичайної будови. Це структурне явище також можна розцінювати як віддзеркалення процесу збереження (депонування) матеріалу “протікань” із його наступним використанням.

У той же час відзначається поява локальних потовщень базальної мембрани кровоносних мікросудин і каналців. Особливо чітко це можна бачити на прикладі базальної мембрани тонкого каналця нефрона (Рис. 4). Набряклі епітеліоцити каналця з рясною електронно-світлою цитоплазмою майже повністю перекривають просвіт каналця. Епітеліоцити каналця розташовані на доволі рівномірній (ділянково рівнозначній), гомогенній (однорідній) базальній мембрані середньої електронної щільності, яка має окремі багатократні (у 3-4 рази) потовщення.

Потовщення базальної мембрани мають гетероморфний вигляд, що, ймовірно, є наслідком гетерогенності (різного походження) їх складових. У складі потовщень базальної мембрани можна розрізнити електроннощільні довгі паралельні пластинки, розміщені у дрібноглобулярному матеріалі середньої електронної щільності.

Провідною ознакою змін структурних компонентів мозкової речовини нирок щура з експериментальним опіком шкіри, яким упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 14 діб після експерименту є продовження (початок спостерігали через 7 діб після експерименту) гіперпластичних процесів у базальній мембрані кровоносних мікросудин і каналців.

Гіперплазія базальної мембрани (у сенсі збільшення кількості структурних елементів внаслідок надмірності їх новоутворення) у цей часовий проміжок набуває більшого просторового розповсюдження. Завдяки цьому, наприклад, базальна мембрана тонкого каналця по майже усій своїй протяжності є багатократно потовщеною, а про її первинну будову нагадують лише окремі невеликі ділянки базальної мембрани звичайної будови і звичайної товщини.

Гіперпластичні процеси щодо базальної мембрани проявляються не тільки збільшенням кількості її структурних елементів, але й появою її відгалужень (у місцях розповсюдження “протікань” або, навіть, у можливих місцях потрапляння окремих компонентів матеріалу “протікань”?). Відгалуження базальної мембрани мають хвилеподібну конфігурацію і, іноді, утворюють комплекс відгалужень, належність яких до певного каналця чи мікросудини встановити неможливо.

Простір між описаними відгалуженнями базальної мембрани заповнений мінливим за складом вмістом. Між сусідніми відгалуженнями базальної мембрани може бути розташований дрібноглобулярний матеріал середньої електронної щільності або, інколи, у ньому виявляються довгі добре структуровані фібрили (Рис. 5).

У проміжках щільного прилягання базальної мембрани каналців і базальної мембрани кровоносних мікросудин у цей час з'являється дрібноглобулярний матеріал середньої електронної щільності, в якому можна розрізнити окремі філаменти. У даному випадку мова має йти

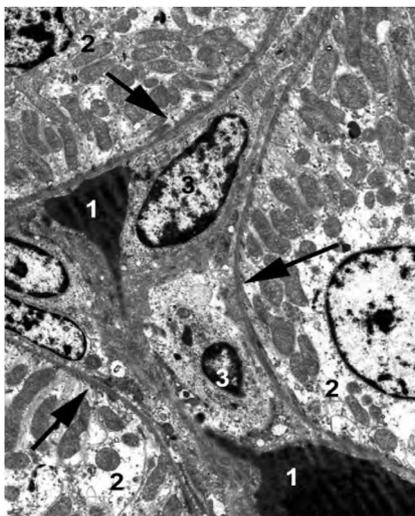


Рис. 3. “Проникнення” в оточенні незмінених структур мозкової речовини нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб після експерименту. Стрілочками позначена рівномірна за товщиною і щільністю базальна мембрана каналців. 1 – “протікання”; 2 – цитоплазма епітеліоцитів каналців; 3 – ядро інтерстиційної клітини. Зб. 6000.

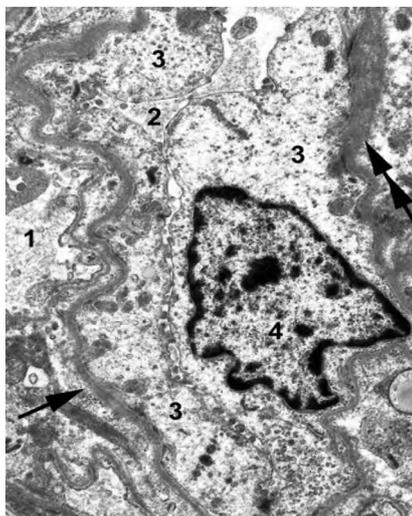


Рис. 4. Поява локальних потовщень базальної мембрани кровоносних мікросудин і каналців у мозковій речовині нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб після експерименту. Одиною стрілочкою позначена базальна мембрана тонкого каналця нефрона; подвійною стрілочкою позначене потовщення базальної мембрани. 1 – просвіт перитубулярного кровоносного капіляра; 2 – просвіт тонкого каналця; 3 – набрякла цитоплазма епітеліоцита тонкого каналця. Зб. 15000.

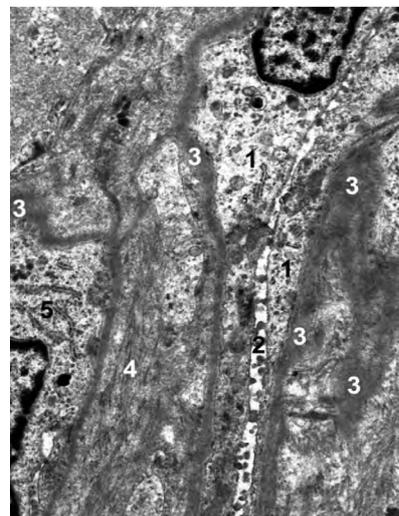


Рис. 5. Відгалуження базальної мембрани кровоносних мікросудин та каналців мозкової речовини нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 21 добу після експерименту. 1 – цитоплазма епітеліоцита тонкого каналця нефрона; 2 – просвіт тонкого каналця; 3 – відгалуження базальної мембрани тонкого каналця; 4 – добре структуровані фібрили між відгалуженнями базальної мембрани. Зб. 15000.

не про гіперплазію базальної мембрани, а про суттєве доповнення неклітинного компоненту гістогематичного бар'єру у мозковій речовині нирки.

Визначені нами гіперпластичні зміни базальної мембрани кровоносних мікросудин і каналців мозкової речовини нирок варто оцінити як прояв мембранопластичної дії лактопротеїну з сорбітолом, яка має виразний адаптивний характер. Через 30 днів після експерименту у щурів, яким упродовж 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, відбуваються зміни базальної мембрани кровоносних мікросудин і каналців мозкової речовини нирок, що свідчать про зрив адаптації.

Співвідношення елементів (архітектоніка) у такій базальній мембрані змінюється. Паралельні електроннощільні пластинки у її складі зникають або перетворюються на щільні аморфні скупчення глобулярного матеріалу (Рис. 6). У деяких випадках структурованість багатоконпонентної базальної мембрани взагалі не визначається і вона має вигляд аморфного утвору надвисокої електронної щільності. В обох цих випадках істотні деструктивні процеси спостерігаються з боку розподілених на базальній мембрані епітеліоцитів або ендотеліоцитів.

Цікаво, що коли архітектоніка структурованої багатоконпонентної базальної мембрани порушується мінімально, то мінімальними є зміни цитоплазми розташованих на базальній мембрані клітин. Помітно, що коли ділянка базальної мембрани тонкого каналця нефрона частково зберігає у своєму складі паралельні електроннощільні пластинки, то розташований на цій ділянці базальної мембрани епітеліоцит зберігає типові поодинокі мікроворсинки на апікальній поверхні (Рис. 7). У той же час, контрлатеральний епітеліоцит (у ділянці зруйнованої базальної мембрани) майже повністю втрачає апікальну цитоплазму разом із прилеглою цитоплазмою і позбавляється мікроворсинок.

Деструкція паренхіми мозкової речовини нирок щурів, яким упродовж 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 30 днів

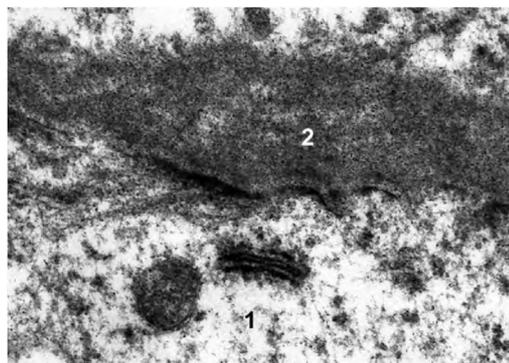


Рис. 6. Порушення архітектоніки структурних елементів базальної мембрани збірних каналців у мозковій речовині нирки щура з опіком шкіри, якому упродовж 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 30 днів після експерименту. 1 – цитоплазма епітеліоцита; 2 – базальна мембрана у вигляді щільного аморфного скупчення глобулярного матеріалу. Зб. 62000.

після опікової травми шкіри має мозаїчний осередковий характер. Мозаїчність цього явища полягає у тому, що навіть у ділянках руйнування клітин в деградованому позаклітинному матриксі інтерстиційних просторів стінка перитубулярних кровоносних капілярів виглядає відносно збереженою. Присутність різноманітного за формою і електронною щільністю вмісту у судинному просвіті (дрібноглобулярний та філаментозний матеріал, залишки мембран та органел) свідчить про наявність віддалених осередків тотальної або субтотальної деструкції мікросудин. Але, у той же час, базальна мембрана кровоносного капіляра є потужною, суцільною і, навіть, розгалуженою.

Ділянкове відгалуження базальної мембрани кровоносного капіляра можна трактувати як фактор, що укріплює судинну стінку у певному місці. Можна вважати, що відгалуження базальної мембрани (своєрідна локальна мультиплікація різних за структурою складових базальної мембрани) є реакцією на тривалі у часі багаторазові відшарування ендотеліального моношару. Але у багатьох кровоносних капілярах хвилеподібне помірне відшарування ендотеліального моношару реєструється і у місцях прилягання потужної базальної мембрани, і у місцях її розгалуження. Важливо, що у всіх випадках ендотелій перитубулярних кровоносних капілярів зберігає свою типову будову і залишається фенестрованим.

Зважаючи на зазначене, мозаїчність пошкоджень судинної стінки, а також мозаїчність гіперплазії базальної мембрани кровоносних мікросудин (її локальні потовщення та відгалуження) є, скоріше всього, результатом мембранопластичної дії компонентів лактопротеїну з сорбітолом, скупчення яких нерівномірно розподілилися у паравазальному інтерстиції.

**Висновки.** 1. Деструкція епітеліоцитів ниркових каналців, локальні ушкодження та десквамація ендотелія кровоносних мікросудин є неодмінними ознаками структурних змін мозкової речовини нирок щурів з опіком шкіри. Гіперплазія базальної мембрани (чинником якої є лактопротеїн з сорбітолом) слугує захисною реакцією стінки кровоносних мікросудин та ниркових каналців на дію ендогенних токсинів.

2. Можливість візуалізувати шляхи надходження і розповсюдження продуктів біохімічних перетворень компонентів лактопротеїну з сорбітолом у мозковій речовині нирок через “протікання” і “проникнення” дозволяє уточнити дію ло-

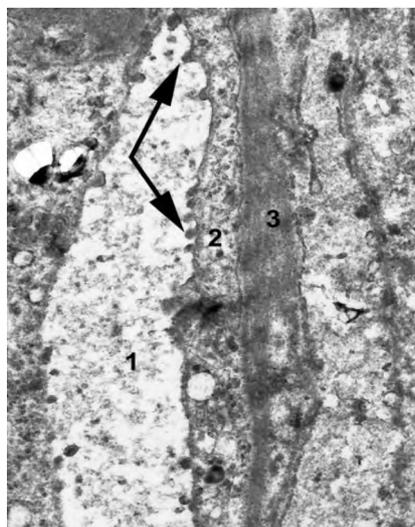


Рис. 7. Незначні зміни архітектоніки структурних елементів базальної мембрани тонкого каналця нефрона у мозковій речовині нирки щура, якому упродовж 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 30 днів після експерименту. Стрілочками позначені збережені поодинокі мікроворсинки на апікальній поверхні епітеліоцита. 1 – просвіт тонкого каналця; 2 – цитоплазма ендотеліоцита тонкого каналця; 3 – базальна мембрана тонкого каналця. Зб. 24000.

калізованих у плазмі патогенних чинників поліорганної дисфункції, яка є головною складовою опікової хвороби.

3. Мозаїчний, ділянковий розвиток ураження компонентів гістогематичного бар'єру мозкової речовини нирок доводить, що системні патогенетичні фактори опікової хвороби не мають можливостей негативно діяти одночасно на усі клітини, а зміни властивостей ендотеліального моношару (у подальшому й інших компонентів гістогематичного бар'єру) детермінують розвиток осередків ураження паренхіми.

4. Важливу роль в укріпленні гістогематичного бар'єру в мозковій речовині нирок при опіковій хворобі відіграє інфузія лактопротеїну з сорбітолом, який проявив не тільки мембранопластичний ефект, але й здатність депонуватися в інтерстиції мозкової речовини нирок. Ці дві складові властивостей лактопротеїну з сорбітолом є базовими для пояснення морфологічних проявів його довготривалої дії.

5. Зрив адаптації та деструктивна прогресія через 30 діб після опіку пов'язані з тим, що "депо" компонентів лактопротеїну з сорбітолом вичерпується – вичерпуються і регенеративні можливості базальної мембрани, наслідком чого є деструкція не тільки базальної мембрани, але й розташованих на ній клітин (ендотеліоцитів та/або епітеліоцитів). У зв'язку з цим, слушним буде визнання факту, що інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом має бути не тільки своєчасною, а й довготривалою.

Перспектива подальших досліджень полягає у тому, що одержані результати є своєрідним контролем і необхідні для інтерпретації у співставленні з даними, які мають бути отримані при дослідженні змін структурних компонентів мозкової речовини нирки за умов застосування інфузії інших комбінованих гіперосмолярних розчинів.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Влияние внутривенной инфузии лактопротеина-С на структурные изменения эндокринных клеток коркового вещества надпочечников и тимуса при экспериментальной ожоговой болезни у крыс / И.В. Гунас, Э.В. Черкасов, И.В. Дзевульская, А.И. Ковальчук // Клиническая и экспериментальная морфология. – № 2 (10). – 2014. – С. 32-38.
2. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та їх корекція інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К. [та ін.] // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 29-34.
3. Инфузионная терапия у пациентов хирургического профиля / А.Л. Маленко, М.В. Коровкин, В.И. Залобовский [и др.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2008. – №1-2 (22). – С. 47-49.
4. Морфологическая характеристика гистогематических барьеров в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами / И.В. Дзевульская, И.В. Гунас, Э.В. Черкасов, А.И. Ковальчук // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – №2 (10). – С. 113-124.
5. Обґрунтування розробки білкового-сольового препарату "Лактопротеїн з сорбітолом" / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М.І. Винарчик [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – №2(4). – С. 43-47.
6. Опікова травма та її наслідки / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.М. Сорочкіна [та ін.]. // Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
7. Трансфузійний препарат "Лактопротеїн з сорбітолом" – фармакотоксикологічна характеристика / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М.І. Винарчик [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – №4 (4). – С. 36-39.
8. Ультраструктура кровеносних судів органів нейроиммуноэндокринной системы при экспериментальной ожоговой болезни у крыс и ее инфузионной терапии комбинированными гиперосмолярными растворами / Э.В. Черкасов, А.И. Ковальчук, И.В. Дзевульская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 68-72.
9. Ультраструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов / В.Г. Черкасов, И.В. Гунас, А.И. Ковальчук [и др.] // Клиническая анатомия та оперативна хірургія. – 2015. – Т. 14, № 1(51). – С. 37-44.
10. Черкасов Е.В. Селективність автофагії в епітеліоретикулоцитах тимуса та її роль у клітинному виживанні і клітинній смерті в тимусі при опіковій хворобі / Е.В. Черкасов // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2012. – вип. 43. – С. 122-126.
11. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. Herdon, L.-P. Komoloz [et al.] // Wien Med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 159. – P. 327-336.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ КРЫС  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ  
ТРАВМЕ КОЖИ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
ИНФУЗИИ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ**

*Маликов А.В.*

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

**Резюме.** В статье представлены структурные изменения мозгового вещества почки при экспериментальной ожоговой травме кожи у крыс при использовании внутривенной инфузии коллоидно-гиперосмолярного раствора. Выяснено, что лактопротеин с сорбитолом действует как протектор и оказывает мембранопластическое влияние на структуру органа. Возможность визуализировать пути поступления и распространения продуктов биохимических превращений компонентов лактопротеина с сорбитолом в мозговом веществе почек через "протекание" и "проникновение" позволяет уточнить действие локализованных в плазме патогенных факторов полиорганной дисфункции, которая является главной составляющей ожоговой болезни. В укреплении гистогематического барьера в мозговом веществе почек при ожоговой болезни важную роль играет инфузия лактопротеина с сорбитолом, который проявил не только мембранопластический эффект, но и возможность депонироваться в интерстиций мозгового вещества почки. Эти две составляющих свойств лактопротеина с сорбитолом являются базовыми для объяснения морфологических проявлений его медленного действия. Полученные результаты являются своеобразным контролем и необходимы для интерпретации в сопоставлении с данными, которые должны быть получены при исследовании изменений структурных компонентов мозгового вещества почки при использовании инфузии других комбинированных гиперосмолярных растворов.

**Ключевые слова:** ожог, мозговое вещество почки, световая и электронная микроскопия.

**STRUCTURAL CHANGES OF RAT MEDULLA  
OF KIDNEY AT EXPERIMENTAL BURN TRAUMA  
OF SKIN AND AS THE INFUSION  
OF LACTOPROTEINUM WITH SORBYTOL**

*A.V. Malikov*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** This article is about structural changes of medullar substance of kidney in case of experimental burn trauma of the skin of rats using the intravenous infusion of colloid-hyperosmolar solution. It was found that Lactoproteinum with sorbitol protects the damage and has a membranoplastic influence on the organic structure. The ability to visualize ways of receipt and distribution of products of biochemical transformations components lactoproteinum with sorbitol in renal medulla material through floue and penetration helps to clarify the effect of localized plasma pathogenetic factors of multiple organ dysfunction, which is the main component of burn disease. Lactoproteinum infusion of sorbitol in streng thening histohematogenous barrier in medulla kidney play an important role. These two components properties lactoproteinum of sorbitol is to explain the basic morphological manifestations his long-term performance. The results are a kind of control and needed for interpretation with mapped data, to the structural components of kidney medulla under conditions infusion of other combined hyperosmolar solution.

**Key words:** burn, medullar substance of kidney, light and electronic microscopy.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 579:57.084.1

МОДЕЛЮВАННЯ ЕНТЕРОВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ  
У МИШЕЙ З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА

Понятовський Вадим Анатолійович,  
vadpon@yandex.ru

Понятовський В.А., Бобир В.В., Настенко В.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Дану експериментальну роботу присвячено моделюванню ентеровірусних інфекцій у тварин з кишковими дисбіотичними порушеннями. В якості ентеровірусу було обрано вакцинний штам вірусу поліомієліту 2 серотипу. Експериментальною моделлю слугували білі миші 30-денного віку лінії Balb/c. Дисбіоз формували шляхом перорального введення тваринам комбінації антибактеріальних препаратів ампіциліну та метронідазолу у дозах по 5, 10 та 20 мг/тварину на день. Результати досліджень показали, що після перорального введення комплексу ампіциліну та метронідазолу у лабораторних тварин формується виражений дисбіоз. Визначено оптимальну дозу для моделювання дисбіозу даними препаратами: по 10 мг/тварину. Встановлено, що збільшення дози антибактеріальних препаратів не впливає на глибину дисбіотичних проявів у кишечнику мишей, а проявляється лише зменшенням ваги тіла тварин. Крім того, експериментально доведено, що розвиток дисбіозу у мишей, сприяє більш інтенсивному звільненню тонкої та товстої кишок від ентеровірусів. У тварин з дисбіозом виділення вірусів тривало близько 5-6 діб, в той час, як у контрольних тварин вірус виділявся до 10 діб. Зроблено припущення, що бактерії можуть "маскувати" віруси від факторів імунного захисту, а зниження кількості кишкових бактерій після проведеної антибіотикотерапії прискорює звільнення організму від вірусних агентів. Не виключено, що віруси здатні встановлювати "симбіотичні" відносини з бактеріями і завдяки цьому довше знаходиться в кишечнику тварин. Хоча, очевидно, існують й інші фактори, які впливають на швидкість їх виведення з організму.

**Ключові слова:** дисбіоз, нормальна мікрофлора, антибіотики, ентеровіруси.

**Вступ.** Однією з особливостей розвитку сучасної мікробіології є актуалізація вчення про нормальну мікрофлору людини. Проте, невідомим залишається роль у формуванні дисбіотичних процесів вірусів, зокрема ентеровірусів, активність яких почала зростати після припинення циркуляції "диких" поліовірусів у європейському регіоні.

**Мега роботи.** Дослідити можливість моделювання ентеровірусних інфекцій у тварин з дисбіотичними порушеннями в кишечнику та з'ясувати вплив таких порушень на тривалість виділення вірусу.

**Матеріали та методи.** В якості кишкового ентеровірусу використано вакцинний штам вірусу поліомієліту 2 серотипу. Експериментальною моделлю обрано 30-денних білих мишей лінії Balb/c, що пройшли попередню акліма-

тизацію в умовах лабораторії. Дисбіоз моделювали шляхом введення тваринам комбінації ампіциліну та метронідазолу у дозах від 5 до 20 мг/тварину в день кожного з препаратів [1]. Усі тварини до початку дослідження були розділені на 5 груп (три дослідні та дві контрольні) по 20 тварин в кожній. Кожна з трьох дослідних груп протягом 5 діб перорально отримувала антибактеріальні препарати (1 група – 20 мг/тварину, 2 група – 10 мг/тварину, 3 група – 5 мг/тварину), при цьому добова доза кожного з препаратів перевищувала терапевтичну у 5-10 разів. Щодня, починаючи з другої доби, в квотетах з тваринами міняли підстилку для полегшення відбору свіжих фекальних мас. Відбір матеріалу та введення тваринам розчинів антибіотиків повторювали протягом 5 діб, після чого бактеріологічними методами визначали загальну кількість фекаль-

ної мікрофлори та окремих її представників (ешерихій, біфідобактерій, лактобактерій) [2]. Зразки фекальних мас для виділення вірусів відбирали на 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17 та 21 добу. Титрування ентеровірусів здійснювали мікрометодом за загальноприйнятою методикою, з використанням культур клітин HEp-2 [3]. Контрольні групи формувалися за наступним принципом: контрольна група №1 – тварини, яким перорально було інкульовано вірус ВПМ2 типу об'ємом 100 мкл у концентрації  $10^{-7}$ ; контрольна група №2 – тварини, які не отримували ні антибактеріальні препарати, ні ентеровіруси.

**Результати та обговорення.** Експерименти показали, що після використання комплексу ампіциліну та метронідазолу у всіх піддослідних тварин формувалася виражений дисбіоз (табл. 1). Разом з тим встановлено, що

збільшення дози антибіотиків суттєво не впливає на глибину дисбіозу в кишечнику мишей (таблиця 1). Одночасно зафіксовано інтенсивне зниження ваги тіла тварин при зростанні дози антибактеріальних препаратів. Так, вага мишей, які отримували препарати в дозі по 5 мг/тварину на 5, 10 та 15 добу знизилася на 2,0, 2,8 та 2,04 грам відповідно, в той час як вага тварин, які отримували препарати в дозі по 20 мг/тварину зменшилася на 4,75, 5,86 та 5,81 грам відповідно, у порівнянні з контролем №2 (рис. 1). Невиключено, що зростання дози антибактеріального препарату призводить до реалізації його побічних властивостей, що супроводжуються зниженням ваги тіла тварин.

Експерименти дозволили зафіксувати більш інтенсивне звільнення організму лабораторних тварин від ентеровірусів на фоні формування дисбіотичних порушень.

Таблиця 1.

Результати бактеріологічного дослідження фекалій мишей після пероральної інюкуляції комбінації ампіциліну та метронідазолу

День	Показники	Групи			
		I	II	III	K2
2	Загальне мікробне число	$1,1 \pm 0,6 \times 10^{-9}$	$7,0 \pm 0,6 \times 10^{-8}$	$5,8 \pm 0,4 \times 10^{-9}$	$7,8 \pm 0,4 \times 10^{-9}$
	Кишкова паличка	$1,8 \pm 0,6 \times 10^{-0}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-0}$	$1,2 \pm 0,6 \times 10^{-0}$	$1,8 \pm 0,4 \times 10^{-0}$
	Біфідобактерії	$2,6 \pm 0,4 \times 10^{-0}$	$1,2 \pm 0,6 \times 10^{-7}$	$2,8 \pm 0,5 \times 10^{-0}$	$3,1 \pm 0,4 \times 10^{-7}$
	Лактобактерії	$1,8 \pm 0,6 \times 10^{-7}$	$1,2 \pm 0,6 \times 10^{-7}$	$2,2 \pm 0,6 \times 10^{-8}$	$2,8 \pm 0,4 \times 10^{-8}$
3	Загальне мікробне число	$1,2 \pm 0,5 \times 10^{-8}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-8}$	$1,6 \pm 0,6 \times 10^{-7}$	$2,4 \pm 0,5 \times 10^{-9}$
	Кишкова паличка	$1,5 \pm 0,4 \times 10^{-3}$	$1,4 \pm 0,6 \times 10^{-3}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-3}$	$2,2 \pm 0,5 \times 10^{-3}$
	Біфідобактерії	$3,1 \pm 0,6 \times 10^{-4}$	$2,6 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$2,2 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$2,0 \pm 0,4 \times 10^{-8}$
	Лактобактерії	$1,6 \pm 0,4 \times 10^{-0}$	$3,8 \pm 0,6 \times 10^{-5}$	$1,2 \pm 0,6 \times 10^{-0}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-8}$
4	Загальне мікробне число	$1,6 \pm 0,4 \times 10^{-0}$	$1,8 \pm 0,6 \times 10^{-0}$	$1,6 \pm 0,7 \times 10^{-0}$	$8,2 \pm 0,5 \times 10^{-8}$
	Кишкова паличка	$4,2 \pm 0,6 \times 10^{-3}$	$2,4 \pm 0,6 \times 10^{-4}$	$3,8 \pm 0,2 \times 10^{-3}$	$2,4 \pm 0,6 \times 10^{-0}$
	Біфідобактерії	$1,8 \pm 0,4 \times 10^{-3}$	$1,2 \pm 0,7 \times 10^{-3}$	$1,8 \pm 0,7 \times 10^{-3}$	$2,8 \pm 0,4 \times 10^{-0}$
	Лактобактерії	$1,2 \pm 0,6 \times 10^{-4}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$2,0 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$1,8 \pm 0,4 \times 10^{-8}$
5	Заг. мікробне число	$8,2 \pm 0,2 \times 10^{-5}$	$9,4 \pm 0,7 \times 10^{-5}$	$1,1 \pm 0,6 \times 10^{-9}$	$1,1 \pm 0,6 \times 10^{-9}$
	Кишкова паличка	$3,8 \pm 0,6 \times 10^{-1}$	$1,4 \pm 0,4 \times 10^{-2}$	$3,0 \pm 0,4 \times 10^{-1}$	$1,6 \pm 0,4 \times 10^{-0}$
	Біфідобактерії	$2,4 \pm 0,4 \times 10^{-2}$	$1,6 \pm 0,6 \times 10^{-2}$	$1,2 \pm 0,4 \times 10^{-3}$	$1,8 \pm 0,6 \times 10^{-0}$
	Лактобактерії	$2,6 \pm 0,7 \times 10^{-4}$	$2,0 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$2,2 \pm 0,4 \times 10^{-4}$	$2,6 \pm 0,6 \times 10^{-8}$

**Примітки:** I – концентрація препаратів по 20 мг/тварину в день; II – концентрація препаратів по 10 мг/тварину в день; III – концентрація препаратів по 5 мг/тварину в день; K2 – тварини, які не отримували антибактеріальні препарати.

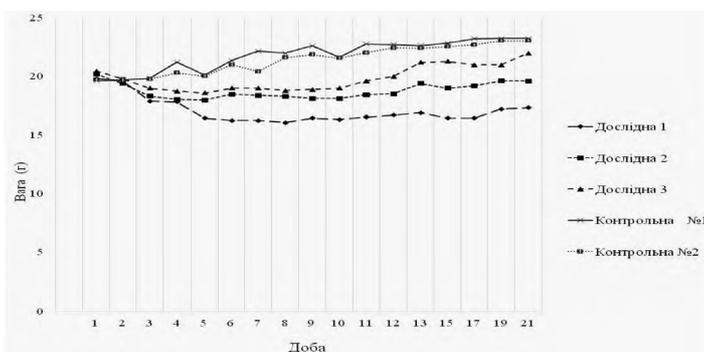


Рисунок 1. Динаміка зміни ваги тварин в процесі моделювання дисбіотичних станів.

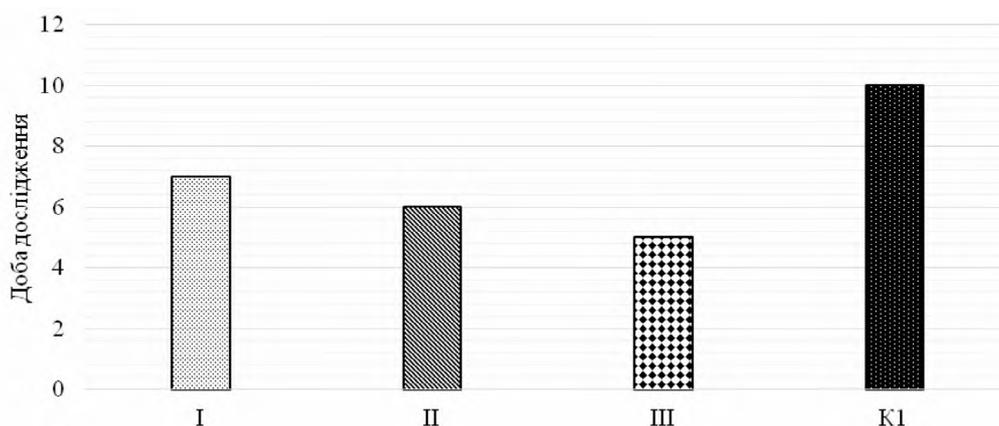


Рисунок 2. Тривалість виділення вірусу поліомієліту у мишей з дисбіозом.

**Примітки:** I – тварини, які отримували антибіотики в концентрації 20 по мг/тварину в день; II – тварини, які отримували антибіотики в концентрації 10 по мг/тварину в день; III – тварини, які отримували антибіотики в концентрації 5 по мг/тварину в день;

K1 – тварини, які не отримували антибіотики з метою формування дисбіозу.

Термін виведення ентеровірусів у тварин з дисбіозом складав 5 днів, а у контрольних тварин він становив 10 днів. Крім того, встановлено залежність тривалості виділення ентеровірусів від дози використаних антибіотиків: з фекальних мас тварин, які отримували антибіотики в дозах 10-20 мг/тварину в день вірус поліомієліту здатен виділятися протягом 5 днів, при зниженні дози препарату до 5 мг/тварину в день, тривалість виділення ентеровірусів подовжувалася на 1 добу.

**Висновки.** Результати досліджень показали ефективність моделювання дисбіотичних порушень у лабораторних тварин шляхом перорального введення комплексу ампіциліну та метронідазолу. Експериментально обґрунтовано оптимальну дозу для моделювання дисбіозу: 10 мг/тварину в день. Встановлено, що зростання дози антибіотиків у два-чотири рази несуттєво позначається на бактеріологічних показниках, а супроводжується лише вираженою втратою маси тіла тварин. Крім того, показано, що розвиток дисбіозу у мишей, сприяє більш швидкому звільненню тонкої та товстої кишок від вірусу поліомієліту 2 типу. У таких тварин виділення вірусів тривало близько 5-6 днів, в той час, як у контрольних особин вірус виділявся до 10 днів. Зроблено припущення, що представники нормаль-

ної мікрофлори можуть активно “маскувати” вірусні агенти, а використання антибактеріальних препаратів робить віруси більш доступними для факторів імунного захисту організму.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Sharon K. Kuss. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis / Sharon K. Kuss, Gavin T. Best, Chris A. Etheredge, Andrea J. Pruijssers, Johanna M. Frierson, Lora V. Hooper, Terence S. Dermody, Julie K. Pfeiffer // *Science*. – 2011. – Vol. 334. – № 6053 – P. 249-252.
2. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: Метод. рекомендації для врачей-курсантов. – Казань, 1989. – 30 с.
3. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. ВООЗ, Женева. – 2005. – С.112.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МЫШЕЙ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Понятовский В.А., Бобыр В.В., Настенко В.Б.  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Экспериментальная работа посвящена моделированию энтеровирусных инфекций у животных с дисбиотическими нарушениями в кишечнике. В качестве энтеровируса избран вакцинный штамм вируса полиомиелита 2 серотипа. Экспериментальной моделью служили белые мыши 30-дневного возраста линии Balb/c, прошедшие акклиматизацию. Дисбиоз формировали путем перорального введения животным комбинации антибактериальных препаратов ампициллина и метронидазола в дозах по 5, 10 и 20 мг / животное в день.

Результаты исследований показали, что после приема внутрь комплекса ампициллина и метронидазола у лабораторных животных формируется выраженный дисбиоз. Определена оптимальную дозу для моделирования дисбиоза данными препаратами: по 10 мг/животное в день. Установлено, что увеличение дозы антибактериальных препаратов не влияет на глубину дисбиотических проявлений в кишечнике мышей, а проявляется только уменьшением веса тела животных.

Кроме того, экспериментально доказано, что развитие дисбиоза у мышей, способствует более интенсивному освобождению кишечника от энтеровирусов. У животных с дисбиозом выделение вирусов длилось около 5-6 суток, в то время, как в контрольных животных вирус выделялся до 10 суток. Сделано предположение, что бактерии могут "маскировать" вирусы от факторов иммунной защиты, а снижение количества бактерий в кишечнике после проведенной антибиотикотерапии ускоряет освобождение организма от вирусных агентов. Не исключено, что вирусы способны устанавливать "симбиотические" отношения с бактериями и благодаря этому дольше находиться в кишечнике животных, хотя, очевидно, существуют и другие факторы, которые влияют на скорость их выведения из организма животных.

**Ключевые слова:** дисбиоз, нормальная микрофлора, антибиотики, энтеровирусы.

## ENTEROVIRUSES DISEASES MODELING IN LABORATORY MICE WITH DYSBIOSIS

V.A. Ponyatovsky, V.V. Bobyr, V.B. Nastenko  
Bogomolets National Medical University,  
Kiev, Ukraine

**Summary.** The experimental work is devoted to modeling the enteroviral infections in animals with dysbiotic dysfunctions of intestine. As enterovirus, a vaccine strain of serotype 2 poliovirus was selected. The white 30 days old mice of Balb/c line that passed acclimatization were taken as an experimental model. Dysbiosis was formed by oral injection of combination of antibacterial preparations ampicillin and metronidazole in doses of 5, 10 and 20 mg/animal a day.

The results of the researches showed that after oral injection of complex of ampicillin and metronidazole in laboratory animals formed pronounced dysbiosis. The optimum dose for modeling dysbiosis with these preparations was determined as 10 mg/animal. It was established that increasing the dose of antibacterial preparations does not impact on depth of dysbiotic displays in mice's intestine and occurs only in decreased animal's body weight.

In addition, it is experimentally proved that the development of dysbiosis in mice promotes more rapid release of intestinal type 2 poliovirus. The term of virus's evacuation in such animals lasted for 5-6 days, while in control group it took up to 10 days. It is suggested that bacterial cells might "mask" the viruses from the factors of immune protection and decrease of number of bacteria in the intestine after antibiotic therapy accelerates the ongoing release of the organism from viral antigens. It is possible that viruses are able to establish "symbiotic" relations with bacteria and, thus, stay longer in the intestine of animals, although, obviously there are other factors that affect the rate of excretion of viral antigens from animals' organisms.

**Key words:** dysbiosis, normal microflora, antibiotics, enteroviruses.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616 – 056.3 – 053.2 : 664.236

**ГЛЮТЕН-ЧУТЛИВА ЕНТЕРОПАТІЯ:  
СТАН ПРОБЛЕМИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ**

Горобець Анастасія Олександрівна,  
nastena\_hora@mail.ru

Горобець А. О.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна  
ДЗ "Дорожня клінічна лікарня № 1, ст. Київ" ДТГО "Південно-Західна залізниця", м. Київ, Україна

**Ключові слова:** діти, целиакія, глютен-залежні захворювання, непереносимість глютену без целиакії, харчова алергія на білки злаків

**Вступ.** Целиакія (глютен-чутлива ентеропатія, хвороба Гі-Гейтера-Гейбнера, глютенчутлиवासпру, кишечний інфантилізм) – відоме з давніх-давен захворювання, дослідження якого залишається актуальним у наш час. "Хронічна імунопосередкована хвороба тонкої кишки, що характеризується розвитком гіперрегенераторної атрофії слизової оболонки тонкої кишки у відповідь на введення глютену у генетично схильних осіб" – так визначається патологія на сучасному етапі її вивчення. Клінічні симптоми захворювання були вперше описані у I – II столітті н.е. греками Aretaios та Aurelianus, які звернули увагу на хронічні проноси з перевагою жирних випорожнень, що спостерігалися переважно у дітей та жінок, і назвали патологію "Morbuscoeliacus" або "Diathesiscoeliacus". У XVII – XIX століттях в країнах Європи з'явився термін "спру". Детальний опис захворювання було зроблено англійським лікарем Samuel J. Gee у 1888 році, американським дослідником C. Herter у 1908 році і німцем O. J. L. Neuberg у 1909 році. У 1950 році голландський педіатр W. K. Dicke пов'язав розвиток целиакії у дітей із токсичним впливом фракції пшеничного білка – гліадину [5, 6]. За даними епідеміологічних досліджень, проведеними в Європі та США, розповсюдженість глютен-чутливої ентеропатії у загальній популяції населення складає 0,5 – 1%.

Пройшло доволі багато років відтоді нами було досліджено патогенез глютен-чутливої ентеропатії та визначено елімінаційні заходи єдиним можливим методом лікування, проте проблема целиакії не може вважатися остаточно вирішеною. Така тенденція обумовлена багатьма факто-

рами. Зокрема через значну варіабельність клінічних проявів за рахунок атипичних та латентних його форм захворювання часто залишається не діагностованим. У 1991 році Річард Логан висловив думку про те, що проблема целиакії може бути порівняною із айсбергом: існує значно більше не діагностованих випадків, ніж діагностованих. Так, зокрема, у США вважають, що на кожен діагностований випадок целиакії припадає 53 випадки не діагностованого захворювання [19]. В Європі нараховують близько 2,5 млн хворих на глютен-чутливу ентеропатію, проте у 85% випадків захворювання є нерозпізнаним і хворі не отримують належного лікування [15].

Іншою проблемою є те, що надзвичайно велика кількість пацієнтів з глютен-чутливою ентеропатією тією чи іншою мірою порушують сувору аглютену діету. Це відбувається як свідомо, так і несвідомо. Дотримуватися безглютену дієти доволі важко. Прихильність пацієнтів з целиакією до позитивного дотримання певних принципів харчування різноманітна. Як демонструють дослідження O. Jadresin, до 40% хворих порушують дієту через невдоволеність смаком безглютену продуктів [13]. За повідомленням інших авторів, близько половини пацієнтів порушують аглютену дієту, при цьому 33% – епізодично і до 14% – систематично [7, 12]. Низка досліджень причинами погіршень у дотриманні дієтичних рекомендацій вбачають вищу вартість і меншу доступність продуктів у звичайних маркетах [18], відсутність соціальної підтримки, неможливість отримати безглютену харчування поза домом, недостатнє усвідомлення

пацієнтами наслідків порушення дієти, а також протестна поведінка підлітків [7, 17]. Тривале спостереження, яке проводилося протягом 28 років під керівництвом O'Leary, виявило, що лише 50% пацієнтів є цілком комплаєнтними до безглютенної дієти, 32% регулярно і 18% епізодично вживають глютенвмісні продукти [7, 16]. Несвідоме порушення аглютенного харчування пов'язано з вживанням так званого "прихованого" глютену [5]. Спектр продуктів, до складу яких входить глютен, на разі не обмежується крупами та хлібобулочними виробами. Даний білок входить до складу багатьох популярних продуктів, які традиційно вживає як доросле, так і дитяче населення у щоденно-му харчовому раціоні.

Окрім того, сьогодні існує значна кількість випадків, коли діагноз "целиакія" встановлюється лише на основі клінічних ознак або серологічних тестів без морфологічного підтвердження; морфологічна діагностика часто проводиться з помилками [5]. Тут варто зупинитися на захворюваннях, які за своїми клінічними і навіть деякими параклінічними проявами наслідують глютен-чутливу ентеропатію, проте є абсолютно іншими патологіями.

Проведені протягом останніх 10 років дослідження виявили існування патології, в основі якої лежать реакції, в розвитку яких неможливо встановити ані алергічний, ані аутоімунний механізм. На разі їх визначають як непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) (non-celiacglutensensitivity) [4, 20]. Таким чином, НГБЦ визначають як наявність патологічних реакцій, що розвиваються у відповідь на вживання глютену за умови виключення алергічного або аутоімунного генеза (діагноз виключення). НГБЦ характеризується: негативними результатами алергічних проб до пшениці (прік-тести, відсутність титрів IgE до пшениці або глютену); негативні результати спеціальних для целиакії серологічних досліджень (титри анти-ендомізіальних антитіл і/або антитіл до тканинної трансглютамінази); відсутність морфологічних ознак ентеропатії з можливою наявністю в крові біо-маркерів природних імунних реакцій до глютену (антитіл до гліадину); клінічна симптоматика подібна до целиакії та/або харчової алергії, у пацієнтів, які відзначають покращення після початку аглютенної дієти.

У клінічній картині НГБЦ переважають наступні позакишечні симптоми: порушення поведінки, психоемоційні розлади, анемія, артралгії та оссалгії, судоми, м'язева гіпотонія, втрата ваги, головні болі, шкірний висип, хронічна втома. З боку шлунково-кишкового тракту при НГБЦ типовими проявами є абдомінальний біль, метеоризм, розлади випорожнень у вигляді діареї або закрепи. Специфічні лабораторні тести, що підтверджують або виключають діагноз НГБЦ, відсутні. Для спрощення встановлення діагнозу НГБЦ можна скористатися діагностичними критеріями, запропонованими U. Volta і R. Giorgio 2012 року. Дані критерії включають: швидке виникнення патологічних кишечних та/або позакишечних реакцій після вживання або введення глютену; зникнення симптоматики та скарг після виключення глютену з харчового раціону; розвиток симптоматики після повторного введення глютену; негативні тести на наявність IgE-антитіл до пшениці, а також шкірні прік-тести; негативні специфічні

для целиакії серологічні маркери; позитивний тест на наявність агліадинових антитіл переважно IgG (виявляється більш ніж у половині пацієнтів); Відсутність ентеропатії за результатами інтестинальної біопсії при виявленні підвищеної кількості інтраепітеліальних лімфоцитів; позитивні HLA-DQ2/DQ8 тести (виявляються у 40% пацієнтів).

Останні дослідження акцентують увагу на можливу роль здатних до бродіння олігосахаридів, моносахаридів, дисахаридів і поліолів (FODMAPs) у розвитку НГБЦ. Цікаво, що окрім молока, бобових, меду, деяких фруктів (кавун, вишня, манго, груша), овочів та зелені (цикорій, кріп, буряк, лук-порей), багатими джерелами FODMAPs є пшениця та жито, а також інші зернові, що містять протеїни глютену.

Харчова алергія, в основі якої лежить патологічна імунологічна реакція на білки пшениці – інша патологія, симптоми якої часто імітують прояви глютен-чутливої ентеропатії. Когортне дослідження, проведене у Стокгольмі за участю 2336 дітей віком 4 років, виявило сенсibiliзацію до білків пшениці у 4% обстежених [10, 11]. Інше тривале дослідження за участю 273 дітей виявило, що кількість дітей із підвищеним рівнем IgE до пшениці прогресивно збільшується з віком від 2 до 9%. [4, 14]. В залежності від дози алергена та стану імунної системи при харчовій алергії виникають класичні алергічні прояви з ураженням шкіри (атопічний дерматит, кропив'янка тощо), шлунково-кишкового тракту і/або дихальних шляхів (риніт, астма); інколи можливий розвиток анафілаксії. Основна роль у патогенезі даних реакцій належить антитілам IgE. Діагноз харчової алергії на білки пшениці достатньо легко встановлюється на підставі клінічних даних, а також позитивних алергологічних досліджень (прік-тестів, виявлення специфічного IgE до білків пшениці).

Виявлення специфічних біомаркерів харчової алергії і целиакії – перший крок у діагностичному процесі, що включає генетичне дослідження і морфологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки. Після виключення харчової алергії і целиакії у дітей, у яких спостерігається зв'язок скарг із вживанням глютенвмісних продуктів і покращення самопочуття після виключення цих продуктів з харчового раціону, можна запідозрити наявність НГБЦ.

Чи варто витрачати час та доволі велику суму грошей заради того, щоб встановити, яке саме глютен-залежне захворювання у дитини, враховуючи, що виключення з раціону харчування глютен-вмісних продуктів є основним шляхом здолання проблеми при кожній з цих патологій? Відповідь на це запитання стверджувальна. Хворі на целиакію потребують дотримання суворої агліадиновної дієти протягом усього життя у той час, як необгрунтована прихильність дітей до даної дієти є небезпечною, оскільки позбавляє організм есенціальних нутрієнтів та вітамінів, що містяться у зернових [4].

Доволі часто діагноз захворювання намагаються встановити через кілька місяців чи років після того, як була призначена безглютенна дієта, що значно ускладнює і, навіть, унеможливає діагностику [5, 6]. Тому впровадження чітких інструкцій та алгоритмів діагностики захворювання залишається одним з пріоритетних на-

прямків дитячої гастроентерології і вимагає активної імплементації на всіх рівнях педіатричної допомоги.

Серед сучасних аспектів целиакії, які активно досліджуються ученими всього світу, є, зокрема, вплив факторів зовнішнього середовища на розвиток захворювання, а також перебіг глютен-чутливої ентеропатії асоційованої з іншими захворюваннями – кишківника та інших органів. Так, наразі доведено, що можливим є набутий варіант целиакії, при якому синдром мальабсорбції виникає після перенесених кишечних інфекцій, тривалого застосування антибіотиків (неоміцину, мономіцину) або ж як прояв колагенозів. Отримано переконливі докази ролі ротавірусу та аденовірусу 12 типу у розвитку захворювання [6].

Вагома увага приділяється дослідженню екзокринної функції підшлункової залози при глютен-чутливій ентеропатії. За даними Бельмера С.В. і Гасіліної Т.В., екзокринна недостатність підшлункової залози має місце у 88% хворих дітей в активній стадії захворювання і 79% пацієнтів у фазі ремісії [1]. Р.Т. Regan et al (1980) виявили панкреатичну недостатність у половини хворих на целиакію, причому в 10% випадків ця недостатність була важкого ступеня. А. Carroccio et al (1991) визначили, що при целиакії в 22,7% випадків є зниженою продукція трипсіну та/або ліпази за результатами секретин-церулеїнового тесту [9]. Пізніше цими ж авторами було встановлено зменшення вмісту хімотрипсіну у випорожненнях у 37% хворих на целиакію [8]. Група дослідників Донецького медичного університету за допомогою визначення фекальної еластази-1 діагностували екзокринну недостатність підшлункової залози легкого ступеня у 15,6%, помірного ступеня – 3,1% і важкого ступеня – 3,1% хворих на целиакію [2]. Вважаючи на те, що супутні порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози погіршують ефективність лікування пацієнтів із глютен-чутливою ентеропатією (за даними Е.Ю. Губської, в 15,7% випадків) [3], вивчення даної проблеми не повинно залишатися за межами поля зору лікарів.

Аналізуючи приведені дані, обсяг невирішених питань, пов'язаних з целиакією, чітко демонструє, що захворювання є актуальним в педіатрії на сьогодні і вимагає подальшого вивчення в багатьох напрямках. Глобальна тенденція до збільшення споживання глютену, якою, можливо, можна пояснити факт виникнення “епідемії” целиакії та стрімкий ріст глютен-залежних захворювань, наявність недоліків в алгоритмах діагностики патології, розвиток ускладнень з боку інших органів, що погіршують перебіг ентеропатії та її прогноз, а також вплив факторів зовнішнього середовища на маніфестацію та розвиток хвороби визначають ті напрямки, у яких повинна рухатись сучасна педіатрія з метою достеменного і глибокого вивчення проблеми целиакії у дітей.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Зверков И.В., Курзаева Е.К. Поражение поджелудочной железы при целиакии // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 10–13.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Патология поджелудочной железы, первичная и вторичная панкреатическая недостаточность при заболеваниях кишечника // Новости медицины и фармации. – 2012. – Гастроэнтерология. – С. 40–44.
3. Губская Е.Ю. Нарушение безглютеновой диеты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы как две основные причины неудовлетворительных результатов лечения целиакии // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4. – С. 57–60.
4. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глютен-зависимых заболеваний // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1 (75). – С. 160–164.
5. “Клинические аспекты целиакии у детей”: Пособие для практических врачей-педиатров/ Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, Ю.А.Лыскова и др. – М.: МедЭкспертПресс, 2007. – 79 с.
6. Майданник В.Г. “Болезни органов пищеварения у детей”. – К.: СП “ИнтертехноОрук”, 2010. – 1157 с., с.811 – 887.
7. Фуголь Д.С., Шрайнер Е.В., Лобанов Ю.Ф., Кислова Т.Б., Тропина Т.В. Compliance к безглютеновой диете детей при целиакии // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 24. – С.1206.
8. Carroccio A, Iacono G., Lerro P. et al. // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – № 6. – P. 1839 – 1844.
9. Carroccio A, Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after a gluten free diet // Gut/ – 1991/ – Vol.32. – P. 796–799.
10. Catassi C., Kryszak D., Bhatti B. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 // Ann. Med. – 2010. – Vol. 42. – P. 530–538.
11. Catassi C., Kryszak D., Louis-Jacques O. et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1454 – 1460.
12. Fabiani E., Taccari L.M., Rötisch I.-M. et al. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study // J Pediatr. 2000. Vol. 136. P. 841–843.
13. Jadreškin O. Adherence to Gluten-free Diet in Children with Celiac Disease // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2008. Vol. 47 (3). P. 344–348.
14. Matricardi P. M., Bockelbrink A., Beyer K. et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38. – P. 493 – 500.
15. Mearin M.L. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007; 37 (3):86 – 105.
16. O’Leary C., Wieneke P., Healy M. et al. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: A 28-year follow-up // Am J Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 2437–2441.
17. Olsson C., Hornell A. Ivarsson A., Sydner Y.M. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with gluten-free diet // J Hum Nut Diet. 2008. Vol. 21. P. 359–467.
18. Singh J., Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods // J Hum Nut Diet. 2011. Vol. 24. P. 479–486.
19. Sood M.R. Disorders of Malabsorption. Nelson Textbook of pediatrics. – 18-th ed. / Eds.: R.Kliegman, R.Behrman, H.Jenson, B.Stanton. – Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2007. – P. 1591 – 1593.
20. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., Troncone R. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity // BMC. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 85.

**ГЛЮТЕН-ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ  
У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Горобец А.А.

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина  
ГУ "Дорожная клиническая больница № 1,  
ст. Киев" ГТОО "Юго-Западная железная дорога",  
г. Киев, Украина*

**Резюме.** Статья посвящена проблемам глютен-чувствительной энтеропатии (целиакии), возникшим в настоящее время на современном этапе развития педиатрии. В частности, обращается внимание на частоту недиагностированных случаев заболевания, проблему нарушения пациентами безглютеновой диеты с освещением причин данных нарушений, а также вопросы постановки диагноза целиакии через несколько месяцев и, иногда, лет после назначения аглютеновой диеты, что в значительной мере осложняет, а в некоторых случаях делает невозможной диагностику патологии. Отдельно уделяется внимание глютен-зависимым заболеваниям – проблеме, которая активно исследуется в последнее время учеными разных стран. Описываются такие глютен-зависимые заболевания как непереносимость глютена без целиакии и пищевая аллергия на белки злаков, приводится краткая дифференциальная диагностика вышеприведенных патологических состояний и целиакии. Кроме того, указывается на проблему сопутствующей патологии глютен-чувствительной энтеропатии, в частности экзокринной недостаточности поджелудочной железы, как приоритетное направление дальнейшего исследования целиакии.

**Ключевые слова:** дети, целиакия, глютен-зависимые заболевания, непереносимость глютена без целиакии, пищевая аллергия на белки злаков

**GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY  
IN CHILDREN: STATE OF THE PROBLEM  
ON MODERN STAGE**

A.O. Horobets

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine  
SE "The Road Clinical Hospital № 1, Art. Kiev  
"GTOO"South-Western Railway "  
Kiev, Ukraine*

**Summary.** The article is dedicated to problems of gluten-sensitive enteropathy (celiac disease) appearing nowadays on modern stage of pediatric science development. In particular, special attention is paid on the rate of non-diagnosed cases of the disease, the problem of violation of gluten-free diet by children with following reflection of this phenomenon and the problem of celiac diseases diagnosing several months and, sometimes, years after gluten-free diet prescription which complicates diagnostics and makes it impossible in some cases. Gluten related disorders – the problem which is being actively investigated and discussed by scientists world wide – is described in the article as well. Such gluten related disorders as gluten sensitivity without celiac disease and food allergy to cereals' proteins are discussed and differentiated with celiac disease. The problem of celiac disease accompanied by concomitant pathologies, especially exocrine insufficiency of the pancreas, is pointed out besides. It is discussed to be one of prior directions of gluten-sensitive enteropathy problem following study.

**Key words:** children, celiac disease, gluten-related disorders, gluten sensitivity without celiac disease, food allergy to cereals' proteins

## КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

УДК 616.221- 008.55:614.8

## УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНОГО ВУХА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



Дєєва Юлія Валеріївна,  
deyeva@bigmir.net

Дєєва Ю.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме:** В лекції наведені сучасні погляди на проблему вестибулярних дисфункцій у хворих на цукровий діабет. Актуальність проблеми обумовлена збільшенням кількості даної патології та високою інвалідізацією хворих. Оцінено, що вестибулярні розлади є одним з найбільш ранніх ускладнень, що виникають у хворих на цукровий діабет і можуть слугувати маркерами розвитку ускладнень діабетичного процесу. Наведені різноманітні схеми лікування і реабілітації вестибулярної дисфункції у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** вестибулярна дисфункція, цукровий діабет, вестибулярна компенсація.

Питання ураження вестибулярної системи в цілому та структур внутрішнього вуха, як його частини на сьогодні є важливою та до кінця не вирішеною проблемою оториноларингології, зокрема такого її розділу як отоневрологія. Питання ураження вестибулярної системи в цілому та структур внутрішнього вуха, як його частини на сьогодні є важливою та до кінця не вирішеною проблемою оториноларингології, зокрема такого її розділу як отоневрологія.

Відомо, що функції сенсорних аналізаторів є одними з надійних критеріїв оцінки стану здоров'я людини, а їх зміни часто призводять до втрати профпридатності, зниження працездатності та інвалідності [1,3,4,5].

За даними ВООЗ, за останні десятиріччя поширеність ЦД (цукровий діабет) у країнах світу зросла в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4%, а в розвинутих країнах світу – до 8-10%.

За даними офіційної статистики, загальна кількість хворих на цукровий діабет в Україні становить 1 183 011 осіб, у тому числі 7 666 дітей віком до 18 років.

Аналіз даних літератури та клінічний досвід свідчать про те, що у хворих на цукровий діабет патологічні зміни відбуваються в усіх органах та системах організму. Але найбільш суттєвим є негативний вплив порушення обміну глюкози на судини кінцівок та функції сенсорних аналізаторів, зокрема зорового, вестибулярного та слухового [11]. Та якщо зміни зорового аналізатора, нирок та

кінцівок у хворих на цукровий діабет є визнаними, дослідженими та загально прийнятими у клінічній практиці, данні відносно стану внутрішнього вуха у науковій літературі є суперечливими, а дослідження саме вестибулярного апарату поодинокими. В той час як оцінка функціонального стану слухового та вестибулярного аналізаторів необхідна не лише для визначення характеру захворювання, а й для з'ясування ряду експертних питань, для профвідбору та профорієнтації.

За визначенням ВООЗ, захворюваність на ЦД носить характер наростаючої пандемії та має такі масштаби, що світове співтовариство прийняло ряд нормативних актів (Сент-Вінсентська декларація 1989 року, Веймарська ініціатива 1997 року, резолюція 61 Генеральної Асамблеї ООН 2006 року), спрямованих на боротьбу з цим виключно важким за своєю природою захворюванням. Директор Центру діабету ВООЗ і Міжнародного інституту по дослідженню діабету в Австралії П. Зіммет сказав: «Очікується глобальне цунамі діабету, катастрофа, яка стане кризою охорони здоров'я ХХІ століття, це може вперше за останні 200 років понизити тривалість життя в глобальному масштабі» [2,4,6,]. Епідеміологічні дослідження, які проводилися в різних регіонах України фахівцями Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України показали, що при активних масових обстеженнях населення на кожного раніше

zareєстрованого хворого на діабет виявляють 3-4 нових, раніше не zareєстрованих хворих [4]. Що ж стосується розподілу захворювання по різних регіонах України, то найвища захворюваність реєструється в Києві та Київській області, а також у Донецькій області. З одного боку, це результат кращої діагностики хвороби в цих регіонах, з другого — впливу несприятливих факторів довкілля. У Києві серед усіх хворих на діабет було діагностовано близько 5% хворих у стані компенсації. У країнах Європи кількість компенсованих хворих складає приблизно 16%.

Цукровий діабет є не лише медико-соціальною, але і загальнолюдською проблемою, актуальність і значимість якої постійно зростає. Це зумовлено, з одного боку, як вже згадувалось високими показниками поширеності і захворюваності на цукровий діабет, а з іншого — великою частотою розвитку ускладнень, що є, у свою чергу, найважливішою причиною ранньої інвалідизації та смертності хворих [3,6,8].

При вивченні ролі лікарів різних спеціальностей у виявленні в населення ЦД встановлено, що основна роль належить лікарям-терапевтам, до яких звернулося більше половини (55,8%) усіх первинних пацієнтів з приводу типових діабетичних скарг. Лікарі-ендокринологи первинно встановлюють діагноз ЦД лише у 10,6 % пацієнтів, на долю інших спеціалістів (гінекологи, дерматологи, хірурги, невролог, оториноларингологи) сумарно припадає 33,6% встановлення діагнозу ЦД. Такі дані є безумовним підтвердженням необхідності всебічного обстеження та вивчення особливостей ураження вестибулярної функції у хворих на ЦД, особливо у випадках прихованих форм, коли ці зміни можуть бути одними з перших проявів вищезазначеної патології і дадуть можливість ранньої діагностики розладів.

Аналіз даних літератури та клінічний досвід авторів [1,2,4] свідчать про те, що у хворих на цукровий діабет патологічні зміни відбуваються в усіх органах та системах організму. Але найбільш суттєвим є негативний вплив порушення обміну глюкози на судини кінцівок та функції сенсорних аналізаторів, зокрема зорового, вестибулярного та слухового [11]. Та якщо зміни зорового аналізатора, нирок та кінцівок у хворих на цукровий діабет є визнаними, дослідженими та загально прийнятими у клінічній практиці, дані відносно стану внутрішнього вуха у науковій літературі є суперечливими, а дослідження саме вестибулярного апарату поодинокими. В той час як оцінка функціонального стану слухового та вестибулярного аналізаторів необхідна не лише для визначення характеру захворювання, а й для з'ясування ряду експертних питань, для профвідбору та профорієнтації.

Для визначення особливості змін вестибулярного аналізатору застосовуються методи клінічного обстеження вестибулярної та слухової функції, стану мікроциркуляторного русла, магістральних судин голови та шиї в у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів. Хворим проводиться повний комплекс клінічних вестибулометричних методик, що дозволяє кількісно і якісно визначити порушення статико-кінетичної рівноваги, параметри спонтанного, позиційного ністагмів, експериментальної ністагмової реакції при калоричній й обортовій стимуляції, які реєструються до-

помогою електроністагмографії, враховуючи показники електроокулографії.

Впродовж багатьох десятиріч минулого сторіччя та у теперішні роки ХХІ сторіччя для лікування ВД (вестибулярної дисфункції) оториноларингологи використовували різноманітні препарати та методи. Поліетіологічність захворювання пояснює з одного боку велику кількість різноманітних методів лікування, але з іншого боку характеризують відсутність методів, які давали б швидкий позитивний результат.

У лікуванні ВД слід розділяти лікування гострої ВД, коли на перший план виходить симптоматичне лікування, спрямоване на усунення гострого нападу запаморочення та більш пізні заходи, спрямовані на реабілітацію хворого та досягнення компенсації вестибулярної функції, які можна визначити як «вестибулярну реабілітацію» [3, 6, 8].

Для лікування гострого нападу серед медикаментозних препаратів використовують вестибулярні супресори основних трьох груп: антихолінергічні засоби, антигістамінні препарати та бензодіазепіни. Проте зважаючи на численні протипокази та ускладнення від їх застосування, як то сухість в роті, сонливість, порушення адаптації. І навіть амнезія і галюцинації, їх використання особливо у хворих на ЦД значно обмежено. Крім того, існують роботи, які свідчать, що антихолінестеразні засоби не зменшують вестибулярного запаморочення, і, навпаки уповільнюють розвиток вестибулярної компенсації. Обмеження використання антигістамінних засобів пов'язано з тим, що далеко не всі блокатори H1-гістамінових рецепторів долають гематоенцефалічний та гематолабиринтний бар'єр, а побічні ефекти пов'язані з їх антихолінергічною активністю. Обмеженість використання бензодіазепінів пов'язана зі швидким формуванням залежності, наявністю значної кількості побічних ефектів та здатністю уповільнювати досягнення вестибулярної компенсації.

Складність лікування вестибулярних розладів пов'язана також з патофізіологічними та біохімічними особливостями реалізації вестибулярних рефлексів. Так в реалізації вестибулоокулярного рефлекса беруть участь щонайменше чотири медіатори. Ще декілька медіаторів задіяні в модуляції нейронів рефлексорної дуги. Основним збуджуючим медіатором є глутамат Ацетілхолін є антагоністом як центральних, так і периферичних М-холінорецепторів. Однак рецептори, які імовірно відіграють ведучу роль в розвитку запаморочення, відносяться до M2-підтипу і знаходяться у ділянці варолієвого мосту і довгастого мозку. ГАМК і гліцин – є гальмівними медіаторами, які приймають участь в передачі нервового імпульса між другими вестибулярними нейронами і нейронами окорухових ядер. Стимуляція обох підтипів ГАМК-рецепторів здійснює подібний вплив на вестибулярну систему. В експериментальних дослідженнях на тваринах було доведено, що специфічний агоніст ГАМК-рецепторів – баклофен, знижує тривалість реакції вестибулярної системи на подразники.

Важливим медіатором вестибулярної системи є гістамін. Його рецептори знаходяться у різних відділах ве-

стибулярної системи. Описано три основні підтипи гістамінових рецепторів – Н1, Н2, Н3. Ці дослідження рецепторів стали підставою створення такого препарату як бетагстін дігидрохлорид, який блокує Н3-рецептори центральної нервової системи. Завдяки цьому препарат збільшує вивільнення нейромедіаторів з нервових закінчень пресинаптичної мембрани, що спричинює пригнічуючий ефект відносно вестибулярних ядер стовбура головного мозку.

Серед найбільш широко вживаних препаратів слід назвати вазокоригуючі та ноотропні препарати, дія яких скерована на нормалізацію метаболізму нервової та судинної системи [11]. Одним з найбільш поширених у лікувальних схемах препаратом, що пришвидшує та підвищує повноту вестибулярної компенсації є пірацетам (ноотропіл). Діюча речовина цього препарату є циклічним похідним гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), що здійснює цілу низку фізіологічних реакцій, які реалізуються у відновленні нормальної функції клітинних мембран. На нейрональному рівні пірацетам модулює нейромедіацію (холінергічної та глутаматергічної системи), має нейропротекторну, проти судомну активність, покращує нейропластичність. На судинному рівні пірацетам підвищує пластичність еритроцитів, знижує їх адгезію до судинного ендотелію, гальмує агрегацію тромбоцитів та покращує мікроциркуляцію в цілому.

Проведені рядом авторів дослідження вказують на прискорення вестибулярної компенсації під дією ноотропіла [11]. Проте більшість робіт присвячені оцінці ефективності лікування гострої вестибулярної дисфункції, коли дія несприятливого фактора припинялась. В ситуації, коли припинення дії вертигопровокуючого фактора неможливе, наприклад, в ситуації дії токсичного фактора, як у випадку хронічної діабетичної інтоксикації, навіть використання цього препарату у високих дозах не завжди приводить до досягнення бажаного ефекту, особливо в ситуації розвитку периферичного кохлео-вестибулярного синдрому.

Препарати нікотинової кислоти, АТФ, кокарбоксілаза, кавінтон, трентал, серміон, циннаризін, папаверин, а серед ноотропних – аміналон, церебролізін, пірацетам, ноотропін знайшли місце у безлічі різноманітних схем лікування [4, 5, 11]. Широко застосовуються вітаміни С, А, Е та групи В.

У значній кількості хворих периферичним кохлео-вестибулярним синдромом при призначенні вітамінів групи В та біостимуляторів (ФІБС, алое, скловидне тіло) підвищується тонус судин та посилюються явища ангіоспазму, що призводить до погіршення самопочуття і прогресування приглухуватості [11].

Тому автор рекомендує при призначенні цих препаратів враховувати стан тонусу судинної системи. Автори проводять контроль показників цих досліджень у процесі лікування, що дає змогу корегувати його схеми. Лікування за схемами вищеназваних авторів першочергово спрямовані на нормалізацію тонусу судин головного мозку, корекцію венозних порушень, пульсового кровонаповнення, стану ЦНС та усунення порушень серцевої діяль-

ності, які, безперечно, можуть мати місце при ВД та СНП (сенсоневральна приглухуватість).

Впродовж багатьох десятиріч отоларингологами широко застосовуються фізіотерапевтичні методи. Залежно від етіології призначають масаж шиї та плечового відділу, ендоназальний іонофорез ферментів.

Поряд з фізіотерапією при лікуванні сенсоневральних розладів автори пропонують використовувати іглорефлексотерапію, гірудотерапію, гіпербаричну оксигенацію.

Численні клінічні спостереження та обстеження вказують на те, що при лікуванні ВД та СНП необхідно враховувати причинний фактор, зміни мозкового кровообігу, загального стану організму, супутні захворювання, з обов'язковим застосуванням комплексу як психоакустичних, так і об'єктивних обстежень слухової та вестибулярної функцій, з оглядом невропатолога та терапевта та у разі необхідності додатковим проведенням МРТ та КТ головного мозку.

Таким чином, ЦД є поширеним ендокринним захворюванням, що призводить до частих уражень різних органів і систем. Стрімке зростання показників поширеності ЦД, медико-соціальні наслідки захворювання, які пов'язані з передчасною втратою здоров'я та працездатності у хворих, затрати на лікування основного захворювання та його ускладнень зробили пріоритетними всі питання, пов'язані з необхідністю поліпшити медичну допомогу хворим на ЦД.

#### **Конфлікт інтересів.**

*Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.*

#### **Джерела фінансування.**

*Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.*

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Дезонский А.И. К анализу влияния сахарного диабета на состоянии ЛОР-органов / А.И. Дезонский, Н.Д. Халангот, М.И. Волошина, Н.В. Лучина // Актуальные проблемы клинической медицины Донбасса: Материалы науч.-практ. конф. - Донецк. - 1993. - 119с.
2. Дедов И.И. Дисфункция эндотелия Б развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.В. Кочемасова, И.С. Северина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2001. - Т. 87. - №8. - С.1073-1084.
3. Митин Ю.В. Сахарный диабет и патология ЛОР-органов / Ю.В. Митин, А.В. Щербак // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1988. - № 6.-С. 65-69.
4. Мітін Ю.В. Стан вестибулярної функції у хворих на цукровий діабет / Ю.В. Мітін, Ю.В. Деева, О.В. Діхтярук // X з'їзд оториноларингологів України 22-25 травня 2005 р. м. Судак. - Київ. - 2005. - С. 336-337.
5. Назармухамедова Н.Ф. Патология ЛОР органов у больных сахарным диабетом / Н.Ф. Назармухамедова // Мед. Журн. Узбекистана. - 1988. - № 12. - С.43-44.
6. Розкладка А.И. Коррекция кохлео-вестибулярных нарушений у больных сахарным диабетом / А.И. Розкладка, Л.А. Савчук, Н.Н. Жердева, Б.Н. Маньковский // Журнал вушних, носовых и горловых хвороб. - 2006. - 3-с. - С. 29.
7. Хасанов С.А. Изменения в наружном и среднем ухе при сахарном диабете / С.А. Хасанов, С.Ю. Бабаджанова // Вестн. оториноларингологии. - 1986. - № 1.- С. 74-77.

8. Хасанов С.А. Ранние признаки проявления сахарного диабета у оториноларингологических больных / С.А. Хасанов // Вестн. оториноларингологии. - 1981. - № 5. - С. 29-31.

9. Мітін Ю.В. Бетасерк і ноотропіл в комплексному лікуванні сенсоневральної приглухуватості / Ю.В. Мітін, Ю.В. Деева / Журнал вушних, носових і горлових хвороб.-2006.-№3-С.-С.49.

10. Мітін Ю.В. Визначення ранніх та прихованих вестибулярних розладів у хворих на цукровий діабет / Ю.В. Мітін, Ю.В. Деева / Журнал вушних, носових і горлових хвороб.-2011. -№5-С.-С.158.

11. Шидловська Т.В., Заболотний Д.І. Шидловська Т.А. Сенсоневральна приглухуватість.-К.:Логос2006.-752с.

## ПОРАЖЕНИЕ ВНУТРЕННЕГО УША У БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Деева Ю.В.

Национальный медицинский университет

имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** В лекции приведены современные взгляды на проблему вестибулярных дисфункций у больных сахарным диабетом. Актуальность проблемы обусловлена увеличением количества данной патологии и высокой инвалидизацией больных.

Оценено, что вестибулярные расстройства является одним из самых ранних осложнений, возникающих у больных сахарным диабетом и могут служить маркерами развития осложнений диабетического процесса. Приведены различные схемы лечения и реабилитации вестибулярной дисфункции у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** вестибулярная дисфункция, сахарный диабет, вестибулярная компенсация.

## INNER EAR INJURY IN PATIENT WITH DIABETES MELLITUS

Y. Deyeva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Lecture gives modern views of the vestibular dysfunction problem in patients with diabetes mellitus. Actuality of the problem caused by the increasing number of disease and high patients disability. Vestibular disorders are one of the earliest complications arising in patients with diabetes mellitus and can serve as markers of diabetic complications process.

These is various schemes of treatment and rehabilitation of vestibular dysfunction in patients with diabetes.

**Keywords:** vestibular dysfunction, diabetes mellitus, vestibular compensation.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616-002.153

ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ: ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПІДХІД  
ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Діхтярук Олександр Вікторович,  
skydoctor@yandex.ua

Діхтярук О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Гострий риносинусит (ГРС) у дорослих – раптова поява двох або більше симптомів, один з яких закладеність носа або виділення з порожнини носа, біль в області обличчя, одностороння або симетрично з обох сторін, зниження або втрата нюху за умови, що симптоми зберігаються менше 12 тижнів. Алгоритми обстеження та лікування, запропоновані в останній редакції європейського погоджувального документа щодо риносинуситу і назального поліпозу (EPOS) 2012, може бути прийнято за основу протоколів надання допомоги хворим на ГРС у вітчизняній медичній практиці. ГРС може бути викликаний вірусними, бактеріальними або грибовими інфекціями. Основними патогенами є: *Streptococcus pneumoniae* (44%), *Haemophilus influenzae* (27%), *Moraxellacatarrhalis* (16%), *в-гемолітичний стрептокок* (7%), *BS. Pyogenes* (3%), *H. Parainfluenzae* (2%), *S. Aureus* (1%). Стандарт діагностики ГРС включає: збір анамнезу і скарги, візуальне дослідження верхніх дихальних шляхів, пальпацію передніх стінок приносних пазух, оптична риноскопія, аналіз лейкоцитарної формули крові та ШОЕ, променева діагностика. Лікування розраховано на 7-10 днів і передбачає: антибактеріальну терапію, теплі деконгестанти, теплі кортикостероїди, сольові розчини, антигістамінні, системні муколітики, жарознижуючі та протизапальні, немедикаментозні методи лікування та профілактики, пункція пазух. Сучасна концепція антибактеріальної терапії пацієнтів – SMART – use. Міжнародні асоціації IDSA та EPOS рекомендують: амоксицилін/клавуланат – препарату першого вибору, цефалоспорины – препарати вибору госпітальної групи хворих. Альтернативні препарати – макроліти, препарати резерву – респіраторні фторхінолони.

**Ключові слова:** риносинусит, синусит, класифікація, діагностика, лікування, EPOS, SMART –use.

**Вступ.** Синусити є серйозною проблемою сучасної медицини з урахуванням широкої поширеності і недостатньо розробленого підходу до лікування. Тому алгоритми обстеження та лікування, запропоновані в останній редакції європейського погоджувального документа щодо риносинуситу і назального поліпозу (EPOS) 2012, може бути прийнято за основу протоколів надання допомоги хворим на ГРС у вітчизняній медичній практиці.

З таким захворюванням, як риносинусит, у практичній діяльності стикається безліч лікарів різних спеціальностей – педіатри, оториноларингологи, пульмонологи, алергологи, терапевти, лікарі загальної практики. Системний підхід до трактування стану пацієнтів досі не створено, а сучасні розробки та ефективність лікування не повністю вирішують поставлену задачу. Проблема не є ендемічною для нашої країни. У всьому світі пошуками її вирішення займається безліч лікарів різних спеціальностей.

Гострий риносинусит (ГРС) у дорослих – раптова поява двох або більше симптомів, один з яких закладеність носа або виділення з порожнини носа, біль в області обличчя, одностороння або симетрично з обох сторін, зниження або втрата нюху за умови, що симптоми зберігаються менше 12 тижнів [ 9-10 ].

ГРС може бути викликаний вірусними, бактеріальними або грибовими інфекціями. Алергени та екологічні подразники можуть бути причиною запального процесу. Необхідно пам'ятати, що під визначення ГРС підпадає захворювання з посиленням симптомів після п'ятого дня або збереження симптомів більше десяти днів після звичайної застуди (гострого респіраторного вірусного захворювання) [ 3; 4; 12 ].

Гострий бактеріальний риносинусит – це запалення слизової оболонки, підслизового шару, а іноді окістя та кісткових стінок приносних пазух. Залежно від того, як

довго ці симптоми тривають, синусит класифікується як гострий, підгострий, хронічний, або рецидивуючий. Віруси є найбільш поширеною причиною "пускового механізму" гострого синуситу, але бактерії, які швидко приєднуються, відповідальні за більш серйозні патологічні зміни та перебіг клінічної картини [10;15].

У 2012 році, Асоціація Інфекційні Хвороби США (Infectious Diseases Society of America (IDSA), а також європейське товариство ринологів European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) випустила оновлені рекомендації для виявлення та лікування гострого бактеріального синуситу. Бактеріальний синусит може бути важко відрізнити від синуситу, викликаного вірусною інфекцією. Важливо своєчасно розрізнити етіологічні чинники, які спричинили ГРС, тому що вірусні інфекції не відповідають на лікування антибіотиками. Основні принципи IDSA та EPOS рекомендують проводити диференційну діагностику бактеріального та вірусного риносинуситу не керуючись лише на основі початкових симптомів захворювання, а зважати на те, як вони прогресують, і як довго вони тривають [6;7; 8; 10].

Гострий бактеріальний синусит (ГБС) є одним з найбільш поширених захворювань України, що складає 20-25% від загальної кількості стаціонарних хворих та 15-16% від амбулаторних пацієнтів [4].

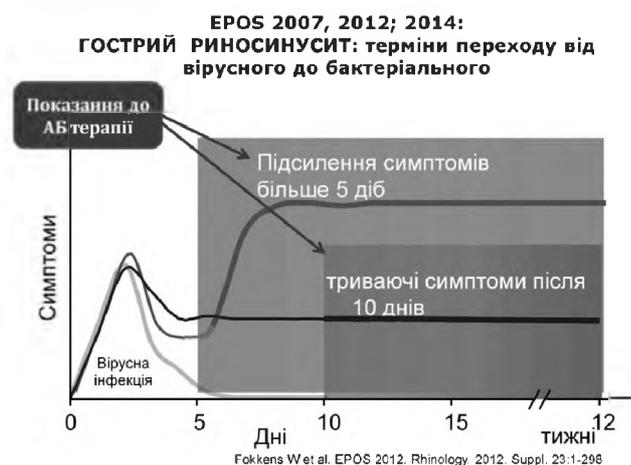


Рис. 1.

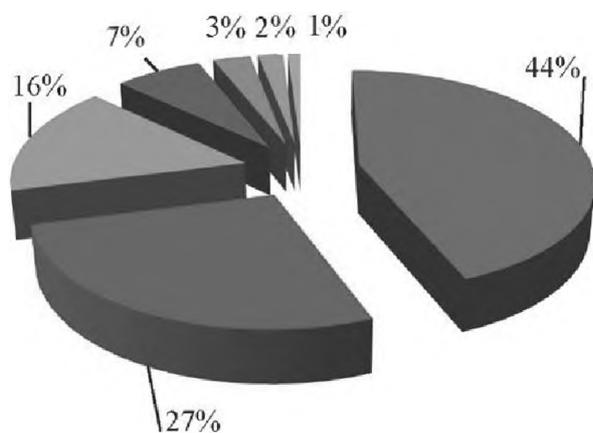


Рис. 2.

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень основними патогенами, відповідальними за розвиток ГБС, є *Streptococcus pneumoniae* (44%), *Haemophilus influenzae* (27%), *Moraxella catarrhalis* (16%) і ряд інших збудників, зокрема  $\beta$ -гемолітичний стрептокок (7%) та *BS. Pyogenes*, *H. parainfluenzae*, *S. aureus* по 3-2-1% відповідно, які переважно, продукують бета-лактамази [1;5;20].

Необгрунтоване призначення антибактеріальних препаратів на вірусні процеси, безрецептурний продаж ліків в аптеках та нераціональне використання резервних груп антибіотиків, призводить до щорічного зростання резистентності та утворенню нових мутованих штамів мікроорганізмів, зокрема тих, що продукують  $\beta$ -лактамази.

- |                                 |                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| - <i>S. pneumoniae</i>          | - $\beta$ -гемолітичного стрептокока |
| - <i>Haemophilus influenzae</i> | - <i>BS. pyogenes</i>                |
| - <i>M. catarrhalis</i>         | - <i>H. parainfluenzae</i>           |
|                                 | - <i>S. aureus</i>                   |

Антибіотикорезистентність є достатньо серйозною проблемою в терапії дорослих хворих на ГРС у країнах Західної Європи. В Україні, де системне призначення антибіотиків при ГРС не мало такого розповсюдження, показники антибіотикорезистентності на порядок нижчі.

Таким чином, наразі спостерігається загальна тенденція наростання резистентності пневмококів до антибактеріального лікування, боротьба із збудниками інфекцій, стійкість яких до протимікробних засобів обумовлена виробленням  $\beta$ -лактамаз, відіграє ключову роль у клінічній практиці отоларинголога.

Сучасна концепція лікування пацієнтів на ГРС передбачає використання підходу SMART (розумний підхід), який передбачає вибір антибіотика відповідно до положень Національних рекомендацій S-(стандарт), дотримання вимог до його високої ефективності щодо основного збудника M-(Розум), призначення лікарського препарату в адекватних дозах A-(Адекватний), з урахуванням даних про локальну резистентність провідних патогенів R- (резистентність), а також своєчасний початок антибактеріальної терапії та оптимальну тривалість курсу лікування T- (час) [17-19].

За даними багатьох авторів, пневмококи характеризуються високою резистентністю лише до двох антимікробних препаратів: котримоксазолу (32,4% резистентних штамів) і тетрацикліну (29,4%). У сучасній діяльності лікарів широко практикуються представники антибактеріальних препаратів, що потенціюються інгібіторами  $\beta$ -лактамаз, однак їх вибір повинен бути чітко обгрунтованим та чітко відповідати встановлену діагнозу.

Так, для встановлення остаточного діагнозу існує кілька різновидів сучасної клінічної класифікації риносинуситів, які так само приймаються до уваги під час вирішення питання лікування ГРС. [1;3;10].

Анатомічно розрізняють 4 пари пазух, відомих як придаткових пазух носа: Гайморові пазух (Maxillary sinuses), гратчасті пазухи (Ethmoid sinuses), лобні пазухи (Frontal sinuses), клиноподібні пазухи (Sphenoid sinuses).

Відповідно, в залежності від локалізації патологічного процесу, частоти виникнення захворювання, тривалості та характеру ураження серед синуситів виділяють наступні класифікації:

Класифікація за локалізацією:

- Гайморит (знаходиться на першому місці за поширеністю у дорослих)
- Етмоїдит (займає провідну позицію в структурі захворюваності у дітей молодшого віку)
- Фронтит
- Сфеноїдит

Класифікація заснована на тривалості захворювання:

- Гострі: Менш ніж за 4 тижні
- Підгострий: 4 – 12 тижнів
- Хронічне: 12 тижнів або довше
- Рецидивуючий: 3 або більш гострі епізоди в 1 рік

Класифікація за кількістю уражених пазух:

- Моносинусит
- Гемісинусит
- Пансинусит

Класифікація за характером ураження:

- Катаральний
- Гнійний
- Некротичний
- Поліпозний
- Змішаний.

Однак, для остаточного вирішення необхідності призначення того чи іншого лікування, варто взяти до уваги розуміння патологічного процесу, що відбувається у пазухах. Так, унаслідок контакту пошкоджуючого агента (бактерії, віруси, алергени, поллютанти) зі слизовою оболонкою запускаються як клітинна, так і судинна реакції. Судинна реакція при запаленні відбувається в термінальних судинах і супроводжується ексудацією, тобто виходом рідкої частини крові в тканину через стінку судин. Судинна реакція клінічно проявляється набряком, гіперемією слизової, накопиченням ексудату в порожнинах. Провідне значення в механізмі підвищення проникності належить біологічно активним речовинам – медіаторами запалення.

До медіаторів запалення відносяться гістамін, цитокіни, лейкотрієни, простагландини, фактор активації тромбоцитів, які виділяються клітинами запалення – тучними клітинами, базофілами, макрофагами тощо. Особливо важливо відзначити, що основним джерелом клітинних медіаторів запалення є фосфоліпіди клітинної мембрани цих клітин, які розпадаються з утворенням арахідонової кислоти.

У результаті розпаду арахідонової кислоти під дією ліпо- і циклооксигеназ відбувається утворення простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксану, які є центральними медіаторами запальної реакції і з прямою або опосередкованою дією яких і пов'язані представлені ефекти: сильна вазодилатація, посилення гіперемії та ексудації, хемотаксис.

Існування особливостей перебігу запального процесу ЛОР-органів пов'язані з їх анатомічною структурою, однією з яких є наявність співвустя. Саме, їх обструкція, що виникає в результаті набряку слизової і гіперпродукції секрету при запаленні тягне за собою порушення вентилі-

ляції і дренажу синусів, застій секрету. При цьому змінюється склад і рН секрету, порушується газообмін у синусах, що є додатковим фактором до самого запального процесу та ушкоджує війчастий епітелій. У процес втягується власна пластинка слизової, що призводить до додаткового потовщення слизової та посилює обструкцію. Таким чином запальний процес ЛОР органів протікає в умовах замкнутого “порочного” кола.

Стандарт діагностики гострого синуситу включає:

збір анамнезу і скарг; візуальне дослідження верхніх дихальних шляхів; пальпацію передніх стінок приносних пазух; огляд верхніх дихальних шляхів з використанням оптичного обладнання або додаткових джерел світла, шпателя і дзеркал; аналіз лейкоцитарної формули крові та ШОЕ [9-11].

На початку захворювання променеві методи діагностики проводити не рекомендується. У пацієнтів із типовою картиною ГРВІ часто потовщується слизова оболонка приносних синусів, що проявляється змінами синусів при проведенні комп'ютерній томографії, однак не потребують додаткового лікування, окрім противірусного та симптоматичного. Однак у випадках важкого перебігу захворювання, ознак ускладнень, що розвиваються, променева діагностика є обов'язковою. Прогресуючий розвиток перерахованих симптомів говорить про трансформацію запального процесу поствірусний або бактеріальний риносинусит. Як правило, цей етап хвороби починається на 7-10 день від початку захворювання [11; 16].

Підхід до загального лікування ГРС повинен бути комплексним, тривалим, з урахуванням резистентності, з відповідним дозуванням та індивідуальним особливостям пацієнта. Лікування, як правило, розраховано на 7-10 днів і передбачає наступні групи лікарських засобів:

- антибактеріальну терапію;
- топічні деконгестанти;
- топічні кортикостероїди (протипоказання до використання є початок захворювання, а саме вірусні ГРС);
- інші назальні препарати: сольові розчини;
- антигістамінні препарати (використовують лише з метою запобігання алергічного нападу у осіб схильних до алергії. Враховуючи їх побічну дію, а

### Особливості запального процесу в ЛОР-органах



Рис. 3.

саме підсилення загустивання слизу, підсушення слизової оболонки, що призводить до утруднення відтоку з пазух, вони не можуть бути використані у всіх випадках ГРС);

- системні муколітики;
- жарознижуючі та протизапальні;
- немедикаментозні методи лікування та профілактики;
- пункція пазух (тривалий час був “золотим стандартом” в діагностиці бактеріального ГРС. Однак, зважаючи на інвазивність, проводиться лише за умов ускладнення, або відсутності ефективності антибіотикотерапію при важкому стані пацієнта з метою культивування бактерій для визначення чутливості до антибіотиків).

Інші різновиди фізіотерапевтичних методів лікування та медичної реабілітації (електрофорез лікарських препаратів ендоназальний, вплив струмами ультрависокої частоти, струмами надтональної частоти (ультратонотерапія) ендоназально, дарсонвалізація ендоназальна, коротко імпульсивна електростимуляція, вплив електромагнітним випромінюванням сантиметрового діапазону,

дециметрового діапазону, вплив коротким ультрафіолетовим випромінюванням, вплив поляризованим світлом – мають, скоріше, історичне значення [3-5; 13; 14].

Міжнародні асоціації IDSA та EPOS рекомендують дотримуватися чіткого алгоритму призначення стартової терапії антибактеріальних препаратів – використання амоксициліну/клавуланат в якості препарату першого вибору емпіричної антибактеріальній терапії. Цефалоспориної (цефуроксим, цефотаксим, цефтибутен, цефтриаксон) використовуються як препарати вибору госпітальної групи хворих. Альтернативні препарати за умов алергічних проявів до Я-лактамних антибіотиків, можуть бути макроліди (джазоцідин, азитроміцин, кларитроміцин), а препарати резерву – респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин).

Амоксицилін/клавуланат давно вже став базовим засобом при лікуванні хворих на ГРС. Це пояснюється тим, що з усіх доступних “оральних” пеніцилінів амоксицилін найбільш активний відносно пеніцилінрезистентних пневмококів і, наприклад, в 4 рази його активність перевищує ампіцилін [7; 10; 11] (табл. 1).

Таблиця 1.



Підсумовуючи можна зауважити, що лікування хворих, що страждають різними формами риносинуситів, досі є невіршеною проблемою, зумовленою як адміністративними, так і освітніми причинами.

Необхідно з обережністю підходити до призначення антибактеріальних препаратів, зокрема препаратів резерву в схемах лікування риносинуситів. Як вимога чітко дотримуватися затверджених стандартів, а в разі застосування лікарських засобів і методів, що не внесено до стандартів лікування, робити це колегіально з обґрунтуванням очікуваних результатів. Слід впроваджувати в практику візуальну аналогову шкалу оцінки тяжкості стану хворого як елемент доказової медицини:

- простуду/гострий вірусний риносинусит з тривалістю симптомів <10 днів;
- гострий поствірусний риносинусит, що характеризується наростанням симптомів після 5-го дня або їх персистенцією після 10-го дня, але закінчується до 12 тижнів;
- гострий бактеріальний риносинусит (частота якого 5%). Про його існування говорять за наявності хоча б 3 симптомів:
- безбарвні виділення з носа (переважно односторонні) або гнійні;
- сильна локальна біль (з одностороннім переважанням);
- підвищення температури тіла вище 38° С;
- підвищення ШОЕ;
- погіршення стану після початкової легкої фази хвороби.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12 (4): 329–341.

2. Колосов А. В., Гучев И. А., Кречикова О. И. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к антибиотикам и эффективность антимикробной терапии // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009; с.14–21.

3. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009.

4. Заболотный Д. И., Митин Ю. В., Безшапочный С. Б., Деева Ю. В. *Оториноларингология* / 2010; с.11-15

5. Янов Ю. К., Рязанцев С. В., Страчунский Л. С. и др. *Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей* // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (2): 167–174.

6. Chow A. W., Benninger M. S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (8): e72-e112.

7. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(8):e72-e112. Epub 2012 Mar 20.

8. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S103-15.

9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). *EARSS Annual Report 2008.* [tp://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-et/Documents/2012\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-et/Documents/2012_EARSS_Annual_Report.pdf).

10. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinology.* 2012; 50 (1): 1–12.

11. Garbutt J. M., Banister C., Spitznagel E., Piccirillo J. F. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2012; 307 (7): 685–692.

12. Gwaltney J. M. Jr., Hendley J. O., Simon G., Jordan W. S. Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response // *JAMA* 1967; 202: 494–500.

13. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD006394.

14. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):91-8. Epub 2011 Nov 4.

15. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011 May;86(5):427-43. Epub 2011 Apr 13.

16. Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician.* 2009 Nov 15;80(10):1117-9.

17. Ryan MW, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Feb;15(1):18-22.

18. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10;(8):CD008263.

19. Wang D. Y., Wardani R. S., Singh K. et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians // *Rhinology.* 2011; 49 (3): 264–271.

20. Zalmanovici A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4): CD005149

**ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ: ЕВРОПЕЙСКИЙ ПОДХОД ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

*А.В. Дихтярук*

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

**Резюме.** Острый риносинусит (ОРС) у взрослых – внезапное появление двух или более симптомов, один из которых заложенность носа или выделения из полости носа, боль в области лица, односторонняя или симметрично с обеих сторон, снижение или потеря обоняния при условии, что симптомы сохраняются менее 12 недель. Алгоритмы обследования и лечения, предложенные в последней редакции европейского согласительного документа по синуситу и назальному полипозу (EPOS) 2012, может быть взят за основу протоколов оказания помощи больным ОРС в отечественной медицинской практике. ОРС может быть вызван вирусными, бактериальными или грибковыми инфекциями. Основными патогенами являются: *Streptococcus pneumoniae* (44%), *Haemophilus influenzae* (27%), *Moraxella catarrhalis* (16%), *β*-гемолитический стрептококк (7%), *BS. Pyogenes* (3%), *H. Parainfluenzae* (2%), *S. Aureus* (1%). Стандарт диагностики ОРС включает: сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование верхних дыхательных путей, пальпация передних стенок околоносовых пазух, оптическая риноскопия, анализ лейкоцитарной формулы крови и СОЭ, лучевая диагностика. Лечение рассчитано на 7-10 дней и предусматривает: антибактериальную терапию, топические деконгестанты, топические кортикостероиды, солевые растворы, антигистаминные, системные муколитики, жаропонижающие и противовоспалительные, немедикаментозные методы лечения и профилактики, пункция пазух. Современная концепция антибактериальной терапии пациентов – SMART – use. Международные ассоциации IDSA и EPOS рекомендуют: амоксициллин / клавуланат – препарата первого выбора, цефалоспорины – препараты выбора госпитальной группы больных. Альтернативные препараты – макролиты, препараты резерва – респираторные фторхинолоны.

**Ключевые слова:** риносинусит, синусит, классификация, диагностика, лечение, EPOS, SMART-use.

**ACUTE RHINOSINUSITIS: EUROPEAN STANDART FOR EXAMINATION AND TREATMENT**

*Oleksandr Dikhtyaruk*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Summary.** Acute rhinosinusitis (ARS) in adults is a sudden occurrence of two or more of the symptoms of which one is nasal discharge, facial pain, unilateral or symmetrically on both sides, reduction or loss of smell with the proviso that the symptoms persist for at least 12 weeks. Algorithms for the examination and treatment offered in the latest edition of the European conciliation document sinusitis and nasal polyposis (EPOS) 2012 can be used as the basis of patient care protocols in national medical practice. ARS can be caused by viral, bacterial or fungal infections. The main pathogens are: *Streptococcus pneumoniae* (44%), *Haemophilus influenzae* (27%), *Moraxella catarrhalis* (16%), *β*-hemolytic *Streptococcus* (7%), *BS. Pyogenes* (3%), *H. Parainfluenzae* (2%), *S. Aureus* (1%). Algorithms examination of ARS includes: medical history and complaints, visual examination of the upper respiratory tract, palpation of the front walls of the paranasal sinuses, optic rhinoscopy, analysis of blood, x-ray examination. Treatment is designed for 7-10 days and includes: antibiotics, topical decongestants, topical corticosteroids, saline solutions, antihistamines, mucolytics, anti-inflammatory, sinus puncture. The modern concept of antibiotic therapy patients – SMART – use. International Association of IDSA and EPOS recommend: Amoxicillin/clavulanate – first-line antibiotics, second- or third-generation cephalosporins and macrolide antibiotic – second-line antibiotics, antibiotic of reserves – respiratory fluoroquinolones.

**Key words:** rhinosinusitis, sinusitis, classification, diagnosis, treatment, EPOS, SMART-use.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53

**ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ НЕПРЯМОГО  
АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИНУ У ХВОРИХ  
ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: ВПЛИВ  
ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

Ковбаснюк Юрій Васильович,  
kovbasniuk@mail.ru

Ковбаснюк Ю.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Фібриляція передсердь – одне з найбільш поширених порушень ритму серця, яке зустрічається в популяції. Прогнозується, що в наступні 50 років з урахуванням збільшення тривалості життя населення частота фібриляції передсердь зросте більше, ніж удвічі. Захворювання асоціюється з підвищенням загальної та раптової смертності, зростанням ризику серцевої недостатності, погіршенням якості життя, але одним із найнебезпечніших ускладнень даної аритмії є виникнення частих тромбоемболій, які у 75% випадків проявляються церебральною катастрофою – інсультом.

Саме тому автором було обрано у дослідженні найбільш розповсюджений на теренах вітчизняної медицини препарат – варфарин. У статті обговорено питання профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП. Розглянуто використання варфарину та особливості його корекції дозування в залежності від віку, статі, ІМТ та супутнього ожиріння. Автор чітко продемонстрував необхідність корекції дози препарату в залежності від демографічних характеристик та вказав наукову практичну новизну отриманих даних.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, варфарин, тромбоемболічні ускладнення, ожиріння.

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) належить до одного з найпоширеніших порушень ритму серця. В середньому частота її виникнення складає 1-2% від загальної популяції, а враховуючи, що за останні два десятиліття цей показник зріс на 13%, ймовірніше за все, в наступні роки слід очікувати такого ж зростання захворюваності [7]. Враховуючи значну частку фібриляції передсердь у хворих, що не звертаються за допомогою, а також кількість випадків, які залишаються не діагностованими через безсимптомний перебіг, відсоток хворих із ФП ймовірно є іще вищим. Також слід зауважити про гендерні особливості перебігу захворювання з переважним ураження чоловічої статі. Поширеність ФП стрімко зростає з віком пацієнта, так, у осіб старших за 80 років частота захворювання сягає 10%.

Незважаючи на досить вагомий низку робіт з фібриляції передсердь та можливих її ускладнень, дана патологія не втрачає своєї актуальності і наразі. Особливо враховуючи, що кожен п'ятий ішемічний інсульт виникає на тлі ФП, за останні роки різко загострився акцент саме на

профілактиці тромбоемболічних ускладнень [10]. Велике значення в цьому зв'язку набуває важкість перебігу самої цереброваскулярної події. Так, смертність у хворих, що перенесли інсульт на фоні ФП, збільшується удвічі, а саме захворювання перебігає значно важче та супроводжується більш високою втрагою працездатності [1]. Дане питання постійно знаходить пріоритетне відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів та інших фахових товариств.

Для зниження ризику тромбоемболічних подій, окрім аналізу всіх хворих згідно з оновленою шкалою стратифікації ризику, проведення повної діагностики захворювання, в тому числі з детальним обстеженням порожнини серця та можливим виявленням тромбів необхідно проводити чіткий лабораторний контроль процесів коагуляції з визначенням міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ). Безпечність його рівня коливається в межах 2,0-3,0.

Для попередження інсульту патогенетично обґрунтованими є застосування непрямих антикоагулянтів, що не лише притягують генералізоване тромбоемболію, а і формування тромбу в лівому передсерді – потенційного джерела грізних тромботичних ускладнень. Метааналіз декількох досліджень показав чітку перевагу варфарину у зниженні ризику виникнення інсульту на 68% [2,6]. Проте доведено, що при рутинному використанні непрямих антикоагулянтів може призводити до такого грізно ускладнення, як геморагічний інсульт у 2,5%. Саме тому вирішення питання про призначення антикоагулянтної терапії для постійного застосування повинно базуватися на врахуванні всіх тромботичних і геморагічних ризиків. Призначаючи варфарин чи ацетилсаліцилову кислоту, лікар повинен зважити на більший ризик тромботичної події щодо геморагічного ускладнення [2,11]. Звісно простежуються тенденції недостатнього призначення непрямих антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною ФП, свідченням тому є дані реєстра інсульту і сучасних світових досліджень, згідно з якими кардіогенна емболія є причиною розвитку 29-39% ішемічного інсульту. За даними літератури на 20 попереджених випадків ішемічного інсульту припадає один геморагічний випадок.

Для чіткої диференціації та полегшення впровадження в клінічну практику стратифікації ризиків розвитку геморагічного чи ішемічного інсульту в міжнародних, Європейських та локальних протоколах представлені шкали CHADS<sub>2</sub>-VASC та HAS-BLED [3]. Найпростіша схема оцінки ризику згідно зі шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASC представлено у бальній системі:

Таблиця 1.

Шкала ризику тромботичної події CHADS<sub>2</sub>-VASC

Фактор ризику та кількість балів, що нараховується пацієнту	Бали
Застійна серцева недостатність / дисфункція ЛПШ	1 бал
Артеріальна гіпертензія	1 бал
Вік $\geq 75$ років	2 бали
Цукровий діабет	1 бал
Інсульт / ТІА / тромбоемболія	2 бали
Судинна патологія	1 бал
Вік 65–74 роки	1 бал
Стать (тобто приналежність до жіночої статі)	1 бал

Максимальна кількість балів – 9 балів.

Аналіз оцінки факторів ризику у хворого за шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASC має кумулятивний характер. Так, за наявності 2 і більше балів хворого з ФП відносять до групи високого ризику розвитку ішемічного інсульту та розглядається питання про призначення антикоагулянтної терапії. Слід зауважити, що у кожного пацієнта має бути оцінено, як ризик тромботичної події, так і ймовірність геморагічного інциденту. Все це вимагає скрупульозного лабораторного контролю за процесами коагуляції. Звісно не завжди можна досягти адекватного контролю за процесами коагуляції і досягнення цільових рівнів МНВ 2,0-3,0. Більшою мірою ця обставина обмежує широке застосування непрямих антикоагулянтів у цієї категорії пацієнтів.

Опираючись на результати багатьох контрольованих досліджень з профілактики тромбоемболічних ускладнень хворим із ФП, що були віднесені за шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASC до групи високого ризику, доцільно призначати антагоністи вітаміну К у дозі, яка дозволяє досягти цільового рівня міжна-

родного нормалізаційного співвідношення у межах 2,0-3,0. Проте, дані літератури та клінічної практики свідчать, що досягти цього рівня в ряді випадків надзвичайно важко. Це пов'язано в першу чергу з різноманітністю факторів, що впливають на метаболізм варфарину та чутливість організму до нього (між лікарська взаємодія, харчові вподобання). За останні роки як одну з передумов чутливості до варфарину розглядають генетичну схильність. Так показано, що алельні варіанти \*2 та \*3 гена CYP2C9 характеризуються вірогідним зниженням ферментативної активності на 30-50% та 90%, відповідно [4,8]. Тому пацієнти з подвійним генотипуванням потребують менших доз для досягнення цільового рівня МНВ. Згідно з даними популяційного дослідження в Україні, частота носійства не функціональних алелей \*2 та \*3 гена CYP2C9 становить 28,4%.

Чимало робіт у світі присвячено різним факторам, що можуть напряму чи опосередковано впливати на ланку коагуляції та її медикаментозний контроль [2,5,9,11].

Тому **метою** нашого дослідження було визначено аналіз залежності дози варфарину та ступеню гіпокоагуляції від статі та віку пацієнта, індексу маси тіла (ІМТ) та наявності ожиріння.

**Матеріали та методи.** У дослідження були включені 47 пацієнтів із ФП неклапанного генезу віком 65,18 $\pm$ 11,36 (ДІ95%: 61,45-68,92). В більшості випадків ФП виникла на тлі тривалої анамнезу гіпертонічної хвороби. Відповідно до мети і завдання дослідження хворі були розподілені на групи:

- За ІМТ: I група – з нормальною масою тіла (ІМТ – 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) 14 хворих; II група – з надлишковою масою тіла (ІМТ – 25-29,99 кг/м<sup>2</sup>) 14 хворих; III група – з ожирінням I-II ступеню (ІМТ – 30-39,99 кг/м<sup>2</sup>) 19 хворих;
- За статтю: чоловіки – 28 пацієнтів, жінки – 19 пацієнтів;
- За віком – до 60 років – 21 хворих; більше 60 років – 27 хворих.

Наявність ожиріння I-II ступеню, жіночої статі та віку більше 65 років підвищував ризик виникнення тромботичних подій згідно зі шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC на 2 бали одночасно підвищуючи ризик геморагічних ускладнень згідно зі шкалою HAS-BLED.

На момент включення у дослідження хворі не приймали варфарин. Підбір дози препарату проводився у декілька етапів із контролем міжнародного нормалізаційного відношення. Перед призначенням варфарину всім пацієнтам виконувалася коагулограма з обов'язковим визначенням протеїну С (для запобігання розвитку варфаринових некрозів, характерних для дефіциту протеїну С).

Пацієнтам корегувалося дозування в залежності від показників коагуляції крові на 1,3,7,14,21 та 30 день. В подальшому обстеження проводилося з частотою в 1 місяць. При потребі проводився додатковий контроль поза межами календарного плану контролю МНВ.

**Результати та обговорення.** При аналізі отриманих результатів чітко відмічено гендерні та вікові особливості щодо призначення необхідного дозування варфарину. Так, було встановлено, що жінки та хворі літнього віку потребували значно меншої дози препарату для досягнення цільового рівня МНВ. Дана тенденція відповідає опрацьованій нами літературі [8].

Нами було проаналізовано динаміку МНВ у процесі підбору дози варфарину у групах хворих з ожирінням I-ІІ ст, надмірною масою тіла та нормальною масою тіла за наявної ФП. Виявлені результати свідчать про наявність чіткої тенденції до тривалішого титрування препарату та необхідності більш високих доз варфарину для досягнення цільового рівня МНВ у пацієнтів з ожирінням та ФП. Також, в цій групі протягом усього етапу спостереження відмічено більш вищий відсоток недосягнення цільового рівня МНВ. Натомість, у хворих з ІМТ < 23 кг/м<sup>2</sup> спостерігалась тенденція до більш частого відхилення МНВ за межі 3,0, що значно підвищувало ризик можливих геморагічних ускладнень.

У опрацьованій літературі однозначних пояснень виявленого феномену нами знайдено не було. Не виключено, що дана тенденція пов'язана з особливостями жиророзчинності препарату варфарину та можливістю його часткового кумулювання жировою тканиною. З іншого боку, це може бути наслідком особливостей метаболічних порушень при ожирінні на гемокоагуляційні процеси загалом. У будь-якому випадку це питання потребує детальнішого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів.

**Висновки.** Отримані наразі результати дозволяють рекомендувати частий контроль МНВ з меншою початковою дозою варфарину при підборі терапії у пацієнтів з ІМТ < 23 кг/м<sup>2</sup>. Натомість, у хворих з ожирінням I-ІІ ступеню слід очікувати необхідності призначення більш високої дози варфарину для досягнення цільового рівня МНВ.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

### ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ НЕПРЯМОГО АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Ковбаснюк Ю.В.

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

**Резюме.** Фибрилляция предсердий – одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, встречающихся в популяции. С учетом увеличения продолжительности жизни населения прогнозируется, что в следующие 50 лет частота встречаемости фибрилляций предсердий вырастет более чем в два раза. Заболевание ассоциируется с повышением общей и внезапной смертности, увеличением риска сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, но одним из самых опасных осложнений данной аритмии является возникновение частых тромбозов, которые в 75% случаев проявляются церебральной катастрофой – инсультом. Именно поэтому в качестве объекта исследования автором был выбран наиболее распространенный в отечественной медицине препарат – варфарин. В статье обсуждены вопросы профилактики тромботических осложнений у больных с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, варфарин, тромботические осложнения, ожирение.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
2. Kamel H. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack / Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D. et al. // *Stroke* 2012.
3. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865
4. Moridani M. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39(6). – P. 606-612.
5. O'Riordan M. Recent AF Guidelines would significantly expand OAC use/ O'Riordan M. // *Medscape*, 3 March 2015.
6. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
7. Sullivan S. D., Orme M. E., Morais E., Mitchell S. A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2012, Mar 31.
8. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 120(1). – P. 1-10.
9. Канорский С.Г. Предупреждение тромбозов у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора оральное антикоагулянта/ Канорский С. Г. // *Международный медицинский журнал.* 2012; 3.
10. Парфенов В.А. Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. // *МИА* – 2012. – 288 с.
11. Сычев Д.А. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Зарембин [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2007. – № 2. – С. 59- 66.

### FEATURES OF INDIRECT ANTICOAGULANT WARFARIN PRESCRIPTION FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: THE IMPACT OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

Yuriy Kovbasniuk

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Atrial fibrillation is the one of the most common disorders of heart rhythm that occur in the population. Taking in account the increase in life expectancy it is predicted that in the next 50 years atrial fibrillation frequency will increase more than twice. Disease is associated with increased total and sudden deaths, increasing the risk of heart failure, decline of the life quality, but one of the most dangerous complications of this arrhythmia is the frequent occurrence of thromboembolism which in 75% of cases lead to cerebral event – the stroke. That was the reason to choose the most widely used in domestic medicine drug warfarin as the research object. The article is devoted to the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. We consider the dose adjustment of warfarin should be based on age, sex, BMI, and the accompanying obesity.

**Key words:** atrial fibrillation, warfarin, thromboembolic complications, obesity.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.831-005.1-085.273.53+615.273.53

## ЦИРКАДНІСТЬ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ



Мельник Володимир Степанович,  
melnykv@ukr.net

Мельник В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, фібриноліз, циркадні зміни.

**Вступ.** Останнім часом відродився інтерес до вивчення циркадності виникнення гострих серцево-судинних захворювань та більш глибокого вивчення добової залежності процесів тромбоутворення. Відомо, що в ранкові часи реєструються схильність до гіперкоагуляції, що проявляється в збільшенні агрегаційної активності тромбоцитів, підвищенні концентрації ФГ, в'язкості крові, зниженні фібринолітичної активності плазми (2, 6, 9). Ряд проведених досліджень підтвердили гіпотезу про ранкове підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень (3). Так, стало відомо, що агрегація тромбоцитів індукована АДФ та тромбіном підвищується в ранкові часи після пробудження (6). Рівень фібриногену (ФГ) стійко підвищений між 6.00 ранку і 12.00 годинами, а антитромботична активність в цей період знижена (4). Фібринолітичній активності плазми крові також притаманна циркадна варіабельність. Andreotti і співавт. продемонстрували циркадні відхилення активності фібринолітичних факторів системи крові, з піком активності інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) в ранкові часи (1). Також встановлено найбільшу активність ферментів згортання крові між 6.00 і 12.00 годинами, яка незалежить від фізичної активності пацієнта. Активація плазміногену (ПГ) піддається циркадним коливанням зі спадом в ранкові часи, коли імовірність розвитку гострого інсульту, інфаркту міокарда чи раптової смерті є найбільшою. Ранкова гіперкоагулябельність і гіпофібриноліз пояснюються підвищеною активністю VII фактора згортання крові та концентрації PAI-1 (5,7). В нещодавньому дослідженні на 20 добровольцях було показано, що пік утворення PAI-1 спостерігається о 06:30 ранку та є до восьми разів більшим ніж під час фізичних навантажень (8).

**Мета дослідження.** Вивчити особливості змін в системі фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт, залежно від часу виникнення перших симптомів захворювання.

**Матеріал та методи.** Проведено дослідження активності системи фібринолізу у 123 хворих на ішемічний інсульт, з яких 65 (52,8%) жінок та 58 (47,2%) чоловіків, середнім віком  $72,6 \pm 11,5$  роки.

Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічних відділеннях №1 та №2 КМКЛ №4. Діагноз ішемічного інсульту було підтверджено нейровізуалізаційно (КТ-, або МРТ-головного мозку).

Всі хворі або їх родичі надали згоду на участь в клінічному дослідженні.

При поступленні до стаціонару, одразу після підписання інформованої згоди, у пацієнтів набирали венозну кров з наступним її центрифугуванням та виділенням плазми з метою оцінки основних параметрів системи фібринолізу (концентрації t-PA та PAI-1, активності плазміногену та б2-антиплазміну, визначення часу лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу).

Контрольну групу становили 20 пацієнтів, співставлених за віком та основними демографічними показниками, без гострих порушень мозкового кровообігу.

**Результати та їх обговорення.** За вихідним рівнем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS хворі розділялись наступним чином: у 46 (37,4%) хворих діагностовано легкі неврологічні порушення ( $6,7 \pm 1,5$  бала), у 44 (35,8%) - середнього ступеню тяжкості ( $10,7 \pm 1,3$  бала), у 14 (11,4%) – тяжкий неврологічний дефіцит ( $13,7 \pm 0,6$  бала) та у 19 (15,4%) хворих зареєстровані надто тяжкий неврологічний дефіцит ( $17,8 \pm 2,6$  бала).

У більшості хворих спостерігалось достовірне зниження концентрації t-PA до  $0,048 \pm 0,021$  у.о./мл (контроль -  $0,23 \pm 0,006$ ,  $p < 0,01$ ), на фоні збільшення концентрації PAI-1 до  $0,106 \pm 0,046$  у.о./мл (контроль -  $0,034 \pm 0,005$ ,  $p < 0,01$ ). Активність протеїну С, який є інгібітором генерації Ха фактора та тромбіну, за рахунок інактивації Va та VIIa факторів шляхом обмеженого протеолізу, а також зв'язує PAI-1 –

становила  $80,32 \pm 4,97\%$ , що достовірно нижче контрольних значень ( $99,8 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ). Активність ключового проферменту системи фібринолізу ПГ достовірно не відрізнялась від контрольних значень та становила  $87,24 \pm 0,97\%$  (контроль  $99,1 \pm 0,5\%$ ,  $p > 0,05$ ). Також не відрізняється й активність основного інгібітора плазміну б2-антиплазміну -  $84,72 \pm 9,77\%$  (контроль  $99,7 \pm 0,5\%$ ,  $p > 0,05$ ). Час лізису еугло-

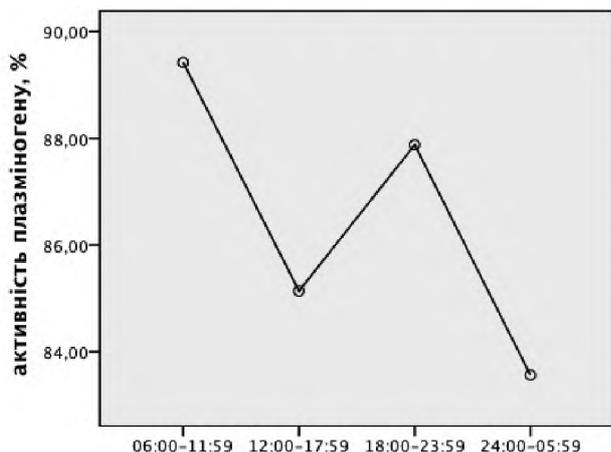


Рис. 1. Активність ПГ в різні часові проміжки, %.

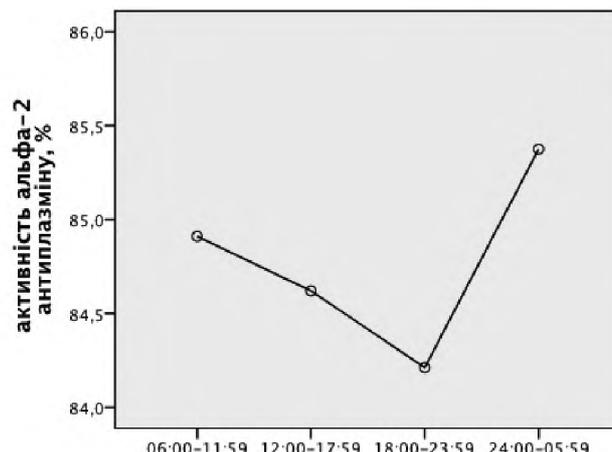


Рис. 2. Активність альфа-2 антиплазміну в різні часові проміжки, %.

Таблиця 1.

Співставлення показників системи фібринолізу у хворих з різним часом виникнення перших симптомів інсульту

показник	частина доби	M	m	SE	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
активність ПГ, %	06:00-11:59	89,42	13,55	2,02	85,35	93,49	0,042
	12:00-17:59	85,14	5,37	0,99	83,10	87,18	
	18:00-23:59	87,88	8,84	1,54	84,74	91,01	
	24:00-05:59	83,56	6,11	1,53	80,31	86,82	
активність альфа-2 антиплазміну, %	06:00-11:59	84,91	12,34	1,84	81,20	88,62	0,981
	12:00-17:59	84,62	6,96	1,29	81,97	87,27	
	18:00-23:59	84,21	10,04	1,75	80,65	87,77	
	24:00-05:59	85,38	4,86	1,24	82,84	87,91	
активність протеїну С, %	06:00-11:59	76,96	25,6	5,0	66,63	87,30	0,128
	12:00-17:59	70,09	37,4	7,9	53,51	86,67	
	18:00-23:59	91,89	37,7	8,7	73,68	110,11	
	24:00-05:59	93,57	36,4	12,4	74,44	182,71	
концентрація PAI-1, у.о./мл	06:00-11:59	0,113	0,05	0,01	0,099	0,128	0,587
	12:00-17:59	0,106	0,05	0,01	0,089	0,124	
	18:00-23:59	0,099	0,05	0,01	0,082	0,116	
	24:00-05:59	0,104	0,03	0,01	0,086	0,122	
концентрація t-PA, у.о./мл	06:00-11:59	0,045	0,02	0,003	0,039	0,052	0,377
	12:00-17:59	0,046	0,02	0,003	0,038	0,054	
	18:00-23:59	0,050	0,02	0,003	0,043	0,058	
	24:00-05:59	0,055	0,02	0,005	0,044	0,066	
Час лізису еуглобулінів, год	06:00-11:59	7,97	0,71	0,11	7,76	8,19	0,019
	12:00-17:59	7,74	0,73	0,13	7,47	8,02	
	18:00-23:59	7,54	0,67	0,12	7,30	7,78	
	24:00-05:59	7,44	0,69	0,17	7,07	7,81	
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	06:00-11:59	23,09	2,79	0,41	22,25	23,93	0,006
	12:00-17:59	22,45	3,12	0,58	21,26	23,64	
	18:00-23:59	21,24	2,57	0,45	20,33	22,15	
	24:00-05:59	20,69	2,77	0,69	19,21	22,16	

булінового згустку був значно подовжений та в середньому становив  $7,73 \pm 0,72$  год (контроль –  $1,5 \pm 0,5$ ,  $p < 0,01$ ). Також був подовжений час Хагеман-залежного фібринолізу – до  $22,13 \pm 2,92$  хв (контроль –  $7 \pm 2$ ,  $p < 0,01$ ).

При співставленні даних показників у пацієнтів, які захворіли в різні проміжки доби, були встановлені певні циркадні особливості. Достовірні відмінності були зареєстровані для активності ПГ ( $p = 0,042$ ), часу лізису еуглобулінів ( $p = 0,019$ ) та Хагеман-залежного фібринолізу ( $0,006$ ) в різні проміжки доби, інші показники вірогідних відмінностей не показали (таб. 1.).

Найвища активність ПГ реєструвалась у хворих, в яких ішемічний інсульт виник з 06:00 до 11:59 ( $89,42 \pm 13,5\%$ ,  $95\% \text{ CI } 85,35-93,49$ ) та з 18:00 до 23:59 ( $87,88 \pm 8,8\%$ ,  $95\% \text{ CI } 84,74-91,01$ ), найнижча активність – з 24:00 до 05:59 ( $83,56 \pm 6,1\%$ ,  $95\% \text{ CI } 80,31-86,82$ ) (рис. 1.).

Активність альфа-2 антиплазміну також мала певні відмінності - найвища активність зареєстрована з 24:00 до 05:59 ( $85,38 \pm 4,7\%$ ,  $95\% \text{ CI } 82,84-87,91$ ), найнижча з 18:00 до 23:59 ( $84,21 \pm 10,0\%$ ,  $95\% \text{ CI } 80,65-87,77$ ) (рис. 2.).

Найвища активність протеїну С зареєстрована у пацієнтів, що захворіли в вечірні та нічні часи. Так, з

18:00 до 23:59 даний показник становив  $91,89 \pm 37,7\%$  ( $95\% \text{ CI } 73,68-110,11$ ) та з 24:00 до 05:59 -  $93,57 \pm 36,4\%$  ( $95\% \text{ CI } 74,44-182,71$ ). У хворих, що захворіли вранці з 06:00 до 11:59 середній рівень активності протеїну С становив  $76,96 \pm 25,6\%$  ( $95\% \text{ CI } 66,63-87,30$ ). Найменшу активність даного показника зареєстровано у пацієнтів, захворівших з 12:00 до 17:59 -  $70,09 \pm 37,4\%$  ( $95\% \text{ CI } 53,51-86,67$ ).

У пацієнтів, що захворіли з 06:00 до 11:59 був зареєстрований найменший середній рівень активатора фібринолізу t-PA  $0,045 \pm 0,02$  у.о./мл ( $95\% \text{ CI } 0,039-0,052$ ) (рис. 3) та найвищі концентрації його інгібітора PAI-1  $0,113 \pm 0,05$  у.о./мл ( $95\% \text{ CI } 0,099-0,128$ ) (рис. 4.). Пригнічення системи фібринолізу в даний час, було підтверджено найдовшим часом лізису еуглобулінів ( $7,97 \pm 0,71$  год,  $95\% \text{ CI } 7,76-8,19$ ) (рис. 5.) та Хагеман-залежного фібринолізу ( $23,09 \pm 2,79$  хв,  $95\% \text{ CI } 22,25-23,93$ ) (рис. 6.).

**Висновки.** Активність система фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт має певні циркадні особливості. Найвища активність плазміногену, на фоні знижених концентрацій t-PA та підвищеного вмісту PAI-1, реєструється у пацієнтів, які захворіли з 06:00 до 11:59. Наведені зміни

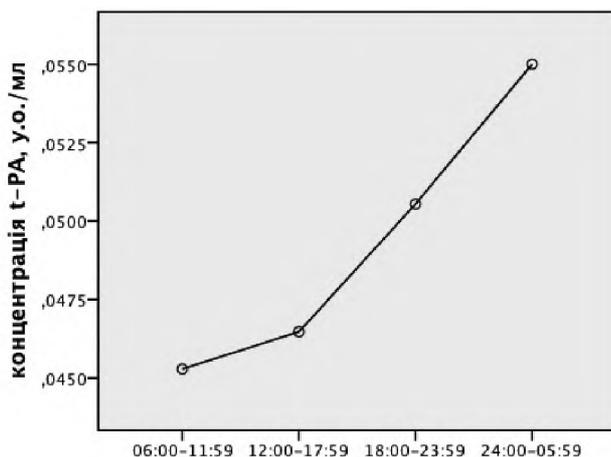


Рис. 3. Середні рівні концентрацій t-PA в різні часові проміжки, у.о./мл

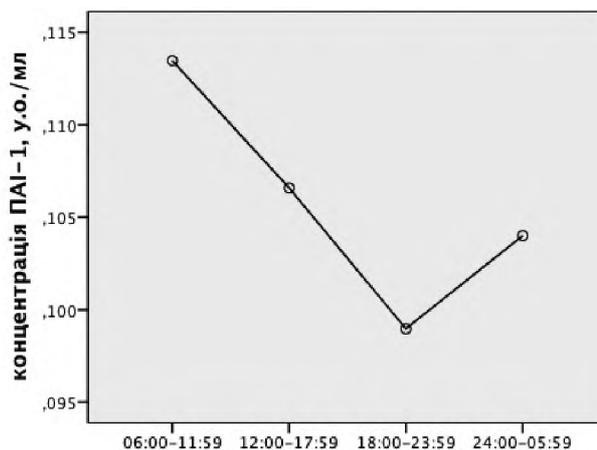


Рис. 4. Середні рівні концентрацій PAI-1 в різні часові проміжки, у.о./мл

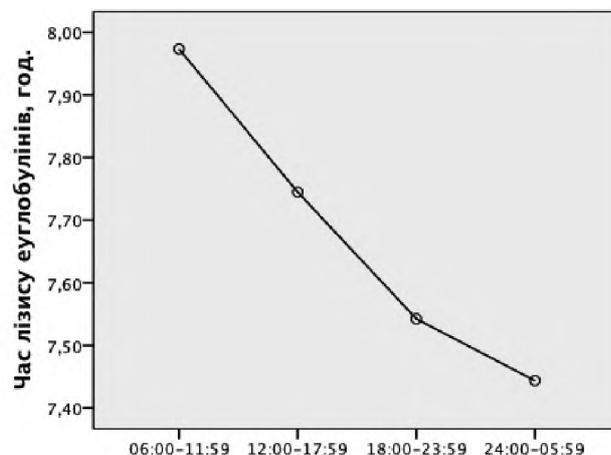


Рис. 5. Середній час лізису еуглобулінів в різні часові проміжки, год.

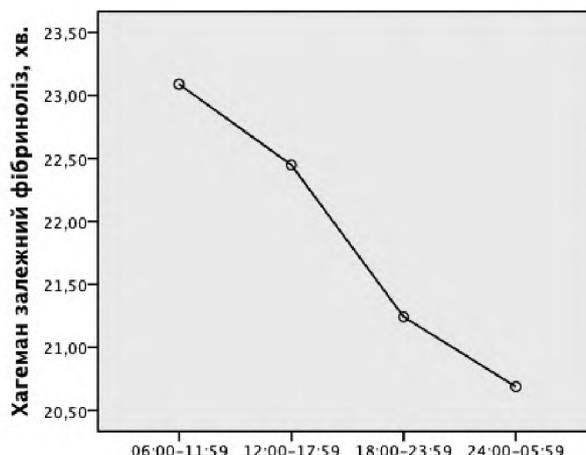


Рис. 6. Середній час Хагеман-залежного фібринолізу в різні часові проміжки, хв.

зумовлюють значне подовження часу лізису еуглобулінового згустку та Хагеман-залежного фібринолізу.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Andreotti F, Davies G, Hackett D, Khan M. et al. Major circadian variations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am.J.Cardiol.* 1988; 62: 635-637.
2. Bertolucci C., Pmotti M., Colognesi I. et al. Circadian Rhythms in Mouse Blood Coagulation. *JBiol Rhythms* 2005; 20: 219-224.

### ЦИРКАДНОСТЬ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Мельник В.С.

Национальный медицинский университет

имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Проведено исследование активности системы фибринолиза в 123 больных с ишемическим инсультом, из которых 65 (52,8%) женщин и 58 (47,2%) мужчин, средний возраст 72,6 ± 11,5 года. Оценивали основные параметры системы фибринолиза (концентрации t-PA и ПАИ-1, активности плазминогена и б2-антиплазмина, определение времени лизиса зуглобулинов и Хагеман-зависимого фибринолиза). Самая высокая активность плазминогена регистрировалась у пациентов, у которых ишемический инсульт возник с 06:00 до 11:59 (89,42 ± 13,5%, 95% CI 85,35-93,49) и с 18:00 до 23:59 (87,88 ± 8,8%, 95% CI 84,74-91,01), самая низкая активность - с 24:00 до 5:59 (83,56 ± 6,1%, 95% CI 80,31-86,82). Активность альфа-2 антиплазмина также имела определенные отличия - самая высокая активность зарегистрирована с 24:00 до 5:59 (85,38 ± 4,7%, 95% CI 82,84-87,91), самая низкая с 18:00 до 23 59 (84,21 ± 10,0%, 95% CI 80,65-87,77). У пациентов заболевших с 06:00 до 11:59 был зарегистрирован наименьший средний уровень активатора фибринолиза t-PA 0,045 ± 0,02 у.е. / мл (95% CI 0,039-0,052) и высокие концентрации его ингибитора PAI-1 0,113 ± 0,05 у.е. / мл (95% CI 0,099-0,128). Угнетение системы фибринолиза в данный промежуток суток, было подтверждено увеличением времени лизиса зуглобулинов (7,97 ± 0,71 ч, 95% CI 7,76-8,19) и Хагеман-зависимого фибринолиза (23,09 ± 2,79 мин, 95 % CI 22,25-23,93). Самая высокая активность плазминогена, на фоне пониженных концентрации t-PA и повышенного содержания ПАИ-1, регистрируется у пациентов, заболевших с 06:00 до 11:59. Приведенные изменения обуславливают значительное удлинение времени лизиса зуглобулинового сгустка и Хагеман-зависимого фибринолиза.

**Ключевые слова.** Ишемический инсульт, фибринолиз, циркадные изменения.

3. Brezinski D.A., Tofler G.H., Muller J.E. et al. Morning increase in platelets agregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation* 1988; 78:35-40.

4. Broadhurst P., Kelleher C., Hughes L. et al. Fibrinogen, factor VII clotting activity, and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990; 85:169-73.

5. Chris G., Kostner K. Plasmin activation system in restenosis: role in pathogenesis and clinical prediction? // *J Tromb Trombolysis*. — 1999. — № 3. — P. 277-285.

6. Eisenberg P.R., Ghigliotti G. Platelet-dependent and procoagulant mechanisms in arterial thrombosis. *Int. J. Card.* — 1999.-Vol. 68.- P. S3 - S10.

7. Kapiotis S., Jilma B., Qjehenberger P. et al. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex // *Circulation* 1997; 96:19-21.

8. Scheer F.A., Shea S.A. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. // *Blood*. 2014.- 23.- 123(4).- P.590-593.

9. Takeda N., Maemura K. Circadian clock and vascular disease. // *Hypertens. Res.*- 2010.- 33(7).- P. 645-651.

### CIRCADIAN FIBRINOLYSIS SYSTEM IN THE FIRST HOURS OF ISCHEMIC STROKE

V.S. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The research activity of fibrinolysis in 123 patients with ischemic stroke, of which 65 (52.8%) women and 58 (47.2%) males, mean age 72,6 ± 11,5 years. Main parameters evaluated fibrinolysis system (t-PA concentration and PAI-1 activity and plasminogen b2-antiplasmin, euglobulin lysis time determination and Hageman-dependent fibrinolysis). The highest activity of plasminogen was detected in patients who have ischemic stroke arose from 06:00 to 11:59 (89,42 ± 13,5%, 95% CI 85,35-93,49) and from 18:00 to 23: 59 (87,88 ± 8,8%, 95% CI 84,74-91,01), the lowest activity - from 24:00 to 5:59 (83,56 ± 6,1%, 95% CI 80, 31- 86.82). The activity of alpha-2 antiplasmin also had some differences - the highest activity was registered from 24:00 to 5:59 (85,38 ± 4,7%, 95% CI 82,84-87,91), lowest at 18:00 59 to 23 (84,21 ± 10,0%, 95% CI 80,65-87,77). In cases patsentov from 06:00 to 11:59 was recorded the lowest average level of fibrinolysis activator t-PA 0,045 ± 0,02 USD / MI (95% CI 0,039-0,052) and high concentrations of its inhibitor PAI-1 0,113 ± 0,05 USD / MI (95% CI 0,099-0,128). Inhibition of fibrinolysis, was confirmed by the increase in lysis time euglobulin (7,97 ± 0,71 hours, 95% CI 7,76-8,19) and Hagemann-dependent fibrinolysis (23,09 ± 2,79 m, 95% CI 22,25-23,93). The activity of the fibrinolysis system in patients with ischemic stroke tsirkazhdni has certain peculiarities. The highest activity of plasminogen, amid lower t-PA concentration and high content of PAI-1 is registered in patients stricken from 06:00 to 11:59. These changes are responsible for a significant extension of the clot lysis time euglobulin and Hagemann-dependent fibrinolysis.

**Key words.** Ischemic stroke, fibrinolysis circadian variation.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.379-008.64.7

# АПЛІКАЦІЙНА СОРБЦІЙНА ТЕРАПІЯ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ВИРАЗОК У ХВОРИХ ІЗ НЕВРОІШЕМІЧНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ



Приступюк Максим Олександрович  
maksym.prystupiyuk@gmail.com

Приступюк М.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Ключові слова:** цукровий діабет, виразки, антимікробні сорбенти

**Вступ.** Синдром діабетичної стопи (СДС) – інфекція, виразка та/або деструкція глибоких тканин, що пов'язані з неврологічними патологічними змінами, погіршенням магістрального кровообігу в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості та остеоартропатією (ВООЗ). Наявність СДС виразно погіршує стан пацієнтів та є значним економічним тягарем для пацієнта і системи охорони здоров'я в цілому [21]. Достатньо сказати, що кожні 30с у світі виконується хірургічне втручання з приводу СДС і, зазвичай, – це ампутація кінцівки. Частка хворих на цукровий діабет (ЦД) серед усіх ампутацій нижніх кінцівок складає 40-60% [13]. На СДС припадає до 40-60% від усієї кількості ампутацій нетравматичного характеру. Поширеність ампутацій з приводу СДС, за різними джерелами інформації, складає від 7 до 200 на 10 тисяч населення на рік. Варіації обумовлені неточністю обліку числа прооперованих пацієнтів. Причинами ампутацій нижніх кінцівок у хворих на діабет у 85% виступають виразкові дефекти, у 50-70% – гангрені, у 20-50% поєднання ішемії з гнійними ураженнями (International Conceunsus on the Diabetic Foot, 1999). Розповсюдженість виразок стоп у хворих на цукровий діабет складає 4-10%. У Європейських країнах, щорічна кількість ампутацій нижніх кінцівок досягає 0,8% від усієї кількості хворих на діабет. Відповідно статистики США, у 85% ампутацій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет передували виразки [15]. Аналізуючи результативність активного лікування виразок у хворих на СДС, висловлено припущення, що до 85% ампутацій можна уникнути. Заради досягнення вказаного показника потрібна адекватна оцінка свого стану пацієнтом, ефективна діагностика та оптимальне лікування [16, 6,20]. Щодо можливості зменшення числа ампутацій у хворих на ЦД свідчать результати

досліджень у Нідерландах. У термін з 1991 до 2000 року спостерігалось зменшення числа ампутацій з 55,0 до 36,3 на 10000 хворих на ЦД, у чоловіків – із 71,8 до 46,1 та у жінок – з 45,0 до 28,0 випадків. Зменшилась також тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі з приводу СДС з 45 до 36,2 дня. Зменшення числа ампутацій на 38% свідчить про значні можливості лікувальних заходів щодо хворих із СДС (Цит. С. Болгарская. Диабетическая стопа в Украине. Проблемы и пути решения. [http://domsjournal.org/archiv/Silabouss\\_2.pdf](http://domsjournal.org/archiv/Silabouss_2.pdf)). Згідно статистики МОЗ України у 2013 році в країні здійснено 3098 ампутацій нижніх кінцівок, пов'язаних із цукровим діабетом, поширеність 0,68, з післяопераційною летальністю 6,33% [4]. Основними патогенетичними чинниками трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД є: діабетична невропатія, сенсомоторна, вегетативна та ураження периферичних артерій кінцівок. Важка форма діабетичної невропатії є одним із основних чинників сприяння розвитку синдрому діабетичної стопи. Відповідно до результатів виконаного в Україні дослідження START, коли було обстежено 1088 хворих на ЦД2 та 442 хворих на ЦД1, невропатію діагностовано у 79,5% пацієнтів [20]. Ушкодження сенсорної ланки периферичної нервової системи призводить до втрати чутливості та як наслідок цього процесу – травмування стоп. У 4 випадках з 5 виразки виникають у місцях зовнішнього травмування. Із розвитком вегетативної невропатії прогресує сухість шкіри через зменшення виділення поту та шкірного сала. На шкірі утворюються множинні тріщини, через які у глибокі шари шкіри проникають інфекційні збудники. Інфекційні ушкодження часто маскуються проявами невропатії, супутніми метаболічними розладами та виразно не маніфестують внаслідок пригнічення імунних реакцій [18]. Значне

бактеріальне забруднення рани посилює запалення у ній. У ділянці запалення мігрують макрофаги, моноцити, лейкоцити. Мікроорганізми, що є у рані, сприяють продукції цитокінів, які здатні викликати спазм судин, чим зменшується кровопостачання рани. Чим значніша мікробна контамінація рани, тим більший ризик ампутації кінцівки у пацієнта [23]. Всі заходи щодо зменшення мікробного навантаження на рану є чинниками сприяння зменшення вірогідності ампутацій. Останні 20-25 років активно розробляються методи сорбційного лікування гнійних ран. Сорбенти володіють значною сорбційною поверхнею, до сотень квадратних метрів на 1г сорбенту. У процесі сорбції гній, токсичні метаболіти зв'язуються сорбентом. У практиці лікування виразок використовуються сорбенти на основі високодисперсного діоксиду кремнію. Завдяки значній дисперсності та гідроксильним групам на поверхні, сорбенти на основі високодисперсного діоксиду кремнію, володіють значною гідрофільністю та здатністю до поглинання білків. Для хірургічної практики важлива здатність кремнійорганічних сорбентів до поглинання води, адже понад 90% ранового ексудату складає вода. Здатністю здійснювати сорбцію білків пояснюють антитоксичний вплив нанодисперсних кремнеземів. Рановий ексудат має у своєму складі до 6% білків, більшість яких токсичні для організму. Це продукти аутолізу тканин, ферменти мікроорганізмів, екзо- та ендотоксини. Сорбент посилює міграцію лейкоцитів до поверхні рани, сприяє лізису фібрину та некротизованих тканин. Із мікроорганізмами сорбент утворює конгломерати які вимиваються з рани при оброблянні її. Препарат не володіє специфічністю до певних мікроорганізмів, він здійснює сорбцію всіх мікроорганізмів, чим попереджується селекція резистентних до антибіотиків штамів [8]. Для місцевого лікування пропонується використовувати гідрофобно-гідрофільну сорбційно-антибактеріальну наноконструкцію, що містить сорбентні (нанодисперсний діоксид кремнію-6,3г, поліметилсилоксан-2,8г) та антибактеріальні компоненти (декаметоксин або етоній-0,15г, метронідазол-0,075г). Вказана мануальна рецептурна композиція виготовляється в аптеці та захищена патентом України на корисну модель – «Метроксан» [10]. Композиція володіє сорбційно-детоксикаційною, гіперосмолярною і антимікробною дією. Лікувальний ефект при застосуванні композиції досягається завдяки комплексній дії її інгредієнтів: поліметилсилоксан адсорбує низько- і середньомолекулярні чинники запалення; високодисперсний діоксид кремнію виявляє водопоглинальну дію, адсорбує мікроорганізми, патогенні білки і продукти розпаду тканин; двочетвертинна амонієва сполука декаметоксин сприяє змочуванню гідрофобного поліметилсилоксану і одночасно діє як антимікробна субстанція; метронідазол активний щодо анаеробної мікрофлори. Метронідазол і декаметоксин чинять взаємно посилюючий вплив [9].

**Мета роботи.** Дослідити клінічну ефективність лікування виразок у хворих із невроішемичною формою синдрому діабетичної стопи використанням аплікацій на виразку нанодисперсних антимікробних композицій на основі силікатних сорбентів.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 78 пацієнтів із невроішемичною формою СДС, із них, 27

чоловіків (35%) та 51 жінка (65%) із трофічними виразками на нижніх кінцівках. Діагностика СДС здійснювалась відповідно Міжнародного консенсусу з діабетичної стопи рекомендованого Міжнародною робочою групою із діабетичної стопи [13]. Діагноз невроішемичної форми СДС встановлювали за результатами дослідження периферичної чутливості та стану кровообігу у нижніх кінцівках пацієнтів. Опитування хворих здійснювали з використанням шкал неврологічної симптоматики: NSS-neurological symptoms score та TSS-total symptoms score. Враховували наявність болю, відчуття жару, затерпання, гіперестезій, дизестезій, судом нижніх кінцівок. Відповідно шкалі NSS прояви симптомів оцінювали у балах: 0 – симптому немає, 1 – симптом є, 2 – симптоми нарастають у спокої. Тактильну чутливість визначали за допомогою монофіламента стандартизованого еквівалентно тиску 10 г/см<sup>2</sup> (Semmens-Weinstein), больову чутливість – неврологічною голкою Neuropen, температурну – аплікацією термоциліндрика Tip-term; вібраційну чутливість – градуйованим камертоном Riedel Seifert, 128 Гц [14, 17].

Стан магістрального плинку крові у нижніх кінцівках оцінювали за допомогою міні-еходоплера та обчислювали показник кісточково-плечового індексу (КПІ). За наявності діабетичної периферичної невропатії та показника КПІ до 0,8 встановлювався діагноз невропатичної форми СДС, показники КПІ 0,8-0,5 були підставою для встановлення діагнозу СДС невроішемичної форми, показники КПІ менше 0,5 свідчили про наявність ішемичної форми СДС і ці пацієнти не включались у дослідження. Всі хворі отримували необхідний комплекс лікування відповідно протоколів лікування СДС МОЗ України, Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, рекомендацій Міжнародної групи з дослідження проблеми діабетичної стопи [11, 12]. Всім пацієнтам призначали антибіотики широкого спектру дії. Як патогенетичні препарати використовували похідні тіоктової кислоти, нейротропні вітамінні препарати, засоби дезагрегантного впливу. Компенсацію діабету на час госпіталізації пацієнтів визначали за показником HbA1c. Компенсація діабету всім пацієнтам здійснювалась препаратами інсуліну. Використовували препарати людського інсуліну короткої та тривалої дії, а також інсулінові аналоги, короткотривалої дії та пролонговані. Лікування препаратами інсуліну проводилось за схемою базис-болусної інсулінотерапії. Під час лікування у стаціонарі у хворих вимірювали глюкозу капілярної крові натщесерце та впродовж доби. Відповідно Уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України про надання медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу, діабет вважається компенсованим за показником глікемії натщесерце до 5,56ммоль/л, на тлі харчування – до 10ммоль/л [7]. Пацієнти були поділені на 2 групи, групу лікування без використання аплікаційної сорбції та групу з використанням аплікацій на виразку сорбційно-антибактеріальної наноконструкції. Після хірургічної обробки на рану накладалась стерильна марлева пов'язка з сорбційно-антибактеріальною наноконструкцією шаром 3-5мм, рана вкривалась стерильною пов'язкою змоченою стерильним 0,5% розчином хлоргексидину біглюконату.

Тривалість перебування пов'язки на рані складала 12 годин. На виразки зі значною ексудацією нашаровували сухий порошок товщиною у 5мм, перев'язки змінювали щодня. Після очищення виразок перев'язки здійснювали раз на добу. Лікування вважалось ефективним у разі повної епітелізації виразки.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали методами параметричної статистики, використовуючи пакети прикладних програм персонального комп'ютера. Вірогідність розбіжностей показників дослідження оцінювали використанням показника t за Стьюдентом.

**Результати та обговорення.** У гострій фазі перебігу гнійно-некротичних уражень стопи пацієнти перебували у хірургічному стаціонарі. У подальшому спостереження за ними та лікування виконувалось у кабінеті діабетичної стопи Київського міського клінічного ендокринологічного Центру. Тривалість стаціонарного лікування наведена у табл. 1.

Як видно із наведеної таблиці, тривалість перебування хворих у хірургічному стаціонарі у значній мірі обумовлювалась їх віком. Тривалість стаціонарного лікування хворих із невроішемічною формою СДС зростала у віковій групі понад 70 років порівняно із пацієнтами віку до 70 років. Ця тенденція має однакову спрямованість у чоловіків та жінок.

Із вказаної групи спостереження аплікаційне лікування сорбентами здійснено для 13 (30%) чоловіків та 31 (70%) жінки. Порівняльний аналіз результатів лікування наводиться у табл. 2.

Результати виконаного дослідження з використанням комплексного лікування гнійно-некротичних виразок у хворих із невроішемічною формою СДС свідчать про скорочення термінів загоєння виразок у пацієнтів яких лікували аплікаціями сорбційно-антибактеріальної нанокомпозиції. Повна епітелізація виразок у разі використання аплікацій на виразку антибактеріальної композиції на основі нанодисперсного кремнезему досягається у середньому на 10 днів швидше порівняно із методами лікування виразок без використання аплікаційної сорбції. Серед профілактичних заходів ампутацій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет першочергову роль відіграє якісне лікування трофічних виразкових дефектів [19]. Вочевидь, що активне виявлення виразкових дефектів, особливо при невропатичних та невроішемічних формах СДС дозволяє запобігти поглибленню виразки та ширенню інфекційного процесу на стопі, що є одним із заходів збереження опорної здатності кінцівки та профілактики високих ампутацій [1-3]. У хворих із невроішемічною формою СДС зберігається достатнє кровопостачання кінцівки. Активне лікування спрямоване на пригнічення інфекційного процесу в рані та посилення репаративних

Таблиця 1

Тривалість лікування пацієнтів у хірургічному стаціонарі

Чоловіки/ жінки	Кількість (n/%)	Середня тривалість лікування у стаціонарі (дні)	Вікова категорія (роки)	Середній показник віку (роки)
<b>Чоловіки</b>				
До 10 днів лікування	6/22	9,16±0,23	44-80	62,38±2,84
До 15 днів лікування	13/45	12,46±0,56	60-80	71,76±0,82
P		<0,001		<0,001
Понад 15 днів лікування	8/33	22,75±1,02	58-72	62,50±0,34
P		<0,001		<0,001
Всього	27/100			
<b>Жінки</b>				
До 10 днів лікування	20/39	8,20±0,01	35-71	59,80±0,51
До 15 днів лікування	25/49	13,08±0,46	69-88	73,80±0,18
P		<0,001		<0,001
Понад 15 днів лікування	6/12	17,80±0,50	70-74	71,00±0,32
P		<0,001		<0,001
Всього	51/100			

Таблиця 2

Тривалість загоєння виразок залежно від місцевого лікування

Показник	Група порівняння		Аплікаційна сорбція		P	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Кількість	14	20	13	31		
Час загоєння (дні)	34,66± 0,30	33,76± 0,40	24,40± 1,30	24,76± 0,96	<0,001	<0,001

P – вірогідність різниці у тривалості загоєння виразок залежно від їх місцевого лікування.

процесів у ній є напрямком хірургічної діяльності по збереженню нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет.

#### Висновки.

1. Тривалість лікування хворих із невроішемічною формою СДС у хірургічному стаціонарі залежить від віку пацієнтів, вона зростає у віковій групі після 70 років у чоловіків і у жінок.

2. Використання антибактеріальної композиції на основі нанодисперсного кремнезему скорочує термін повної епітелізації виразок у середньому на 10 діб порівняно із тривалістю лікування пацієнтів без аплікаційної сорбції.

3. Лікування виразок у хворих із СДС використанням сорбційно-антибактеріальної нанокоспозитивної може здійснюватись у стаціонарі та на етапах амбулаторного спостереження за пацієнтами.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. С. Г. Белов, Е. І. Гірка. Шляхи поліпшення хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень синдрому стопи діабетика // Шпитальна хірургія. –2014. – № 3.– С.57-59.
2. Беляева О.А., Радзиховский А.П., Крыжевский В.В., Рыбнянец Ю.В. та ін. Антимикробная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с синдромом диабетической стопы // Хірургія України. –2012.— № 4.— С. 58—62.
3. Белобородов В. А., Фролов А. П., Рудых К. Ю. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Сучасні медичні технології. –2013. –№ 3. –С. 23-25
4. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік. Огляд підготовлено керівником науково-організаційного відділу. К. мед. н. А.Д. Чернобровим. Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України академік НАМНУ, професор М.Д.Троцько. К.: 2014. –40с.
5. Корьмасов Е. А. Белян А. С., Аюпов А. М.. Пути улучшения результатов лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Сучасні медичні технології. – 2013 – № 3. –С.23-25
6. Ларін О.С., Горобейко М.Б., Таран Є.В., Квітка Д.М. та ін. Лікування синдрому діабетичної стопи з позицій доказової медицини // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. –2007. – №2. –С. 55-57.
7. МОЗ України. Наказ № 1118 від 21.12.2012. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», розроблений на основі адаптованої клінічної настанови “Цукровий діабет 2

типу”, як джерело доказової інформації про найкращу медичну практику.

8. Мороз В.М. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів / В.М.Мороз, Г.К.Палій, Ю.Л.Волянський // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – №2. – С. 260-264.

9. Наноматеріали і нанокоспозитив в медицині, біології, екології //Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна // Сост. П.П. Горбик, В.В. Туров. – К.: Наук. думка, 2011. – 444 с.

10. Патент 33629 Україна. МПК 51 А61К31/695, А61К31/14, А61К33/44, А61К31/01, А61Р17/02. Препарат для лікування ран / Геращенко І.І., Чепляк О.М., Вільцанюк О.А., Бурковський М.І., Желіба М.Д. (Україна). – Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи 10.07.2008

11. Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574.

12. Протоколи надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи. Затверджено Вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України від 5.09.2011, протокол №124. Київ, 2011.

13. Bakker K, Schaper N.C. International Working Group on Diabetic Foot. Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011// Diabetes Metab Res Rev. –2012 . – Suppl . – V.116. –P.8. doi: 10.1002/dmrr.2254.

14. Bastyr E.J ,Price K.L,Bril V.MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy//Clin. Ther. –2005. –V. –27 –№8. –1278-1294.

15. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., et al. The global burden of diabetic foot disease. //Lancet . –2005. –V.366. – P.1719-1724.

16. Chadwick P., Jeffcoate W., McIntosh C. How can we improve the care of the diabetic foot? //Wounds UK . –2008. –V.4. –№4. – P.144-148.

17. Chawla A., Bhasin G., Chawla R. Validation of neuropathy symptoms score (NSS) and neuropathy disability score (NDS ) in the clinical diagnosis of peripheral neuropathy in middle aged people with diabetes. Internet scientific publications. <http://ispub.com/IJFP/12/1/1517>

18. Edmonds M. Infection in the neuroischemic foot.// Int J Low Extrem Wounds . –2005. –V.4. –P.145-153.

19. Juergensen ME, Almdal TP, Faerch K.Reduced incidence of lower-extremity amputations in a Danish diabetes population from 2000 to 2011//Diabet Med. – 2014/– V.31(4):443-447. doi: 10.1111/dme.12320. [PubMed].

20. Martinez-Gymez DA1, Moreno-Carrillo MA, Campillo-Soto A, Carrillo-Garcia A, Aguayo-Albasini Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work.// JL Rev Esp Quimioter. – 2014. – V.27(3):170-179. [PubMed].

21. Sundergaard LN1, Christensen AB, Vinding AL, Kjøer IL, Larsen P Elevated costs and high one-year mortality in patients with diabetic foot ulcers after surgery// Dan Med J . – 2015 . – V.62(4). pii: A5050. [PubMed]

22. Study of Tioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy.<http://www.umj.com.ua/article/19785/endokrinnaya-patologiya-v-vozrastnom-aspekte>.

23. Warriner R, Burrell R. Infection and the chronic wound: a focus on silver. //Adv. Skin Wound Care . –2005. – V.18. – №1. Suppl. – P.2-12.

**АПЛИКАЦИОННАЯ СОРБЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ  
ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ С  
СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ  
НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ**

*Приступюк М.А.*

*Национальный медицинский университет*

*имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Резюме.** Цель работы - исследовать клиническую эффективность лечения язв у больных с невроишемичной формой синдрома диабетической стопы (СДС) использованием аппликаций нанодисперсных антимикробных композиций на основе силикатных сорбентов. Под наблюдением находилось 78 пациентов, 27 мужчин (35%) и 51 женщина (65%). Диагностика СДС осуществлялась в соответствии с Международным консенсусом по диабетической стопе. Состояние магистрального кровотока в нижних конечностях оценивали по показателю лодыжечно-плечевого индекса. Больные получали комплекс лечения в соответствии протоколов МЗО Украины. Назначали антибиотики широкого спектра действия, производные тиоктовой кислоты, нейротропные витаминные препараты, средства дезагрегантное воздействия. Компенсация диабета осуществлялась препаратами инсулина. Пациенты были разделены на 2 группы, группу лечения без использования аппликационной сорбции и группу с использованием аппликаций на язвы сорбционно-антибактериальной наноконпозиции. Лечение считалось эффективным при полной эпителизации язвы. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической статистики. Результаты выполненного исследования по использованию в комплексном лечении гнойно-некротических язв у больных с невроишемичной формой СДС свидетельствуют о сокращении сроков заживления язв у пациентов леченных аппликациями сорбционно-антибактериальной наноконпозиции. Полная эпителизации язв достигается в среднем на 10 суток быстрее по сравнению с методами лечения язв без использования аппликационной сорбции. Продолжительность лечения больных с невроишемичной формой СДС увеличивается после 70 лет у мужчин и у женщин. Использование антибактериальной композиции на основе нанодисперсного кремнезема сокращает срок полной эпителизации язв в среднем на 10 суток по сравнению с лечением пациентов без аппликационной сорбции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, язвы, антимикробные сорбенты.

**THE SORBENTS APPLICATION FOR TREATMENT  
OF NEUROISCHEMIC DIABETIC FOOT ULCER**

*Prystupiyuk M.O.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** To investigate the clinical efficacy of the treatment of patients with neuroischemic diabetic foot ulcers (DF) by using nano-dispersed antimicrobial compositions based on silica sorbents. We observed 78 patients, 27 male (35%) and 51 female (65%). Diagnosis of DF was carried out in accordance with the International Consensus on the Diabetic Foot. Status of the main blood flow in the lower limbs were assessed in terms of ankle-brachial index. Patients received a complex treatment protocols in accordance with Ministry of Health Ukraine. Prescribed broad-spectrum antibiotics, derivatives of thiocetic acid, neurotropic vitamin preparations, antiplatelet effects. Compensation of diabetes carried out by insulin. Patients were divided into 2 groups, the treatment group without the use of applicative sorption and group using applications on the sorption-ulcer antibacterial nanocomposite. Treatment is considered effective when complete epithelialization ulcers. Statistical processing of the results of research carried out by methods of parametric statistics. The results of the study on the use of treatment of necrotic ulcers in patients with diabetic foot show declines in terms of ulcer healing in patients treated with applications of sorption-antibacterial nanocomposite. Full-epithelialization of ulcers is achieved by an average of 10 days faster than treatments ulcers without applicative sorption. The duration of treatment for patients with neuroischemic diabetic foot ulcer increases after 70 years in male and female. The use of antimicrobial compositions based on nanosized silica shortens complete epithelialization of ulcers an average of 10 days compared with the treatment of patients with no applicative sorption.

**Keywords:** diabetes mellitus, ulcers, antimicrobial sorbents.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 618.251.2

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ  
ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК  
З БАГАТОПЛІДДЯМ**

Поладич Ірина Володимирівна,  
iren\_ol@mail.ru

Поладич І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** цукровий діабет, виразки, антимікробні сорбенти

**Вступ.** В умовах демографічної кризи, яка останні роки охоплює територію України, необхідною умовою покращення демографічних показників є втілення в практику комплексу медико-соціальних заходів, спрямованих на підвищення народжуваності, зниження перинатальної захворюваності та смертності.

На сьогодні у світі зареєстровано значне зростання частоти багатоплідних вагітностей та пологів, зокрема на території України за період з 2000 по 2014 рр. відбулось зростання частоти багатоплідних пологів більш ніж на 30%, при цьому пологи двійнею складають майже 95%, а інші 5% припадає на пологи трійнею і багатопліддя більш високого порядку [1].

Саме застосування допоміжних репродуктивних технологій призвело до збільшення числа багатоплідних вагітностей в порівнянні з природною популяцією більш ніж в 20 разів [1].

Але, як у зарубіжній, так і у вітчизняній літературі, при біхоріальних біамніотичних двійнях малочисельні та суперечливі дані, про вплив різних методів запліднення (спонтанне або з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій) на клінічний перебіг вагітності, пологів, внутрішньоутробний стан плодів; немає єдиного погляду на раціональність лікування найбільш частого ускладнення, такого як не виношування вагітності та його діагностику, шляхи пологорозродження.

Таким чином, зростання частоти багатоплідних вагітностей, значна кількість ускладнень під час вагітності та пологів, підвищений рівень антенатальних втрат у різні гестаційні терміни, вимагають більш детального вивчення цієї проблеми у сучасному акушерстві.

**Мета дослідження** - вивчити особливості клінічного перебігу вагітності та пологів при біхоріальних біамніо-

тичних двійнях в разі спонтанної вагітності та після використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що були скеровані в Перинатальний центр м. Києва.

**Матеріали і методи.** Був проведений клініко-статистичний аналіз історій пологів та карт новонароджених при біхоріальних біамніотичних двійнях у 432 жінок, які розподілені на такі групи: I (основна група) – 193 жінки та їх новонароджених у разі застосування ДРТ; II (група порівняння) – 239 жінкок зі спонтанною вагітністю та їх новонароджені. З дослідження були виключені біхоріальні моноамніотичні та монохоріальні моноамніотичні двійні.

Обстеження проводилось у межах комплексної програми спостереження за вагітними згідно наказу № 417 МОЗ України. Оцінка стану та лікування новонароджених проводилась згідно нормативно-правових документів МОЗ України. Ультразвукове та доплерометричне дослідження проводили на апараті Philips Medizinische System GmbH, Австрія.

Статичні обробка отриманих результатів виконувалась варіаційно-статистичним методом з використанням кореляційного аналізу та t – критерію Стьюдента. Графіки оформлювали за допомогою програм Microsoft Excel 7.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз анамнестичних даних показав, що більшість обстежуваних вагітних була у віці 26 – 35 років (54,2 %) що відповідає найбільш активному періоду репродуктивної функції молодої жінки. У основній групі середній вік склав 33 роки, з розбіжністю даних від 27 до 41 року, це пояснюється застосуванням допоміжних репродуктивних технологій в більш пізньому репродуктивному віці. Вік вагітних контрольної групи варіював від 20 до 36 років, в середньому склав 25,5 років. Виявилось, що в основній групі більшість пацієнток були віком від 33 до 38 років, у

контрольній групі найбільша кількість пацієнок перебували у віковому проміжку від 20 до 33 років (табл. 1). Таким чином пацієнтки основної групи були вірогідно старше пацієнок контрольної групи. ( $p < 0,05$ ).

За даними різних авторів багатоплідні вагітності частіше зустрічаються в сім'ях, де мати або батько, або обоє з подружжя походять від багатоплідної вагітності. При цьому основну роль грає генотип матері. В контрольній групі кількість пацієнок, що мають спадковий характер щодо багатоплідної вагітності, склало 47,7%. Даний факт підтверджує роль спадкової етіології в формуванні багатоплідної вагітності. При народженні дітей як правило це були повторнородящі, які знаходяться в активному репродуктивному віці.

Більшість авторів вказують на те, що в 50% випадків стан здоров'я пов'язаний зі способом життя. До факторів способу життя належать наявність або відсутність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю, наркотиків), стреси, сімейно-побутові відносини і так далі [3,4]. Нами встановлено, що палить близько 39,4% (65) жінок основної групи та 30,9% (74) жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Соматичний стан здоров'я жінки в більшості випадків впливає на перебіг вагітності та наслідки пологів для матері

і плоду. Екстрагенітальна патологія є тим несприятливим фоном для розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів, поглиблюються всі ускладнення, що виникли до, під час вагітності, пологів та післяпологового періоду [1].

За нашими даними різні екстрагенітальні захворювання (Таб.2) виявлені в 96,4% випадків у пацієнок основної групи. При цьому серцево-судинні захворювання в обох підгрупах зустрічалися практично з однаковою частотою (24,3 і 17,2% відповідно). У пацієнок контрольної групи захворювання сечовидільної системи відзначалися в 3 рази частіше, ніж в основній групі і склали 23 (12%) і 10 (4,2%) відповідно ( $p < 0,05$ ). Також в контрольній групі переважали пацієнтки із захворюваннями травного тракту та захворюваннями органів зору. В основній групі у пацієнок значно частіше виявлялися захворювання ендокринної системи - 41 (21,2%) проти 23 (10%) у пацієнок контрольної групи. ( $p < 0,05$ ). Екстрагенітальна патологія була відсутня у 13,5% випадків основної групи, та у 4,2% контрольної групи.

При аналізі перебігу вагітності у всіх пацієнок виявлено різні ускладнення: загроза переривання, анемія, пре-еклампсія, гестаційні захворювання сечостатевого тракту та інші.

Таблиця 1

Розподіл жінок за віком та паритетом пологів

Вік	Основна група (n=193)		Контрольна група (n=239)	
	першородящі	повторнородящі	першородящі	повторнородящі
до 18 років	-	-	-	-
18 - 25 років	22 (11,4%)	-	29 (12,1%)	19 (7,9%)
26 - 35 років	79 (40,9%)	24 (12,4%)	46 (19,2%)	85 (35,6%)
36 - 45 років	51 (26,4%)	11 (5,7%)	24 (10%)	36 (15%)
> 45 років	5 (2,6%)	-	-	-

Таблиця 2

Супутня екстрагенітальна патологія у обстежуваних жінок

Екстрагенітальні захворювання	Основна група (n=193)		Контрольна група (n=239)	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	47	24,3	41	17,2
Захворювання сечовидільної системи	23	12	10	4,2
Ендокринні захворювання	41	21,2	23	9,6
Захворювання травного тракту	41	21,2	18	7,5
Захворювання органів зору	34	17,6	8	3,3
Без екстрагенітальної патології	26	13,5	10	4,2

Таблиця 3

Ускладнення перебігу даної вагітності у жінок з багатопліддям

Показник	Основна група (n=193)		Контрольна група (n=239)	
	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання вагітності	99	51,3	29	12,1
Плацентарна дисфункція	70	36,3	55	23
Анемія вагітних	81	42	94	39,3
Прееклампсія	13	6,7	16	6,7
Набряки вагітних	16	8,3	8	3,3
Блювота вагітних	56	29	24	10
Багатоводдя	-	-	5	2
Гестаційні захворювання сечостатевого тракту	23	12	21	8,8
Варикозна хвороба вен малого тазу	3	1,6	10	4,2
ПЦН	93	48,2	38	15,9

Ускладнення перебігу пологів у жінок з багатопліддям

Показник	Основна група (=193)		Контрольна група (=239)	
	абс.	%	абс.	%
Аномалії пологової діяльності	14	7,3	6	2,5
Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО)	52	26,9	26	10,9
Гіпотонічна кровотеча	16	8,3	8	3,3
Пологи з рубцем на матці	11	5,7	4	1,7
Передчасні пологи	103	53,4	98	41
22 – 27 тиж.	10	5,2	17	7,1
28 – 33 тиж.	37	19,2	36	15
34 – 37 тиж.	56	29	45	19
Своєчасні пологи	90	46,6	141	59

Найбільш розповсюдженим ускладнення перебігу багатоплідної вагітності є загроза переривання вагітності, яка значно частіше зустрічається у основній групі – 51,3 % (99) в порівнянні з контрольною групою 12,1 % (29). Анемія вагітних виявлена у 42 % (81) основної групи та 39,3 % (94) контрольної групи. Плацентарна дисфункція була виявлена у 36,3 % (70) основної, та 23 % (55) контрольної групи, що в більшості випадків призводила до недостатнього росту одного або двох плодів із двійні.

Така висока частота акушерських ускладнень у жінок при багатоплідній вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій пояснюється тим що вони відносяться до групи високого ризику і перебіг вагітності та пологів у таких пацієнток супроводжується значною кількістю ускладнень, які мають більш виражений характер в порівнянні з самостійною багатоплідною вагітністю.

Серед ускладнень, які найчастіше супроводжують вагітність, провідне місце займає прееклампсія, що обумовлено відомими патогенетичними механізмами, що виникають під час вагітності та супроводжуються різними порушеннями нервової, серцево-судинної, ендокринної системи та гемостазу.

Недооцінка важкості перебігу патологічного процесу загрожує тяжкими ускладненнями, як для матері, так і для плода. Важко оцінити тяжкість прееклампсії при стертих клінічних проявах, при атипичному перебігу, поєднаних формах. Типовий варіант прееклампсії, який характеризується тріадою симптомів - гіпертензія, набряки, протеїнурія (тріада Цангеймстера), виявляється тільки у 12,3% вагітних. Для оцінки тяжкості прееклампсії застосовується бальна система: набряки, протеїнурія, гіпертензія, тривалість гестозу, наявність екстрагенітальної патології, стан плода [1,4].

У наших дослідженнях частота прееклампсії як в основній групі 6,7 % (13), та і контрольній групі 6,7% (16) випадків зустрічалась з однаковою частотою ( $p < 0,05$ ).

Істміко-цервікальна недостатність зустрілася в 48,2 % (93) випадках основної групи і тільки в 15,9 % (38) контрольної групи. ( $p < 0,001$ ).

Ускладнення перебігу багатоплідної вагітності, такі як варикозна хвороба вен малого тазу, прееклампсія, набряки вагітних, які досить часто зустрічаються при двійнях не залежить від їх походження вагітності – самостійне чи наслідок ДРТ.

Безумовно, вищеописані особливості перебігу вагітності при багатоплідній вагітності безпосередньо вплину-

ли на акушерські та перинатальні наслідки розродження у цих жінок. Основними ускладненнями в пологах у жінок з багатоплідною вагітністю були: передчасний розрив плодових оболонок (26,9% проти 10,9% в контрольній групі), аномалії пологової діяльності (7,3% проти 2,5% в контрольній групі), дистрес плода (38,0% проти 8,0% в контрольній групі). В свою чергу це призвело до росту частоти кесарських розтинів у жінок з багатопліддям.

Значний інтерес представляють дані про перинатальні наслідки пологорозродження. При оцінці перинатальних наслідків розродження варто зазначити на збільшення сумарної частоти реалізації внутрішньоутробного інфікування, яка в основній групі становить 13%, в порівнянні з контрольною групою 2,5 %; вроджених вад розвитку в основній групі більше ніж в контрольній 7,3% проти 0,4 %.

Сумарні перинатальні втрати у основній групі досліджуваних жінок склали 19,1%, проти 11,3 % контрольної групи. Даний показник зумовлений переважаючим передчасних пологів, з народженням немовлят з екстремально низькою масою тіла та їх морфо-функціональною незрілістю.

### Висновки

1. Дані ретроспективного аналізу свідчать, що як фактори ризику перинатальних ускладнень слід розглядати наявність захворювання щитоподібної залози (АІТ 21 % проти 10 % контрольної групи), захворювання сечостатевого тракту (12 % проти 4 % контрольної групи).

2. Результати аналізу перебігу вагітності при порівнянні обох досліджуваних груп свідчать про розвиток значної кількості серйозних ускладнень під час вагітності та пологів, зокрема загроза самовільного викидня в першому та другому триместрі (51% проти 12 %), передчасних пологів (53,4%; 41%), плацентарної дисфункції (36%; 23%), анемії (42%; 39%), варикозне розширення вен органів малого тазу та зовнішніх статевих органів (2%; 4%), набряки вагітних (8%; 3%), прееклампсія (7%; 7%), передчасному розриву плодових оболонок (26,9%; 10,9%), слабкість пологової діяльності (7,3%; 2,5%), а також високу частоту оперативного розродження (47,3%).

3. Привертає увагу той факт, що у жінок обох обстежуваних груп достовірно частіше вагітність завершується передчасними пологами (53,4%; 41%), на фоні ПЦН (53%; 16%)  $p < 0,05$ , при цьому частка дуже ранніх передчасних пологів припадає на термін гестації 28-33 тижні,

що у 1,8 разів більше, ніж у терміни вагітності 22-27 та 34-37 тижнів.

4. Відповідно, показники мертвородження і ранньої неонатальної смертності у пацієнтів з репродуктивним втратами незважаючи на високу частоту оперативним шляхом у 2 рази перевищують перинатальні втрати за рахунок екстремально низької ваги при народженні.

Таким чином, отримані результати навіть на такому обмеженому контингенті вагітних свідчать про можливість пошуку результатів для подолання проблеми захворюваності та летальності новонароджених при біхоріальних біамніотичних двійнях самостійного походження, особливо при застосуванні ДРТ.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДИЕМ**

*Поладич И.В.*

*Национальный медицинский университет*

*имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Резюме.** Многоплодная беременность характеризуется высоким процентом осложнений во время беременности и в родах. Проведено клинико-статистический анализ родов в Перинатальном центре г. Киева за период с 2012-2014 г. За 2 года было 12326 родов, из них с многоплодной беременностью - 432 (2,8%) случаев. В статье проведен сравнительный анализ течения беременности и родов при бихориальной биамниотической двойней при спонтанной беременности и после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Анализировались возраст, паритет, акушерский и соматический анамнез, тип плацентации, применение методов вспомогательных репродуктивных технологий, осложнения беременности и родов, сроки и способы рооразришения, акушерские и перинатальные исходы. Обнаружена высокая частота акушерских и перинатальных осложнений у женщин при многоплодной беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий это объясняется тем, что они относятся к группе высокого риска по течению беременности и родов у таких пациенток сопровождается значительным количеством осложнений, которые имеют более выраженный характер по сравнению с самостоятельной многоплодной беременностью.

**Ключевые слова:** бихориальная биамниотическая двойня, течение беременности и родов, вспомогательные репродуктивные технологии.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1 Біла В.В. Многоплодная беременность: современные аспекты // 3 турботою про жінку.- № 7 (37).-2012.-С.12-16.

2 Белобаба Л.Ф., Григорів Л.Б., Дзюба Г.А., В. Ізнард, Камінський В.В. та ін.- Багатоплідна вагітність: прогн. "Здоров'я матері та дитини"/ навч. посіб.- К.-2011.- 288с.

3 Бойчук А.Г., Вакалюк Л.М., Дрогомирецький Л.В., Любінець В.О., Юнгер В.І. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій // Медико-соціальні проблеми сім'ї.- №4.-2013.-С.38-40

4 Вдовиченко Ю.П. Жук С.И., Мельник О.В. Беременность двойней – двойное требование к материнскому организму// Здоровье женщины.- №1 (57).-2011.- С.64-67.

5 Демченко О.Б., Грищенко О.В., Коровай С.М., Вервейко Т. А. Возможные пути снижения рисков неблагоприятных исходов многоплодной беременности //Здоров'я України.- №3(15).- 2014.- С.33-35.

6 Корсак В.С., Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М. Особенности течения многоплодной беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Мат XXVI научн. сес. НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН. Под ред. Э.К. Айламазяна.-Ст-Петербург.-1999.-С.51-55.

Koudstaal J., Bruinse H.W., Helmerhorst F.M. et al. Obstetric outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals.// Hum Reprod.-2000.-№ 15(4).- P. 935—940.

### **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY**

*Poladich I.V.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Multiple pregnancy is characterized by a high percentage of complications during pregnancy and childbirth. Clinical and statistical analysis of births in the Perinatal center of Kiev for the period of 2012-2014. For 2 years were 12326 births, of which multiple pregnancy - 432 (2.8%) cases. The article provides a comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth in the bichorialnoy biamnioticheskoy twins in spontaneous pregnancy and after the use of assisted reproductive technology. We analyzed age, parity, obstetric and somatic history, type of placentation, application of assisted reproductive technologies, complications of pregnancy and delivery, timing and ways roorazrsheniya, obstetric and perinatal outcomes. A high frequency of obstetric and perinatal complications in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies is because they are at high risk of pregnancy and delivery in these patients is accompanied by a considerable number of complications, which are more pronounced in comparison with the self multiple pregnancy.

**Keywords:** bichorionic biamniotic twins, pregnancy and childbirth, assisted reproductive technologies.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.37:617.713-002:159.9.072.422

# КОМПЛАЕНС ПАЦІЄНТА ЯК ФАКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ДЕРЕВОПОДІБНОГО ГЕРПЕТИЧНОГО КЕРАТИТУ



Павленко Дмитро Олександрович,  
dmytropavlenko@mail.ua

Павленко Д. О.

Національний медичний університет імені О. О Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** На клінічному прикладі рецидивуючого перебігу деревоподібного герпетичного кератиту показана важлива роль комплаенса як фактора ефективності терапії хворого. У даному клінічному випадку пацієнт поступив з рецидивом поверхневого епітеліального деревоподібного герпетичного кератиту правого ока. Зниження комплаенсу пацієнта призвело до ускладненого перебігу захворювання у вигляді повторного рецидиву з утворенням виразки рогівки та подальшим розвитком парацентрально помутніння рогівки і зниженням гостроти зору пацієнта. Саме за рахунок комбінованого лікування та підвищення рівня комплаенса вдалося стабілізувати перебіг герпетичного кератиту та запобігти ускладненням. Отже, при призначенні комплексу лікування необхідно звертати увагу на дотримання комплаенсу пацієнтом.

**Ключові слова:** герпетичний кератит, ускладнення герпетичного кератиту, комплаєнс пацієнта, ефективність лікування.

Навіть найбільш ефективні препарати не будуть працювати в пацієнтів, які їх не приймають.  
(Еверетт Куп, американський військовий хірург,  
полковник)

**Актуальність.** Щорічно в світі реєструється до 10 млн. хворих на офтальмогерпес [10, 15, 16, 38]. Герпетичний кератит (ГК) займає особливе місце серед захворювань переднього відділу ока запального характеру, оскільки з вірусом простого герпесу (ВПГ) пов'язано 66,8 % всієї патології рогівки, 55,1% всіх виразкових її уражень і більше 60% рогівкової сліпоты [10, 17]. ВПГ є причиною розвитку кератиту у 50% дорослих хворих і у 70-80 % дітей [6]. Було встановлено, що для ГК у 20–75% випадків є характерним рецидивуючий перебіг [5, 9, 10]. Тому інфекції, які зумовлені ВПГ, є значною і поширеною в усьому світі проблемою громадської охорони здоров'я [37].

Розрізняють первинні та постпервинні герпетичні запальні процеси в рогівці. Первинні розвиваються при першій зустрічі організму з вірусом, коли в крові ще немає специфічних антитіл. У першому півріччі життя дитина захищена від інфекції антитілами, які одержує від матері, тому інфікування трапляється в період від 6

місяців до 5 років. Первинний ГК починається гостро, перебіг тяжкий, тривалий, нерідко на фоні грипу або інших простудних захворювань. Постпервинні ГК виникають, коли порушується рівновага між наявними в організмі вірусами та рівнем антитіл, тому у хворих відмічається слабкий титр антигенів. Вони зазвичай протікають підгостро і є проявом хронічного захворювання.

За характером клінічних проявів виділяють поверхневі та глибокі форми ГК. Поверхневі форми включають везикульозний герпес рогівки, деревоподібний, ландкартоподібний і крайовий кератити. Глибокі (стромальні) форми ГК відрізняються від поверхневих поширенням запального процесу в глибокі шари рогівки і залучення в нього райдужки та війкового тіла. До них відносять метагерпетичний, дископодібний та дифузний стромальний кератити [6].

Нині вивчено основні ланки етіопатогенезу, особливості клініки та розроблено схеми лікування ГК, але недостатньо досліджено роль комплаенсу пацієнта в перебігу ГК.

Комплаєнс – термін для позначення точності дотримання хворим рекомендацій лікаря: правильності прийому ліків, виконання процедур, проходження дієти, обмеження шкідливих звичок тощо.

Досить часто успішна медикаментозна терапія захворювань залежить не лише від правильного призначення лікарем препаратів, але й від дотримання пацієнтом лікарських рекомендацій, тобто комплаєнсу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно половина хронічних хворих не повністю дотримуються лікарських призначень та рекомендацій, близько 50% пацієнтів переривають терапію протягом 6 місяців від її початку, і лише 15% продовжують лікування впродовж року [31, 42].

**Мета роботи:** визначити роль комплаєнсу пацієнта в лікуванні деревоподібного герпетичного кератиту на клінічному прикладі.

**Матеріали та методи дослідження.** В якості клінічного випадку представлено результати клініко-лабораторних досліджень пацієнта А., 60 р., який поступив до офтальмологічного відділення Олександрійської міської лікарні №1 Кіровоградської області 5.12.14. зі скаргами на світлобоязнь, слезотечу, почервоніння та зниження зору на праве око. Початок захворювання хворий пов'язує з перенесеним ГРВІ, яку не лікував. Хворіє протягом тижня. З анамнезу відомо, що пацієнт хворів на герпесвірусний кератит правого ока в 2003 та 2008 рр.

Офтальмологічне обстеження хворого проводили за стандартним протоколом – визначення гостроти зору з максимальною оптичною корекцією, біомікроскопія, периметрія, пневмотонометрія, офтальмоскопія, авторефрактометрія.

**Результати та обговорення.** Об'єктивно: очна щілина правого ока звужена, слезотеча, перикорнеальна ін'єкція судин очного яблука, парацентрально на рогівці в світлі щілинної лампи візуалізуються ділянки ураження рогівкового епітелію, які утворюють фігуру гілки дерева. При фарбуванні водним 1% розчином флюоресцеїну візуалізується профарбовування у вигляді гілки. Передня камера середньої глибини, вміст прозорий. Зіниця округлої форми, середньої ширини, реакція зіниці на світло жвава. Колір та малюнок райдужки не змінені. Факосклероз кришталика. На очному дні диск зорового нерва

блідо-рожевий з чіткими контурами, макулярна ділянка без особливостей, артерії звужені.

Поле зору в межах норми.

Об'єктивно: Visus OD = 0,2 н/к. Visus OS = 0,9 з sph + 0,75 D = 1,0

Авторефрактометрія:

OD: sph +2,25 cyl -4,12 ax 52°;

OS: sph +0,75 cyl -0,37 ax 108°.

Пневмотонометрія: внутрішньоочний тиск (ВОТ) правого ока 17 мм рт. ст., лівого ока – 18 мм рт. ст.

У загальному аналізі крові лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, лімфоцитоз, прискорення ШОЕ.

Імуноферментний аналіз на антитіла до вірусу простого герпесу:

ВПГ IgG = 17,81 Од – результат позитивний

ВПГ IgM = 12,4 Од – результат позитивний

На основі анамнезу, скарг хворого, даних об'єктивного обстеження, лабораторних досліджень хворому було поставлено діагноз: поверхневий епітеліальний деревоподібний герпетичний кератит правого ока, рецидив.

Хворому призначено: окоферон по 1–2 краплі за схемою, окомістин по 1–2 краплі 4 разів на день, флоксал по 1–2 краплі 6 разів на день, мазь зовіракс 3% 5 раз на день. Таблетки ацикловір по 2 таблетки 4 рази на день.

Через 7 днів скарги у хворого були відсутні, при об'єктивному обстеженні спостерігається незначна перикорнеальна ін'єкція судин очного яблука, на рогівці парацентрально візуалізується помутніння у вигляді гілки дерева, яке профарбовується розчином 0,1% флюоресцеїну, але значно меншого розміру, порівняно з початковим станом. Від подальшого лікування пацієнт відмовився і самовільно залишив очне відділення 12.12.14.

28.12.14. Пацієнт знову звернувся до офтальмологічного відділення зі скаргами на світлобоязнь, слезотечу, почервоніння, різь, зниження зору на праве око. З 12.12.14 по 28.12.14 хворий ніякого лікування не отримував.

Об'єктивно: очна щілина правого ока звужена, слезотеча, світлобоязнь, змішана ін'єкція судин очного яблука, парацентрально на рогівці в світлі щілинної лампи візуалізуються ділянки дефекту рогівкового епітелію. При фарбуванні водним 1% розчином флюоресцеїну спостерігається дефект епітелію у вигляді овалу розмірами 5x7 мм.



Мал. 1. Біомікроскопія правого ока хворого А., 60 р., при поступленні до офтальмологічного відділення 05.12.14. Спостерігається звуження очної щілини правого ока, перикорнеальна ін'єкція судин очного яблука, на рогівці – парацентрально ділянки ураження рогівкового епітелію, які утворюють фігуру гілки дерева.



Мал. 2. Зовнішній вигляд хворого 12.12.14 після 7-денного лікування. Спостерігається незначна перикорнеальна ін'єкція судин очного яблука, на рогівці – парацентрально помутніння у вигляді гілки дерева, яке профарбовується розчином 0,1% флюоресцеїну.

Об'єктивно:

VOD: 0,08 нк. VOS: 0,9 sph +0,75=1,0.

Аutoreфрактометрія:

OD: sph +4,25 cyl -5,620 ax 59°;

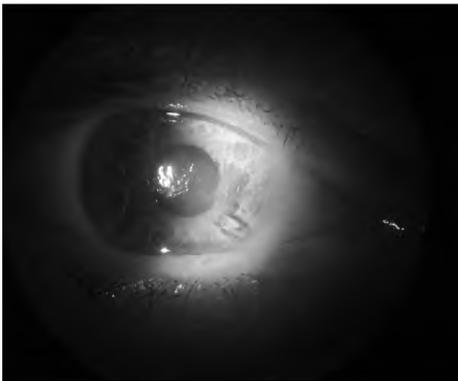
OS: sph +1,87 cyl -0,37 ax 105°

Пневмотонометрія: ВОТ правого ока 15 мм рт. ст., лівого ока – 18 мм рт. ст.

Хворого госпіталізовано в офтальмологічне відділення з діагнозом: герпетичний кератит правого ока, рецидив, ускладнений виразкою рогівки.

Призначено лікування: окоферон по 1-2 краплі 6 разів за схемою, тобрекс по 1-2 краплі 5 разів на день, тропікамід 1% по 1-2 краплі 3 рази на день, мазь зовіракс 3% 5 разів на день. Зовіракс 800 мг внутрішньовенно 1 раз на день. Цефтріаксон по 1,0 г внутрішньом'язево 2 рази на день. Ванкоміцин 25 мг субкон'юнктивально 1 раз на день. На праве око одягнена бандажна м'яка контактна лінза.

Через 10 днів стан хворого значно покращився, хворий пред'являє скарги на помірний дискомфорт правого ока, незначну сльозотечу.



Мал. 3. Біомікроскопія правого ока пацієнта А., 60 р. 12.01.15. Спостерігається помірна перикорнеальна ін'єкція судин правого очного яблука, спостерігається помутніння рогівки в парацентральної ділянці, при фарбуванні 0,1% розчином флуоресцеїну профарбовується дефект епітелію у вигляді вертикальної вузької смужки. Одягнена бандажна м'яка контактна лінза.

Об'єктивно: помірна перикорнеальна ін'єкція судин правого очного яблука, на рогівці парацентрально ділянка дефекту рогівкового епітелію зменшилася – при фарбуванні 0,1% розчином флуоресцеїну профарбовується дефект епітелію 3x5 мм.

Об'єктивно: VOD: 0,3 нк. VOS: 0,9 sph +0,75=1,0

OD: sph +3,50 cyl -4,00 ax 44°;

OS: sph +1,87 cyl -0,67 ax 78°.

Хворому рекомендовано продовжити лікування протягом 7 днів під наглядом офтальмолога в поліклініці за місцем проживання.

При огляді 12.01.15. хворий скарг не пред'являє.

Об'єктивно: VOD: 0,3 нк. VOS: 0,9 sph +0,75=1,0

Аutoreфрактометрія:

OD: sph +3,25 cyl -3,50 ax 52°;

OS: sph +1,87 cyl -0,87 ax 79°.

Пневмотонометрія: ВОТ правого ока 17 мм рт. ст., лівого ока – 18 мм рт. ст.

Об'єктивно: помірна перикорнеальна ін'єкція судин правого очного яблука, спостерігається помутніння рогівки в парацентральної ділянці, при фарбуванні 0,1% розчином флуоресцеїну профарбовується дефект епітелію у вигляді вертикальної вузької смужки. Хворому рекомендовано окоферон по 1-2 краплі 4 рази на день, тропі-



Мал. 4. Біомікроскопія правого ока пацієнта А., 60 р. 27.01.15. Спостерігається парацентрально помутніння рогівки 3x5 мм.

ікамід 1% по 1-2 краплі 3 рази на день, тобрекс по 1-2 краплі 4 рази на день, мазь зовіракс 5 разів на день упродовж 2 тижнів. Рекомендовано наступний огляд в лікаря офтальмолога через 2 тижні. Знову одягнено бандажну м'яку контактну лінзу.

27.01.15. Хворий скарг не пред'являє.

Об'єктивно: VOD: 0,4 нк. VOS: 0,9 sph +0,75=1,0

Аutoreфрактометрія:

OD: sph +2,50 cyl -2,62 ax 60°;

OS: sph +1,87 cyl -0,87 ax 79°.

Пневмотонометрія: ВОТ правого ока 17 мм рт. ст., лівого ока – 18 мм рт. ст.

При огляді праве очне яблуко спокійне, помутніння рогівки в парацентральної ділянці 3x5 мм, при фарбуванні 0,1% розчином флуоресцеїну рогівка не профарбовується. М'яку контактну лінзу знято. З хворим проведено бесіду, дані рекомендації уникати переохолодження, перегрівання, стресових ситуацій.

**Висновки.** Зниження комплаєнсу пацієнта призвело до ускладненого перебігу захворювання у вигляді рецидиву з розвитком помутніння рогівки і зниженням гостроти зору пацієнта.

При призначенні комплексу лікування необхідно звертати увагу на дотримання комплаєнсу пацієнтом, оскільки це значним чином може вплинути на якість лікування.

Таким чином дотримання пацієнтом комплаєнсу має значну роль у лікуванні хворих, зокрема на ГК.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова, А.С. От некомплайенса к отказу от психофармакотерапии / А.С. Аведисова, В.И. Бородин // Психиатрия и психофармакотерапия. 20056. – Т. 7. – № 6. – С. 316–318.
2. Банищиков Ф. Р. Комплайенс в психиатрии: реальность и перспективы / Ф. Р. Банищиков // Обзорные психиатрии и мед. психологии. – 2006. – Т.3., № 4. – С. 60 – 68.
3. Богданова Т. Ю. Особенности течения офтальмогерпеса у лиц пожилого и старческого возраста // 1999–Актуальные проблемы клинической офтальмологии. – С. 93–94.
4. Воробьева О.К. Оценка эффективности применения комплексной противовирусной терапии у больных с офтальмогерпесом // 2003. – С. 162–164.
5. Гайдамака, Т.В. Особенности состояния кровообращения глаза и мозга у больных рецидивирующими герпетическими кератитами / Т.В. Гайдамака, В.С. Понаморчук, И.И. Храменко // Офтальмологический журнал. – 2000. – №1. – С. 62–65.
6. Глазные болезни. Основы офтальмологии: учебник / [Э. С. Аветисов и др.]; под ред. В. Г. Конаевой. – М.: Медицина, 2012. – С. 226–231.
7. Данилов Д. С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) / Д.С. Данилов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10., № 1. – С. 13 – 20.
8. Исаков В. А. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г Романцов. – СПб., 2006. – 96 с.
9. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994. – 223 с.
10. Каспаров А.А. Современные методы лечения тяжелых инфекционных заболеваний розовицы. – Москва. IX Съезд офтальмологов России. Тезисы докладов. – 2010. – С.296–298
11. Каспаров А.А. Современные тенденции в лечении герпесвирусных поражений розовицы // Тезисы докладов юбилейного симпозиума “Актуальные проблемы офтальмологии”. – М.: Экономика. – 2003. – С. 167–168.
12. Кремкова Е. В. Иммуномодулин в коррекции герпетического кератита у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – № 7. – С. 42–43.
13. Лесная Н. Н. Состояние проблемы комплайенса при лечении больных хроническими заболеваниями / Н. Н. Лесная // Мед. психология. – 2009 – № 2 – 3. – С. 135–138.
14. Лутова Н.Б. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки / Н.Б. Лутова, Н.Г. Незнанов, В.Д. Вид // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 1. – С. 8–12.
15. Майчук Ю. Ф. Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных болезнях. – М. – 2012. – С. 27 – 49.
16. Майчук Ю.Ф. Селективная противовирусная иммуномодулирующая терапия при герпетических кератитах // Клин. медицина. – 2001. – №9. – С. 70–71.
17. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз вчера, сегодня, завтра. // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. – М., 2001. – С.7–17
18. Мальханов В. Б. Дисбаланс уровней альфа- и гамма-интерферонов у больных герпетическим кератитом // Вопросы вирусологии. – Т. 53. – 2004. – № 4. – С. 35–38.
19. Мальханов В.Б. Офтальмогерпес: клиника, диагностика, лечение // Уфа. Изд-во: Рилем. – 1994. – 102 с.
20. Мальханов В.Б., Шеечук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. и др. Иммунный и гормональный статус больных герпетическим кератитом и коррекция его изменений // Метод. реком. – Уфа, 2001. – 22 с.
21. Незнанов Н. Г. Проблема комплайенса в клинической психиатрии / Н. Г. Незнанов, В. Д. Вид // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т.6., № 4. – С. 8–14.
22. Офтальмология: Нормативне виробничо-практичне видання. К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ “Медінформ”, 2013. – 620 с. ISBN 966–8318–31–5
23. Полянская Н. К. Клинико-иммунологические аспекты комплексной терапии больных герпетическими кератитами // дис. канд. мед. наук, 2000.
24. Серебряная Н. Б., Егорова В. Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции // Пособие для врачей. – 2007.
25. Сомов Е. Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. – СПб.: Изд. ПМИ, 1996. – С. 3–38.
26. Халдин А. А. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA / А.А. Халдин, М. А. Самгин, Д. В Баскакова // Герпес. – 2007. – № 2. – С. 4–10.
27. Adhin MR, Grunberg MG, Labadie-Bracho M, Pawiroredjo J. Incidence of Alpha-Herpes virus induced ocular disease in Suriname. J Med Virol. Dec 2012;84(12):1937–42.
28. Aronson JK (2007). “Compliance, concordance, adherence”. Br J Clin Pharmacol 63 (4): 383–4. doi:10.1111/j.1365–2125.2007.02893.x. PMC 2203247. PMID 17378797.
29. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM (2001). “Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do”. British Journal of Clinical Pharmacology 51 (6): 615–622. doi:10.1046/j.0306–5251.2001.01401.x. PMC 2014493. PMID 11422022.
30. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P (2007). “Concordance is not synonymous with compliance or adherence”. Br J Clin Pharmacol 64 (5): 710–1. doi:10.1111/j.1365–2125.2007.02971.1.x. PMC 2203263. PMID 17875196.
31. Carter S, Taylor D, Levenson R. A question of choice – compliance in medicine taking a preliminary review. 3rd ed. Medicines Partnership Task Force, Department of Health; 2005.
32. Csonka GW, Coufalik ED. Chlamydial, gonococcal, and herpes virus infections in neonates. Postgrad Med J. 1977 Oct; 53(624): 592 – 594.
33. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. (April 2010). “Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions”. J Gen Intern Med 25 (4): 284–90. doi:10.1007/s11606–010–1253–9. PMC 2842539. PMID 20131023.
34. Marinker and Shaw (15 February 2003). “Not to be taken as directed – Putting concordance for taking medicines into practice”. BMJ 326 (7385): 348–9. doi:10.1136/bmj.326.7385.348.
35. Marisa Torrieri, “Patient compliance: technology tools for physicians” Physicians Practice, September 2012.
36. “Medicines concordance (involving patients in decisions about prescribed medicines)”. National Institute for Health and Clinical Excellence. 3 March 2008.
37. Myron Yanoff, Jay S. Duker Ophthalmology. – 3rd ed. – Mosby Elsevier, 2009. – P. 279– 288.
38. Nesburn A.B., Burke R.L., Ghiasi H. et. al. A therapeutic vaccine that reduces recurrent herpes simplex virus type 1 corneal disease. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998. – Vol. 39. -N.7. – P.1 163–1170
39. Ngoh LN (2003). “Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence”. J Am Pharm Assoc 49 (5): e132–46; quiz e147–9. doi:10.1331/JAPhA.2009.07075. PMID 19748861
40. Ngoh LN (2009). “Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence”. J Am Pharm Assoc (2003) 49 (5): e132–46; quiz e147–9. doi:10.1331/JAPhA.2009.07075. PMID 19748861.
41. Norton M (2010). “Many patients may not fill their prescriptions”. Reuters Health. Retrieved May 12, 2010.
42. Osterberg L, Blaschke T (2005). “Adherence to Medication”. N Engl J Med 353 (5): 487–497. doi:10.1056/NEJMr050100. PMID 16079372.
43. “Out-of-pocket costs may be a substantial barrier to prescription drug compliance”. Harris Interactive. Retrieved May 12, 2010.
44. Shrank W, Avorn J, Rolon C, Shekelle P (May 2007). “Effect of content and format of prescription drug labels on readability, understanding, and medication use: a systematic review”. Annals of Pharmacotherapy 41 (5): 783–801. doi:10.1345/aph.1H582. PMID 17426075.
45. Tilson HH (2004). “Adherence or compliance? Changes in terminology”. Annals of Pharmacotherapy 38 (1): 161–2. doi:10.1345/aph.1D207. PMID 14742813.
46. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD et al. Medication Adherence Interventions: Comparative Effectiveness. Closing the Quality Gap: Revisiting the State of the Science. Evidence Report No. 208. AHRQ Publication No. 12–E010–EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2012.

## КОМПЛАЕНС ПАЦИЕНТА КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ДРЕВОВИДНОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА

Павленко Д. А.

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

**Резюме.** Ежегодно в мире регистрируется до 10 млн. больных офтальмогерпесом. Герпетический кератит занимает особое место среди воспалительных заболеваний переднего отдела глаза, с ним связывают более 66,8% всей патологии роговицы, 55,1% всех язвенных ее поражений и более 60% роговичной слепоты, а частота рецидивов составляет 20-75%. Чаще всего возбудителем при герпетических кератитах является вирус простого герпеса – у 50% взрослых больных и у 70-80% детей. Довольно часто успешная медикаментозная терапия заболеваний зависит не только от правильного назначения врачом препаратов, но и от соблюдения пациентом врачебных рекомендаций, то есть комплаенса. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно половина хронических больных не полностью соблюдают врачебные назначения и рекомендации, около 50% пациентов прерывают терапию в течение 6 месяцев от ее начала, и только 15% продолжают лечение в течение года. Сейчас изучены основные звенья этиопатогенеза, особенности клиники и разработаны схемы лечения герпетического кератита, но недостаточно изучена роль комплаенса пациента в течении заболевания. На клиническом примере рецидивирующего течения древовидного герпетического кератита показана важная роль комплаенса как фактора эффективности терапии больного. В данном клиническом случае пациент поступил с рецидивом поверхностного эпителиального древовидного герпетического кератита правого глаза. Снижение комплаенса пациента привело к осложненному течению заболевания в виде повторного рецидива с образованием язвы роговицы и последующим развитием парацентрально помутнения роговицы и снижением остроты зрения пациента. Именно за счет комбинированного лечения и повышения уровня комплаенса удалось стабилизировать течение герпетического кератита и предотвратить осложнения. Следовательно, при назначении комплекса лечения необходимо обращать внимание на соблюдение комплаенса пациентом. Повышение уровня комплаенса пациента является одним из факторов эффективности терапии больного, поскольку позволяет достичь более благоприятное течение, сократить сроки лечения, уменьшить и предотвратить последующие осложнения, рецидивы и необходимость повторной госпитализации.

**Ключевые слова:** герпетический кератит, осложнения герпетического кератита, комплаенс пациента, эффективность лечения.

## PATIENT COMPLIANCE AS AN EFFECTIVENESS FACTOR OF COMPLICATED DENDRITIC HERPETIC KERATITIS TREATMENT

D. Pavlenko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Every year almost 10 million patients are registered with ophthalmic herpes. Herpetic keratitis is associated with more than 66,8% of the entire cornea pathology, 55,1% of all ulcerative lesions and it causes more than 60% of the corneal blindness, the recurrence rates in 20-75%. The most common pathogen of the herpetic keratitis is the herpes simplex virus - it is revealed in 50% of adults and 70-80% of children. Quite often, successful drug treatment of diseases depends not only on the proper doctor's prescription drugs, but also on the patient's compliance. According to the World Health Organization, about half of chronic patients do not fully comply with medical prescriptions and recommendations, about 50% of patients discontinue therapy within 6 months from the beginning, and only 15% continue treatment for a year. Now the main links of etiopathogenesis, clinical features are studied and treatment regimens of herpetic keratitis are developed, but the role of compliance of the patient during the disease is poorly studied. In this clinical case of recurrent herpetic keratitis flow tree shows the important role of compliance as a factor in the effectiveness of treatment of the patient. The patient was hospitalized with of the recurrent course of superficial epithelial dendritic herpetic keratitis. Reduction of compliance of the patient led to the complicated course of the disease in the form of recurrence with ulceration of the cornea. Due to the combined treatment and awareness of compliance we were able to stabilize the herpetic keratitis and prevent complications. Therefore, while prescribing complex treatment attention must be paid to the observance of the patient's compliance. Increased compliance is one of the effectiveness factors, which allows achieving a more favorable course, reducing the terms of treatment, decrease and preventing complications, relapses and the need of re-hospitalization.

**Key words:** herpetic keratitis, herpetic keratitis complications, patient compliance, effectiveness of treatment.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 618.11-006.6-085

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ  
ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ  
З МІСЦЕВОПОШИРЕНИМ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ**

Тарасенко Тетяна Євгенівна,  
tarasenko.te@rambler.ru

Тарасенко Т.Є., Гринюк О.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлені результати ретроспективного аналізу лікування 111 пацієнток з місцевопоширеним раком яєчників, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію (НАХТ) на першому етапі лікування і яким одразу було проведено оперативне втручання. Більшість хворих на місцевопоширений рак яєчників знаходились у віковому діапазоні 46-66 років, а саме 81% у основній групі та 85% - у контрольній. НАХТ дозволила зменшити розмір пухлини, особливо при канцерематозі очеревини, покращити резектабельність пухлин, підвищити частоту циторедукцій. Також, неоад'ювантна хіміотерапія приводить до збільшення резектабельності пухлин у хворих з асцитом. Проведення НАХТ збільшує одно-річну і 5-річну виживаність. Медіана виживаності у основній групі склала 7 місяців, а у контрольній – 5 місяців.

**Ключові слова:** місцевопоширений рак яєчників, неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ), ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ), циторедукція, асцит.

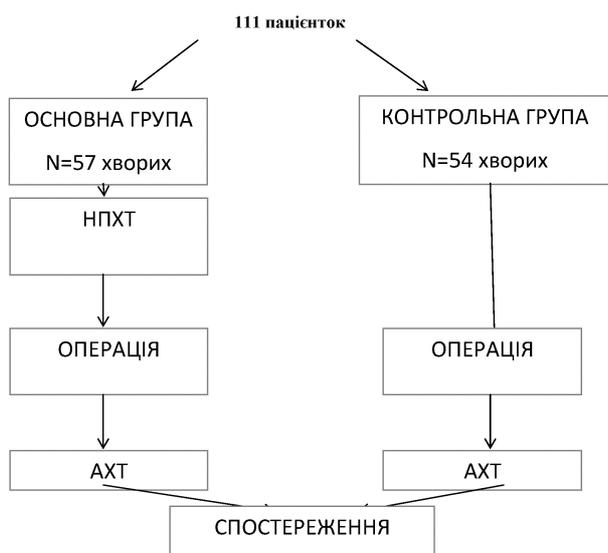
**Актуальність.** Рак яєчників (РЯ) є одним з найбільш тяжких онкологічних захворювань. Щорічно у світі діагностується більше 200 тис. нових випадків РЯ (Globocan 2012, IARC). РЯ посідає третє місце в структурі онкологічної захворюваності у жінок та перше у структурі смертності. Дана тенденція пов'язана з притаманним безсимптомним перебігом захворювання. Так, на противагу візуальним локалізаціям, РЯ у 70-80% пацієнток реєструється у занедбаних стадіях (III-IV), коли хворі мають вже розповсюджений пухлинний процес. У таких випадках річна летальність становить майже 40%, а 5-річна виживаність у середньому складає 30% [1-6]. Рівень захворюваності на РЯ є найвищим серед жінок віком 55-64 років. Середній вік при діагностиці РЯ – 63 роки [7].

Стандартними методами лікування є виконання циторедуктивних операцій (ЦО) в комбінації з системною поліхіміотерапією (ПХТ).

Від максимального видалення пухлинних мас безпосередньо залежать віддалені результати лікування. Оптимальною вважається ЦО з залишковими вогнищами не більше 1 см, проте пріоритетним є радикальна операція [8-12].

Першою лінією ПХТ у хворих з розповсюдженим РЯ є препарати платини. Зважаючи на поширеність РЯ та неможливість виконання оперативного втручання, актуальності набуває проведення неоад'ювантної ПХТ (НПХТ), для переведення пухлини в резектабельний стан [13-15]. Проте раціональність використання НПХТ є дискусійним питанням ще з 1989 року [16]. За даними проспективного дослідження EORTC 55971, проведення трьох курсів НПХТ збільшило частоту оптимальних ЦО з 41% до 80%. Але постає проблема в формуванні платинорезистентних рецидивів, що ставить під сумнів доцільність виконання НПХТ [17, 18].

**Метою** данної роботи була оцінка ефективності неоад'ювантної ПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.



д'ювантної ПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.

**Завдання:**

1. Оцінити безпосередні результати НПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.
2. Оцінити віддалені результати лікування хворих із місцевопоширеним РЯ, із застосуванням НПХТ та без неї.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 111 хворих на РЯ з III стадією Т3а-сN0M0, що отримали лікування в Київському міському клінічному онкологічному центрі за 2006-2009 роки. Дослідження є ретроспективним.

**Критерії включення в дослідження:**

- Первинні хворі з морфологічно підтвердженим діагнозом: РЯ Т3а-сN0M0.
- Загальний статус хворої за ECOG 1-2 бали

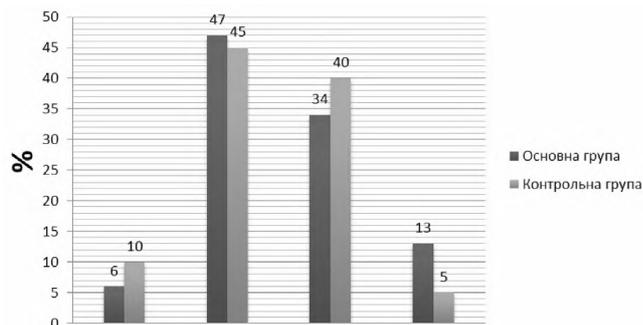
Таблиця 1.

**Розподіл пацієнток основної та контрольної груп за віком**

Група \ Вік	35-45	45-55	55-65	65-75
Основна	6%	47%	34%	13%
Контрольна	10%	45%	40%	5%

Діаграма 1.

**Розподіл пацієнток основної та контрольної груп за віком**



- Вік: 35-65 років
- Критерії виключення:
- Наявність синхронних чи метасинхронних злоякісних новоутворень

Таблиця 2.

**Розподіл хворих за TNM**

група \ TNM	T3aN0M0	T3bN0M0	T3cN0M0
Основна	0%	12,5%	87,5%
Контрольна	5%	15%	80%

- Загальний статус хворої за ECOG 3-4 бали
- Дизайн дослідження**

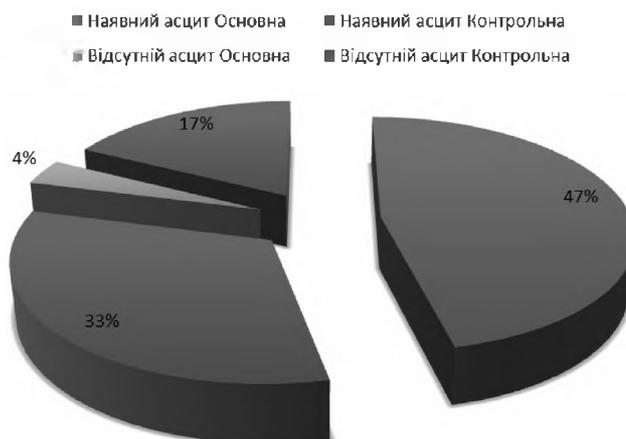
Таблиця 3.

**Розподіл хворих на РЯ з III стадією за наявністю асцит**

Група \ Асцит	Наявний	Відсутній
Основна	93%	7%
Контрольна	65%	35%

Діаграма 2.

**Розподіл хворих на РЯ з III стадією за наявністю асцит**



Хворі основної групи отримали 2-4 курси НПХТ, оперативне втручання та ад'ювантну ПХТ (АПХТ) за стандартними схемами. Хворі контрольної групи спочатку оперувалися, а далі отримували АПХТ за аналогічними схемами. Схеми ПХТ I лінії: СР (цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день або 20 мг/м<sup>2</sup>/добу впродовж 5 днів, циклофосфамід 600–750 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, щотижня), СС (циклофосфамід – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, карбоплатин в/в в 1-й день, кожні 3-4 тижні), САР (цисплатин- 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доксорубіцин – 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, циклофосфамід – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, кожні 3 тижні).

**Результати та обговорення.** В дослідження було включено 111 хворих на місцевопоширений РЯ Т3а-сN0M0. Основну групу склали 57 (51%) пацієнток хворих на РЯ III ст., контрольну – 54 (49%) хворих на РЯ III ст.

Таблиця 4.

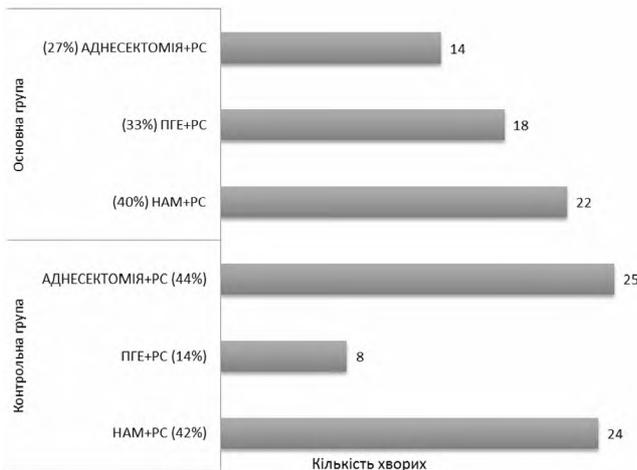
**Розподіл хворих на РЯ за обсягом операцій**

оперативні групи	НАМ+РС	ПГЕ+РС	Аднесектомія+РС
Основна група	40%	33%	27%
Контрольна група	42%	14%	44%

**Аналіз хворих за віковою структурою**

Діаграма 3.

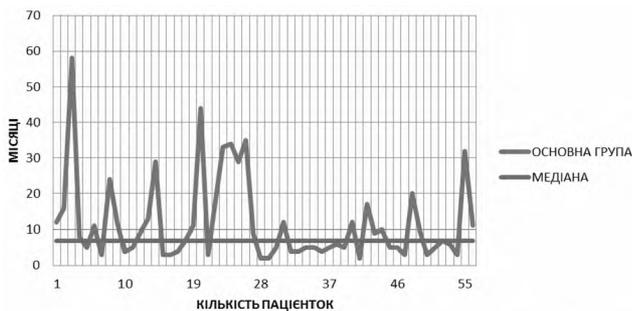
**Розподіл хворих на РЯ за обсягом операцій**



Хворі основної та контрольної груп були однорідні за віком. Переважна більшість хворих знаходилася у віковому діапазоні 46-66 років, а саме 81 % основної групи та 85 % – у контрольній.

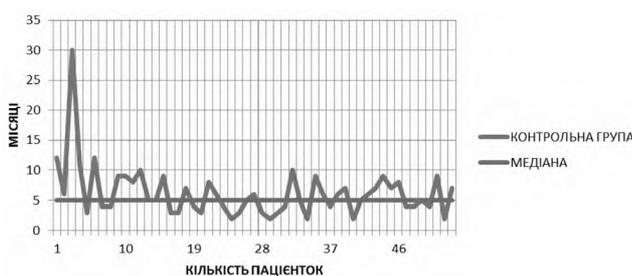
Діаграма 4.

**Крива безрецидивного періоду у хворих основної групи, яким була виконана оптимальна ЦО**



Діаграма 5.

**Крива безрецидивного періоду у хворих контрольної групи, яким була виконана оптимальна ЦО**



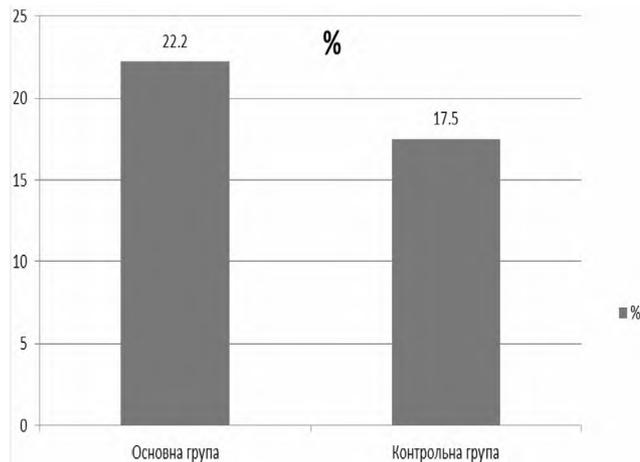
Хворі основної та контрольної груп за стадією TNM достовірно не відрізняються.

**Аналіз хворих за наявністю асцити**

У 53 хворих основної групи був діагностовано асцит (93%), а в контрольній у 35 випадках (65%). Тобто у хворих основної групи на 28% частіше був діагностований асцит (канцероматоз очеревини), що свідчить про несприятливий перебіг захворювання [19].

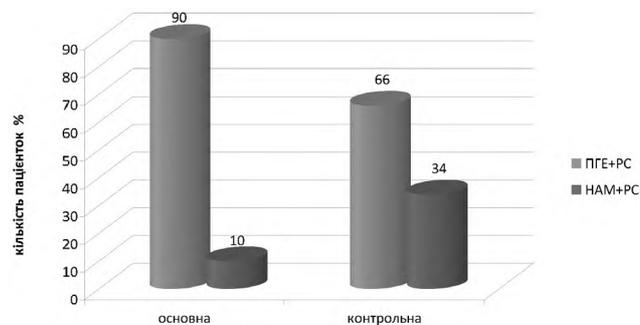
Діаграма 6.

**Показники 5-річної виживаності у хворих на РЯ з ІІІ стадією**



Діаграма 7.

**Розподіл хворих основної та контрольної групи за видом оперативних втручань з 5-річною виживаністю**



**Обсяг оперативних втручань у хворих на РЯ з ІІІ стадією**

Хворі основної та контрольної груп виконані наступні оперативні втручання: надпівхова (суправагінальна) ампутація матки з резекцією сальника (НАМ+РС), пангістеректомія з резекцією сальника (ПГЕ+РС), аднесектомія з резекцією сальника. До оптимальних ЦО відноситься НАМ+РС та ПГЕ+РС. У хворих основної групи ОЦ виконані у 73% випадків, тоді як у контрольній- 56% випадках. В основній групі на 17% було виконано більше ЦО у порівнянні з контролем.

Таким чином у контрольній групі неоптимальних операцій виконано більше, ніж у основній групі.

Таким чином проведення НПХТ призводить до збільшення резектабельності у хворих з асцитом.

### Показники безрецидивного періоду хворих на РЯ з III стадією з та без НПХТ

Тривалість безрецидивного періоду у хворих, яким було виконано оптимальну ЦО достовірно вище ( $p < 0,05$ ) у основній групі, ніж у контрольній: медіана безрецидивного періоду – 7 місяців та 5 місяців відповідно. Тобто проведення НПХТ збільшує тривалість безрецидивного періоду.

### Аналіз загальної 5-річної виживаності хворих на РЯ з III стадією

Загальна 5-річна виживаність у всіх пацієнок основної та контрольної груп, яким було проведено оптимальну ЦО – склала 39,7%. Показники 5-річної виживаності основної групи є вищими ( $n=12$ ), ніж у контрольній ( $n=10$ ), що становить 22,2% та 17,5% відповідно. Переважній кількості пацієнок у контрольній та основній групах (77%) була виконана пангістеректомія з резекцією сальника.

### Висновки.

1) Проведення НПХТ у хворих основної групи збільшило кількість оптимальних ЦО на 18 % у порівнянні з контролем;

2) НПХТ достовірно збільшила тривалість безрецидивного періоду. Медіана в основній становила – 7 місяців, тоді як у контрольній – 5 місяців ( $p < 0,05$ );

3) Показники 5-річної виживаності в основній групі становили 22,2%, тоді як у контрольній 17,5%.

Таким чином, проведення НПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ, особливо при канцероматозі очеревини, дає можливість зменшити розмір пухлини, що полегшує виконання оперативних втручань із можливістю оптимальних ЦО, впливає на безпосередні та віддалені результати лікування. Робота перспективна, оскільки як можливо вивчити вплив НПХТ на індивідуальну чутливість до хіміопрепаратів шляхом визначення лікувального патоморфозу.

### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. The ROC 'n' role of the multiplex assay for early detection of ovarian cancer. Nick AM, Sood AK. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct;5(10):568-9.
2. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi *Ther Adv Med Oncol*. Nov 2014; 6(6): 293-304
3. Cancer of the ovary. Cannistra SA. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9; 351(24):2519-29.
4. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov; 95 Suppl 1():S161-92.
5. Cancer statistics, 2010. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct; 60(5):277-300.
6. Онкологія: навчальний посібник / Г. О. Вакуленко [та ін.]; за ред. І.Б. Щепотіна. – К.: МОПІОН, 2014. – 383 с.
7. Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
8. Практическая онкогинекология. Монография / Под редакцией проф. Воробьевой Л.И. – К., 2012. – С. 177-190.
9. Урманчева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников // Практическая онкология. – 2002. – № 3(4). – С. 301.
10. Whitney CW, Spiratos N. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual*. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009. <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman>.
11. Cytoreductive surgery in ovarian cancer Christophe Pomet, Arjun Jeyarajah, David Oram and others. *Cancer Imaging*. 2007; 7(1): 210-215.
12. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* November 2014 vol. 6 no. 6 293-304
13. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM 2nd, Horowitz NS, del Carmen MG, Schorge JO *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar; 19(3):959-65.
14. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S *N Engl J Med*. 1995 Mar 9; 332(10):629-34.
15. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Bristow RE, Chi DS *Gynecol Oncol*. 2006 Dec; 103(3):1070-6.
16. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 405.
17. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* November 2014 vol. 6 no. 6 293-304.
18. *European journal of cancer*. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. Vergote IJ, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A.
19. Ovarian cancer development and metastasis. Lengyel E *Am J Pathol*. 2010 Sep; 177(3):1053-64.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ  
РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

*Тарасенко Т.Е., Гринюк О.И.*

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

**Резюме.** В статье представлены результаты ретроспективного анализа лечения 111 пациенток с местнораспространённым раком яичников, которые получали неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) на первом этапе лечения и которым сразу было проведено оперативное вмешательство. Большинство больных на местнораспространённый рак яичников находились в возрастном диапазоне 46-66 лет, а именно 81% в основной группе и 85% - в контрольной. НАХТ позволила уменьшить размер опухоли, в особенности при канцероматозе брюшины, улучшить резектабельность опухолей, повысить частоту циторедукций. Также, НАХТ приводит к увеличению резектабельности опухолей у больных с асцитом. Проведение НАХТ увеличивает годовичную и 5-летнюю выживаемость. Медиана выживаемости в основной группе составила 7 мес., в контрольной - 5 мес.

**Ключевые слова:** местнораспространённый рак яичников, неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), адъювантная химиотерапия (АХТ), оптимальная циторедуктивная операция, асцит, пангистерэктомия, надвлагалищная ампутация шейки матки.

**THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF  
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS  
WITH LOCALLY ADVANCED OVARIAN CANCER**

*T. Tarasenko, O. Grynyuk*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Summary.** The article presents the results of a retrospective analysis of the treatment of 111 patients with locally advanced ovarian cancer who received neoadjuvant chemotherapy at the first stage of treatment and those who received surgery treatment immediately. Most patients with locally advanced ovarian cancer were in the age range 46-66 years, namely 81% in the main group and 85% - in the control. With neoadjuvant chemotherapy is possible to reduce tumor size, particularly when canceromatosis of the peritoneum, improve resectability of the tumor, and also to increase the frequency of surgical debulking of the tumor. Also, the administration of the neoadjuvant chemotherapy increases resectability of tumors in patients with ascites. Using neoadjuvant chemotherapy increases one-year survival and 5-year survival. Median survival in the study group was 7 months and 5 month - in control group.

**Key words:** locally advanced ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy (NACT), adjuvant chemotherapy (ACT), optimal cytoreduction, ascites, panhysterectomy, supravaginal uterine amputation.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.438-091.8-003.9:616-001.17:616-092.4

# КЛІТИННА СМЕРТЬ ТА КЛІТИННИЙ ЦИКЛ В ТИМУСІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЇЇ ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ ІНФУЗІЇ КОМБІНОВАНИХ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ



Черкасов Ельдар Вікторович  
xthrfcjd@bigmir.net

Черкасов Е.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження клітинної смерті показників кінетики клітинного циклу клітин тимуса щурів з опікової хвороби після термічного опікового пошкодження шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl, препаратів лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX5%. Опікове ушкодження шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl призводить до порушень клітинного циклу клітин тимуса, максимально вираженого через 1 і 3 добу спостереження. Застосування препаратів лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5% дозволяє істотно поліпшити показники клітинного циклу клітин тимуса і зменшити негативний вплив опікового пошкодження: лактопротеїн з сорбітолом за рахунок впливу на синтез ДНК (фазу), а препарату HAES-LX-5% на апоптоз, що проявляється зменшенням фрагментації ДНК (SUB-G0G1).

**Ключові слова:** тимус, клітинна смерть, клітинний цикл, опікова хвороба, ДНК-цитометрія, лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX-5%.

**Вступ.** Важка опікова травма призводить як до місцевих, так і до загальних порушень в системі обміну речовин, природної резистентності, імунологічної реактивності [3]. При опіковій хворобі в крові накопичуються циркулюючі імунні комплекси внаслідок пошкодження механізмів їх виведення із організму обпеченого. Це є причиною порушення нормальної функціональної активності імунокомпетентних клітин, а також їх токсичного ушкодження. Саме тому опікову хворобу розглядають як захворювання із вторинною імунологічною недостатністю, при якому особливо пригнічуються клітинні механізми захисту [12].

Доведено, що успіх лікування опікової хвороби залежить від своєчасності та тривалості фармакотерапії, спрямованої на гальмування генералізованої катаболічної реакції в осередку травми та в усіх внутрішніх органах, на оптимізацію перебігу системної запальної та апоптозної відповідей, попередження ендогенної інтоксикації та поліорганної дисфункції, забезпечення гомеостазу та імуно-

корекції [1, 2]. Саме тому, обов'язковою складовою комплексного лікування опікової хвороби клініцисти [3] вважають внутрішньовенну інфузію препаратів дезінтоксикаційної та реологічної дії.

**Метою дослідження** було оцінити динаміку клітинної смерті та клітинного циклу в тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5%.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження виконано на 226 білих щурах-самцях масою 155-160г. Утримання та будь-які маніпуляції з тваринами здійснювали у повній відповідності до вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), з неухильним дотриманням рекомендацій «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), положень «Правил доклінічної оцінки

безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [129] та правил гуманного ставлення до експериментальних тварин, що затверджені комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 56 від 29 червня 2011 року).

Дослідні тварини були розділені на 7 груп: I – інтактні тварини; II, III, IV – щури без термічної травми, яким проводилась окрема внутрішньовенна інфузія 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% відповідно у дозі 10 мл/кг щоденно упродовж 7 діб; V, VI, VII – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Усім щурам перед моделюванням патологічного стану голили бічні поверхні тулуба механічною машинкою та безпечною бритвою. Опікову травму викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку, площа поверхні кожної пластинки складала 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо тримали протягом 6 хвилин у воді з постійною температурою 100 °C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23 % поверхні тіла, експозиція становила 10 с, що є цілком достатнім для формування опіку II-III ступеня, розвитку шокowego стану середнього ступеня важкості та ініціації опікової хвороби.

Збір матеріалу для морфологічного дослідження проводився під глибоким тіопенталовим внутрішньочеревним наркозом через 1, через 3, через 7, через 14, через 21, через 30 діб після нанесення експериментальної опікової травми шкіри. У тварин після декапітації робили розтин грудної порожнини і після вилучення тимуса вирізали за допомогою леза невеликі тканинні блоки. У подальшому одержаний матеріал обробляли за загальноприйнятими методами.

Для гістологічного дослідження тканинні блоки тимуса фіксували в 10 % розчині нейтрального формальдегіду. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів, що відзначались зростаючою концентрацією, проводили через хлороформ та заливали у парапласт. Гістологічне дослідження тимуса здійснювали на мікроскопі Olympus BX51.

Для електронномікроскопічного дослідження щурів під глибоким тіопенталовим внутрішньочеревним наркозом проводили розтин черевної порожнини. Шматочки тимуса розрізали на невеликі блоки. Після стандартної фіксації та провідки матеріал заливали в суміш аралдиту з епоксидними смолами.

Подальші етапи електронномікроскопічного дослідження були виконані на базі відділу електронної мікроскопії Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Напівтонкі та ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція). Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім та метиленовим синім – азур II. Ультратонкі зрізи контрастували на мідних опорних сіточках уранілацетатом і цитратом свинцю за Рейнольдсом. Процес фотографування під час проведення електронномікроскопічного дослідження проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Експериментальне дослідження впливу інфузійних розчинів на показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин тимуса виконано методом проточної цитометрії на 108 щурах-самцях з опіковою травмою шкіри (та на 108 відповідних тваринах без опіку шкіри).

Суспензії ядер з клітин тимуса отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Зазначений розчин надає можливість швидко і одночасно виконувати екстракцію ядер та маркувати ядерну ДНК діамідінофенілндолом (DAPI), який входить до його складу. У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовувались спеціальні одноразові фільтри CellTries 50 мкм (Partec, Німеччина). Проточний аналіз виконувався на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" фірми Partec, Німеччина, на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось ультрафіолетове випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 20 тис. подій. Циклічний аналіз клітин виконувався засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності згідно з математичною моделлю, де визначались:

G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);

S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с);

G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с);

IP – індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + G2 + M;

BP – блок проліферації, який оцінюється за співвідношенням S/(G2 + M) (збільшення числа клітин в фазі G2 + M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку проліферації в стадії G2 + M).

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с.

Статистична обробка отриманих результатів проведена у пакеті "STATISTICA 6.1" (належить науково-дослідному центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний № BXXR901E246022FA) із застосуванням процедур описової статистики та параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Аналізували правильність розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** Нами вперше проведено співставлення інтегральних показників клітинного циклу в тимусі із морфологічною картиною ушкодження

клітин на фоні опікового ураження шкіри, і, зокрема, що стосується активації апоптоза та гальмування клітинного поділу, яке полягає у зменшенні числа клітинних подій в фазі G2 + M ( $p=0,03$ ), та, особливо, підвищенні числа подій в інтервалі SUB-G0G1 ( $p=0,004$ ) через добу після опіку. Зафіксовані нами показники клітинного циклу в тимусі у тварин без опікового ушкодження вказують на сталу картину, що характеризується балансом між синтезом та апоптозом із невисокими показниками фази S ( $8,925\pm 2,654\%$ ), та інтервалу SUB-G0G1 ( $2,608\pm 0,536\%$ ), із високою кількістю клітин, що знаходяться в неактивному стані G0G1 ( $70,32\pm 4,66$ ).

Hobson K.G. et al. [7] пояснювали даний факт прямим негативним впливом медіаторів запалення (зокрема фактору некрозу пухлини) на клітинний поділ тимоцитів, що викликає порушення синтетичних внутрішньоклітинних процесів. Вказані автори підтверджували зниження синтезу ДНК методом фіксації мітки Ki-67. На їх думку саме це порушення диференціювання може бути ключовим щодо реалізації імунідепресивного впливу опікової хвороби на тимус. З іншого боку в даному дослідженні не розглядалися показники апоптоза усіх функціонально різних клітин тимуса, що, на наш погляд, не дозволяє в повному об'ємі й всебічно оцінити порушення клітинного циклу, хоча авторами припускається подібний вплив.

Загалом, активація апоптоза при опіковому ушкодженні є достатньо вивченим явищем для багатьох органів і тканин, вона розглядається як механізм регуляції гомеостазу, який на фоні опікової хвороби може бути суттєво порушеним [10].

Так Hobson K.G. et al. [7] встановили, що при опіку реєструються 12,8 % клітин тимуса з ознаками апоптоза проти 6,4 % у групі контролю. В нашій групі спостереження кількість клітинних подій в інтервалі SUB-G0G1 склала  $11,90\pm 4,46$  після опіку шкіри, що суттєво перевищувало відповідний показник у тварин без опікового ураження ( $2,608\pm 0,536$ ). Різницю з іншими спостереженнями можна пояснити різними методиками оцінки апоптоза (гістологічними, імуногістохімічними, імунофенотипуваннями), але варто зазначити, що за сучасними уявленнями дослідження інтервалу SUB-G0G1 (фрагментації ДНК) є найбільш надійним і загальноприйнятим методом оцінки апоптоза.

Варто зазначити що регуляція апоптоза тимоцитів на фоні опіку має свої особливості, які є предметом детального вивчення. Так, відомо [8, 9], що саме кортикостероїди а не FasL відповідають за посилення активації каспази-3 в перший день опіку. Також важливу роль в активації апоптоза клітин тимуса приділяють ендотоксинам, що активують різноманітні цитокіни, такі, зокрема, як трансформуючий фактор росту – бета (TGF-бета), що реалізує свою активність при наявності факторів транскрипції Smad 2 и Smad 3, які опосередковують ефекти вищезгаданого цитокіну [7].

На важливість ролі в запуску апоптоза вказує і встановлене нами суттєве зменшення клітин, які реєструються в інтервалі SUB-G0G1, на фоні застосування препарату HAES-LX-5% ( $7,588\pm 1,156$ ) та тенденція до зменшення цього показнику ( $8,458\pm 1,178$ ) при застосуванні лактоп-

ротейну з сорбітолом. Можемо припустити що застосування цих препаратів знижує активність цитокінів-прогеніторів апоптоза, що масово виділяються при опіковому пошкодженні клітин. Також важливим фактором анти-апоптозної дії цих засобів вірогідно є зниження рівня глюкокортикоїдів, які, за сучасними даними, відіграють основну роль в регуляції апоптоза тимоцитів. Тобто, ймовірний шлях протективної дії препарату HAES-LX-5% на клітини тимуса співпадає із основними патогенетичними ланками ушкодження даного органу при опіках (який, головним чином, полягає у надмірній активації апоптоза).

Зазначимо, що на сьогодні існує загальноприйнята думка – якщо клітина при патологічному процесі гине шляхом апоптоза, то терапевтична корекція цього процесу можлива, якщо клітина гине від некрозу – ні [11]. В комбустіології активно проводиться пошук терапевтичних засобів які б регулювали патологічний запуск апоптоза при опіковій хворобі (олігопептиди, інгібітори протеаз, регулятори активності апоптоз-регулюючих генів) і підкреслюється важливість подальшого вивчення морфологічних та біохімічних маркерів апоптоза. Але в жодному дослідженні присвяченому експериментальному вивченню препаратів та засобів, що впливають на імунітет і, зокрема, на тимус – Т-активін, вілон, трансплантація культивованих аллофібробластів [10]; не проводилось цільове вивчення апоптоза на фоні застосованої терапії, хоча морфологічно описуються його ознаки. Нами вперше проведено динамічне спостереження за основними показниками клітинного циклу на фоні застосування корегуючих препаратів лактопротейну з сорбітолом та HAES-LX-5%.

При дослідженні впливу даних препаратів на інші показники клітинного циклу нами була виявлена певна специфічність. Через добу після опіку шкіри нами встановлено виражену тенденцію ( $p = 0,055$ ) відмінностей в показниках фази G0G1 між групами опік + 0,9 % розчин NaCl та опік + лактопротейн з сорбітолом, що може свідчити про направленість дії саме цього препарату на стимуляцію синтетичних процесів в клітинах тимуса. В меншому ступені така дія притаманна препарату HAES-LX-5%, на що вказує однакова позитивна динаміка показників індексу проліферації групи опік + лактопротейн з сорбітолом ( $21,72\pm 3,60$ ;  $p<0,05$ ) та групи опік + HAES-LX-5% ( $20,88\pm 5,42$ ;  $p<0,05$ ), відносно цього ж показника в групі опік + 0,9 % розчин NaCl. Порівняння показників індексу проліферації на фоні опікового ушкодження та застосування корегуючої терапії проведено вперше. На нашу думку, цей показник може бути індикаторним показником ефективності протекторного впливу при оцінці ефективності дії застосованого лікування на клітини тимуса при опіковому ураженні.

Через 3-и доби після опіку в групі опік + 0,9 % розчин NaCl в показниках клітинного циклу відбувається поступова нормалізація основних показників клітинного циклу клітин тимуса. Однак, показник фази S ( $12,54\pm 3,48\%$ ) статистично значуще на 140 % більше, ніж аналогічний в групі без опікового ураження, що підтверджує наявність блоку синтезу ДНК. Отримані нами дані вказують на збе-

реження пошкоджуючого впливу чинників опікової хвороби на тимус із порушенням клітинного циклу тимочитів через 3 доби після опіку шкіри і застосування 0,9 % розчину NaCl.

Показник інтервалу SUB-G0G1, навіть через 3 доби після опіку перевищував аналогічні у групі тварин без опіку в 4,6 разів, що свідчить про збереження та високу інтенсивність апоптоза клітин тимуса в цей час спостереження, не зважаючи на відновлення інших показників клітинного циклу. Основна роль апоптоза в реалізації патологічного впливу чинників опікової хвороби на тимус встановлена гістологічними методами та методом імунофенотипування [6, 10] і підтверджена в нашому дослідженні найбільш точною на сьогодні методикою проточної ДНК-цитометрії, яка вважається еталонною, щодо реєстрації апоптоза [6].

На фоні збереження знижених показників фази S в групі опік + 0,9 % розчин NaCl у групі опік + лактопротеїн з сорбітолом та опік + HAES-LX-5% відбулось підвищення рівня даного показника, який не відрізнявся від показника групи тварин без опіку ( $p > 0,05$ ). Нами виявлено, що при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом S-фаза суттєво відрізняється від аналогічного показника в групі опік + 0,9 % розчин NaCl ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на певну особливість реалізації позитивного впливу цього препарату в післяопіковий період на синтез ДНК в ядрах клітин тимуса. Підвищення рівня клітин в фазу S вказує на можливість швидкого відновлення кількості клітин та їх субпопуляцій і на потенційне відновлення функціонування органу.

У групі тварин, де застосовувався препарат HAES-LX-5%, більш значимими виявились зміни показників SUB-G0G1 – кількість клітин з фрагментованою ДНК була значно більшою, ніж в групі без опіку, але в 2 рази меншою за аналогічні показники групи з опіком на тлі корекції 0,9 % розчином NaCl ( $p < 0,05$ ). Це свідчило про здатність HAES-LX-5% захищати клітини тимуса від проапоптичного впливу опікового ураження. Для групи опік + лактопротеїн з сорбітолом динаміка показників інтервалу SUB-G0G1 мала той же самий напрям однак без статистично значущих відмінностей із показниками групи опік + 0,9 % розчин NaCl ( $p > 0,05$ ). Можемо припустити, що кожен із препаратів - лактопротеїн з сорбітолом та HAES-LX-5% мають специфічну дію відносно впливу на фази клітинного циклу в тимусі. Так, для лактопротеїну з сорбітолом більш характерним виявився стимулюючий вплив на S фазу, а для HAES-LX-5%, – гальмування патологічного апоптоза на фоні опікового ушкодження шкіри.

Вартим обговорення є також встановлене нами практично повне відновлення через 7 днів після опіку шкіри, на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl, показників інтервалу SUB-G0G1 відносно аналогічних показників групи без опіку ( $p > 0,05$ ). Можемо припустити, що після зникнення ендотоксикозу зникають явища стимуляції апоптоза клітин тимуса, що в подальшому має призвести до ліквідації T-клітинного імунodefіциту. Загальновідомо, що одночасно із цим, на рівні клітин та тканин спостерігається картина опікового ураження тимуса і зниження його функціональних властивостей. Так, за клінічним да-

ними [3] саме з 10-12 доби при опіковій хворобі настає стадія септикотоксемії, коли на фоні посилення токсемії та імунodefіциту розвиваються септичні ускладнення, поліорганна недостатність, септичний шок. Є підстави вважати, що виявлені нами позитивні ознаки відновлення клітинного циклу в тимусі після опіку є недостатніми для компенсації і повного відновлення T-клітинної ланки імунітету і, відповідно, є недостатніми для попередження розвитку інфекційних ускладнень. Тому, є необхідність у продовженні терапії направленої на більш суттєве відновлення функціонування тимуса та наступну ліквідацію клінічно важливої імунodefіресії.

При застосуванні HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом через 7 днів після опіку шкіри відносно основних показників клітинного циклу спостерігалась подібна картина до зафіксованої у групі опік + 0,9 % розчину NaCl: відбулось відновлення показників клітинного циклу (G0G1, G2 + M та S) до значень аналогічних показників групи без опіку і не виявлено статистично значущої різниці із ними. Однак, при аналізі відновлення інтервалу SUB-G0G1 у групі опік + HAES-LX-5% зафіксовано суттєве покращення цього показника відносно групи опік + 0,9 % розчин NaCl ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш вагомий вплив даного препарату на апоптоз клітин тимуса. Зафіксований позитивний вплив препарату HAES-LX-5% на 3-й та 7-й день спостереження після опікового ураження шкіри, свідчить про його антиапоптотичний ефект.

Результати наших досліджень показали, що через 14 днів після опікового ураження шкіри відбулась суттєва нормалізація показників клітинного циклу в тимусі у групі опік + 0,9 % розчин NaCl (G0G1, G2 + M та S-фаза, індекс проліферації та інтервал SUB-G0G1) відносно показників групи без опікового ушкодження. Подібна картина у цей же період на фоні опіку спостерігалась, за даними інших дослідників [7], у вигляді поступового відновлення морфологічної картини щодо регенерації тимуса і показників T-клітинного імунітету. В цей же період після опіку відбувається запально-регенераторна стадія змін раньової поверхні, що асоціюється із поступовим відновленням клітин тимуса за рахунок їх проліферації.

Таким чином, в результаті наших досліджень встановлено, що на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% через 14 днів після опікового ураження шкіри відбувається відновлення всіх показників клітинного циклу в тимусі, позитивна оцінка яких може бути прийнята з певними застереженнями.

Як відомо [3], при опіковій хворобі саме на 10-12 день виникають репараційні порушення, що є наслідком дисбалансу між підвищеною потребою в організмі пластичних елементів та запасом енергетичних ресурсів (цей дисбаланс посилює токсичне пошкодження органів та систем). Є підстава вважати, що саме через 14 днів після опіку шкіри є загроза виникнення найбільшого дисбалансу між потребами організму і надходженням поживних речовин, якщо на фоні зменшення токсичного впливу не спостерігається значного оновлення клітинної популяції, що може призвести до зменшення антиоксидантного ефекту лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5%.

Опосередковано на користь нашого припущення свідчить подальша динаміка показників клітинного циклу на фоні опіку. Через 21 та 30 днів після опіку шкіри нами зареєстровані певні відмінності в показниках клітинного циклу після дії препаратів HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом, які відрізнялись від аналогічних в групі опік + 0,9 % розчин NaCl. В групі опік + 0,9 % розчин NaCl в терміни через 21-у та 30-у добу спостереження основні показники клітинного циклу відповідали значенням аналогічних показників контрольної групи (без опіку). Відновлення клітинного циклу в тимусі відбулось в повному об'ємі вже через 21-у добу спостереження за рахунок зменшення показника інтервалу SUB-G0G1, який статистично значуще відрізнявся від цього ж показника, зафіксованого через одну добу після опіку ( $p=0,04$ ), та індексу проліферації ( $p=0,078$ ), а показники фази S ( $p=0,058$ ) і фази G0G1 ( $p=0,078$ ) мали лише тенденцію до збільшення в порівнянні із аналогічними показниками клітинного циклу, отриманими через 1 добу після опіку шкіри на фоні лікування 0,9 % розчином NaCl.

Таким чином, застосування лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% виявили певні особливості довготривалого впливу (навіть після закінчення введення препаратів). Зокрема, вони полягали у встановленій тенденції на 21 добу ( $p=0,0574$ ) до збільшення клітин в фазі S в групі опік + HAES-LX-5% та суттєвому зменшенні клітин в фазу G0G1 ( $p=0,0374$ ) і індексу проліферації ( $p=0,0374$ ) в цій же групі, в порівнянні з показниками групи опік + 0,9 % розчин NaCl. Для групи опік + лактопротеїн з сорбітолом різниці показників із показниками групи опік + 0,9 % розчин NaCl не виявлено ( $p>0,05$ ). Через 30 днів після опіку шкіри в групі опік + HAES-LX-5% було виявлено тенденцію до зменшення кількості клітин, які перебувають в фазу G0G1 ( $p=0,782$ ) та в інтервалі SUB-G0G1 ( $p=0,782$ ), що знову ж вказує на певні відмінності впливу двох досліджуваних препаратів. Можемо стверджувати про більш стійкий та тривалий позитивний вплив від застосування

HAES-LX-5% на клітинний цикл в тимусі. Реалізація цього впливу має відтермінований ефект, який полягає у стимуляції синтетичних внутрішньоклітинних процесів та гальмуванні апоптоза.

Підсумовуючи та аналізуючи отримані дані і порівнюючи їх із раніше відомими, можемо відмітити особливості впливу опікового uszkodження на клітини тимуса, які полягають у суттєвому збільшенні кількості клітин в інтервалі SUB-G0G1 в 4,6 рази, та, відповідно, суттєвому зменшенні клітин, які перебувають в фазу S ( $p=0,01$ ), що свідчить про недостатнє відновлення популяції пошкоджених клітин, як і зменшення індексу проліферації - IP ( $p=0,04$ )

Нами встановлено, що у всіх лікованих тварин через 7, 14, 21 та 30 днів після опіку шкіри всі показники клітинного циклу істотно не відрізнялись від аналогічних показників групи без опіку. Однак, відмічались і певні особливості, які вказують на неповне відновлення клітинного циклу на фоні застосування 0,9% розчину NaCl – через 30 днів після опіку шкіри, коли виявилась відмінність показників з показниками через 1 добу після опіку: фази G0G1 ( $p=0,037$ ), індексу проліферації IP ( $p=0,037$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p=0,04$ ).

Для опікового ураження клітин тимуса є більш характерним uszkodження на рівні синтезу ДНК і посилення апоптоза (рис. 1).

Можемо зробити висновок про позитивний ефект застосування лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% на клітинний цикл клітин тимуса, який більше виражений на фоні застосування HAES-LX-5% ніж лактопротеїну з сорбітолом, у вигляді більш значного антиапоптозного ефекту (рис. 2). Особливістю впливу препарату HAES-LX-5% на клітини тимуса при опіковому ураженні є суттєве зниження апоптоза із збереженням синтетичної функції клітин. Про це свідчить динаміка показників фази S та інтервалу SUB-G0G1 протягом 30 днів спостереження. При застосуванні лактопротеїну з сорбітолом більш ви-

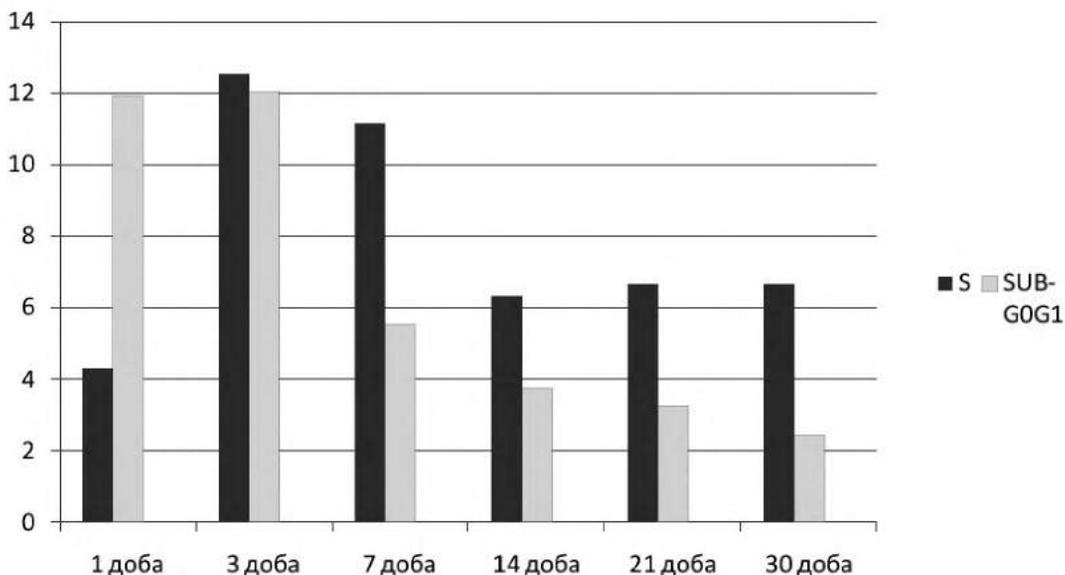


Рис. 1. Динаміка показників фази S та інтервалу SUB-G0G1 на фоні опіку+ 0,9 % розчин NaCl.

раженим виявився ефект на фазу S, особливо через 1 добу після опікового ураження шкіри.

Отримані нами дані про особливості впливу опікової хвороби на клітинний цикл в тимусі дозволяють зробити висновок про наявність значного ушкодження кінетики клітинного циклу на фоні лікування 0,9 % розчином NaCl, яке поступово зникає протягом тривалого часу (7 діб). На відміну від цього застосування препаратів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5% дозволяє суттєво (і своєчасно) покращити показники клітинного циклу в тимусі і зменшити негативний вплив опікового ушкодження.

Варто порівняти одержані результати ДНК-цитометрії клітин тимуса з даними ДНК-цитометрії клітин інших органів, одержаних при використанні тотожної моделі експериментальної опікової хвороби [4, 5]. Виявлене при цьому порівнянні співпадіння (і певна різниця) показників клітинного циклу та фрагментації ДНК свідчить: 1) про органну специфічність деструктивних та репаративних процесів; 2) про залучення, що найменше, частини внутрішніх органів до «systemic apoptotic response after thermal burn» [10] за умов даної експериментальної опікової хвороби та при її інфузійній терапії.

За даними ДНК-цитометрії [5] опікове пошкодження супроводжується ураженням клітинного циклу у вигляді збільшення кількості клітин печінки в інтервалі Sub-G1, що наростає через 3 доби і зберігається значно вищим від контролю через 7 доби експерименту. Застосування препаратів HAES-LX-5% і лактопротеїну з сорбітолом покращує показники клітинного циклу клітин печінки на фоні опікового ураження у вигляді стійкого зниження кількості клітин, які перебувають в інтервалі Sub-G1, та зменшення клітинного блоку проліферації S/G2M, що більш яскраво реалізується на фоні застосування препарату HAES-LX-5% через 3 і 7 діб експерименту.

Під час визначення [6] особливостей клітинного циклу та фрагментації ДНК в клітинах легень встановлено, що у щурів, яким після термічної травми вводили 0,9 % розчин NaCl, через 14, 21 і 30 діб після опіку шкіри II-III ступеня спостерігаються ознаки індукції процесів апоптозу, порушень синтезу ДНК та проліферативної активності клітин легень. В результаті застосування інфузійних колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % через 14 діб після опікового ушкодження шкіри реєструються ознаки покращення показників клітинного циклу в легенях, провідними проявами яких є суттєве зменшення показників фази S, IP, інтервалу SUB-G0G1 та величин BP ( $p < 0,05$ ). Через 30 діб після опіку у щурів на фоні введення розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% всі показники клітинного циклу не мають відмінностей у порівнянні з аналогічними показниками групи тварин без опікового ураження шкіри, причому антиапоптозний вплив розчину HAES-LX-5% є найбільш вираженим.

При опіковій хворобі нами виявлені структурні свідчення порушення перебігу апоптозу як фізіологічного явища, яке забезпечує селекцію тимоцитів та усунення інших клітин тимуса, що закінчили свій життєвий цикл. Є підстави вважати, що зусилля лікарів щодо корекції імунологічного стану хворих при опіковій хворобі повинні бути спрямовані не на індукцію проліферативної активності клітин тимуса, та пригнічення їх апоптозу, а на широкі впровадження і застосування модуляторів апоптозу та інгібіторів некрозу в опікових центрах.

Отримані нами дані щодо застосування лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% для лікування опікової хвороби свідчать, що дія цих препаратів не обмежується тільки тими їх фізико-хімічними властивостями, які забезпечують дезінтоксикаційні та реологічні ефекти. Перс-

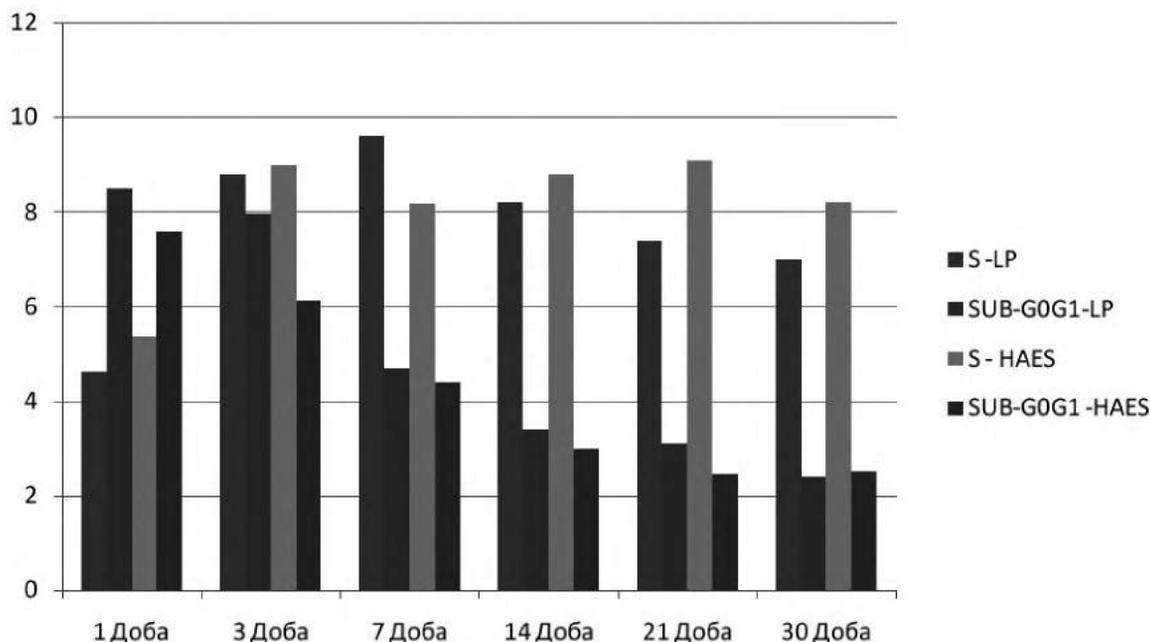


Рис. 2. Динаміка показників фази S та інтервалу SUB-G0G1 на фоні опіку + лактопротеїну з сорбітолом (LP) та опіку + HAES-LX-5% (HAES).

пектива подальших досліджень у данному напрямку полягає у дослідженні тих властивостей лактопротейну з сорбітолом та HAES-LX-5%, які обумовлюють їх виразний довготривалий вплив на репаративні процеси в тимусі при опіковій хворобі. Ці препарати (які запобігають деструкції та сприяють репарації) можна віднести до групи «пластичних» і застосовувати як засоби відновлювальної терапії при лікуванні захворювань та гострих загрозливих станів, що супроводжуються появою дефектів цілісності судинної стінки та дефектів тканин.

## ВИСНОВКИ

1. Співставлення морфологічних (світлова та електронна мікроскопія) даних з результатами проточної ДНК-цитометрії свідчить, що динаміка типів клітинної смерті в тимусі при опіковій хворобі за умов застосування інфузії 0,9% розчину NaCl (контроль), лактопротейну з сорбітолом та HAES-LX-5% є відзеркалення дуалістичного процесу – «дисфункції/поновлення функції апоптоза» як механізму регуляції генетичного гомеостазу в тимусі.

2. За даними ДНК-цитометрії опікове ураження шкіри у групах щурів через 1 добу після опікової травми на фоні лікування 0,9% розчином NaCl супроводжується змінами проліферативної активності тимуса у вигляді збільшення кількості клітин з фрагментованою ДНК (апоптоз) в 4,6 разів та пригнічення синтезу ядерної ДНК (фаза S) ( $p=0,01$ ), а також зменшення індексу проліферації (IP) ( $p=0,04$ ). Через 3 доби після опікового ураження шкіри на фоні лікування 0,9% розчином NaCl відмічається зменшення показників фази G0G1 ( $p=0/0065$ ), збільшення кількості клітин в S фазі ( $p=0,004$ ) та зменшення клітин із ознаками фрагментації ДНК (SUB-G0G1) ( $p=0,04$ ).

3. Застосування лактопротейну з сорбітолом та HAES-LX-5% позитивно впливає на кінетику клінічного циклу в тимусі з 1 доби після опікового ураження у вигляді зменшення фрагментації ДНК, особливо в групі опік + HAES-LX-5% ( $p=0,0163$ ). На фоні опікового ураження шкіри та застосування лактопротейну з сорбітолом через 3 доби спостереження показники S фази суттєво відрізнялись ( $p=0,0374$ ) від аналогічних показників в групі опечених тварин, лікованих 0,9% розчином NaCl. На тлі застосування препарату HAES-LX-5% після опіку шкіри статистично значуще знижуються показники фрагментації ДНК (апоптоза) на 1, 3, 7 добу після опікового ушкодження і ця тенденція зберігається на 14, 21, 30 добу експериментального дослідження відносно аналогічного показника групи тварин, лікованих 0,9% розчином NaCl.

## Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

## Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние комбинированных гипертонических растворов на нанопроцессы в стенке кровеносных капилляров и в интерстициальном матриксе внутренних органов при ожоговой болезни / А. И. Ковальчук, Э. В. Черкасов, И. В. Дзевульская [и др.] // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2014. – № 2 (81). – С. 5–10.
2. Вплив ендогенної інтоксикації на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами / О. І. Ковальчук, Е. В. Черкасов, І. В. Дзевульська, І. В. Гунас // Український научно-медицинский молодежный журнал. – 2014. – № 1 (79). – С. 42–47.
3. Опікова травма та її наслідки / Г. П. Козинець, С. В. Слесаренко, О. М. Сорокіна [та ін.] // Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
4. Порівняльна характеристика гістологічних змін в легенях щурів при дії інфузійних розчинів лактопротейну з сорбітолом та HAES-LX-5% / О. О. Яковлева, А. О. Очеретнюк, А. П. Король, О. В. Паламарчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 120–125.
5. Порівняльна характеристика клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин печінки на фоні опікової хвороби у щурів в залежності від фармакотерапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / А. І. Семененко, І. Л. Черешнюк, Д. А. Лисенко, І. В. Гунас // Вісник морфології. – Вінниця. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 656–660.
6. Хайдуков С. В. Применение проточной цитометрии для исследования функциональных особенностей клеток иммунной системы / С. В. Хайдуков // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 199–204.
7. Burn-induced thymic apoptosis corresponds with altered TGF-beta (1) and Smad 2/3 / K. G. Hobson, K. Cho, L. K. Adamson [et al.] // J. Surg. Res. – 2002. – Vol. 105 (1). – P. 4–9.
8. Glucocorticoid and Fas ligand induced mucosal lymphocyte apoptosis after burn injury / K. Fukuzuka, C. K. Edwards 3rd M. Clare-Salzer [et al.] // J. Trauma. – 2000. – Vol. 49 (4). – P. 710–716.
9. Glucocorticoid-induced, caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury / K. Fukuzuka, C. K. Edwards 3rd, M. Clare-Salzer [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000. – Vol. 278 (4). – P. 1005–1018.
10. Gravante G. «Systemic apoptotic response» after thermal burns / G. Gravante, D. Delogu, G. Sconocchia // Apoptosis. – 2007. – Vol. 12. – P. 259–270.
11. Orrenius S. Cell Death mechanisms and their implications in toxicology / S. Orrenius, P. Nicotera // Toxicol. Sci. – 2010. – Vol. 116. – P. 1131–1137.
12. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. Herdon, L.-P. Komolz [et al.] // Wien Med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 159. – P. 327–336.

**КЛЕТОЧНАЯ СМЕРТЬ И КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ В ТИМУСЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В КРЫС В УСЛОВИЯХ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФУЗИЕЙ КОМБИНИРОВАННЫХ ГИПЕРОСМОЛЯРНЫХ РАСТВОРОВ**

Черкасов В.Г.

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования клеточной смерти показателей кинетики клеточного цикла клеток тимуса крыс с ожоговой болезнью после термического ожогового повреждения кожи на фоне применения 0,9% раствора NaCl, препаратов лактопротеина с сорбитолом или HAES-LX5%. Ожоговое повреждение кожи на фоне применения 0,9% раствора NaCl приводит к нарушениям клеточного цикла клеток тимуса, максимально выраженного через 1 и 3 сутки наблюдения. Применение препаратов лактопротеина с сорбитолом или HAES-LX-5% позволяет существенно улучшить показатели клеточного цикла клеток тимуса и уменьшить негативное влияние ожогового повреждения: лактопротеина с сорбитолом за счет влияния на синтез ДНК (фазу), а препарата HAES-LX-5% на апоптоз, что проявляется уменьшением фрагментации ДНК (SUB-G0G1).

**Ключевые слова:** тимус, клеточная смерть, клеточный цикл, ожоговая болезнь, ДНК-цитометрия, лактопротеин с сорбитолом, HAES-LX-5%.

**CELL DEATH AND CELL CYCLE IN THYMUS DURING EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN RAT UNDER THE CONDITION OF ITS TREATMENT BY THE INFUSION OF COMBINED HYPEROSMOLAR SOLUTIONS**

Cherkasov E.V.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** In the article presents the results of study the cell death and of the kinetics of cell cycle indicators thymus cells of rats during burn disease after thermal burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl, drugs lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5%. Burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl leads to disruption of the cell cycle of the thymus cells is most high expressed at 1 and 3 day observation. The use lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5% can significantly improve the performance of the cell cycle of the thymus cell and reduce the negative impact of burn injury: lactoprotein with sorbitol affects on DNA synthesis (s-phase), and the drug HAES-LX-5% affects on apoptosis that manifests a decrease in DNA fragmentation (SUB-G0G1).

**Key words:** thymus, cell death, cell cycle, burn disease, DNA cytometry, Lactoprotein with Sorbitol, HAES-LX-5%.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.31:616.12-005.8

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Тимохина Татьяна Александровна,  
tanyatimokhina@gmail.com

Тимохина Т.А., Саназ Акбари, Коленко Ю.Г.

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

**Резюме.** Было обследовано 36 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а именно артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Факторы риска остеопороза были выявлены у 88,9% обследуемых. Исследование показало, что у всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечается та или иная степень поражения тканей пародонта, но чаще всего диагностировался генерализованный пародонтит III степени. У всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией необходимо проводить поиск факторов риска и клинических маркеров остеопороза, а также в комплексное лечение заболеваний пародонта необходимо добавление антиостеопоретической терапии.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, микробиологический анализ.

**Вступление.** В последние десятилетия проблема связи между состоянием здоровья полости рта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией рассматривается как весьма актуальная. Влияние очагов хронической инфекции ротовой полости на развитие общих заболеваний признается значимым во всех странах мира. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, основанном на стоматологическом обследовании населения 53 стран, заболевания пародонта встречаются в 68-98% (Petersen P.E., 2005). Количество людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), также велико во всем мире. В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти людей. По сведениям ВОЗ, от ССЗ ежегодно умирает 14 млн. человек.

Заболевания пародонта представляют собой важную медико-социальную проблему, характеризуются постоянным ростом и широкой распространенностью у лиц не только пожилого, но и молодого возраста [9-59, 11-23]. Воспалительные заболевания пародонта являются начальным этапом деструктивного процесса, приводящего к потере зубов и нарушению коммуникативной функции человека, что определяет социальную значимость проблемы. Проявление и прогрессирование признаков пародонтита зависит от многих обстоятельств, включающих

наличие соматических заболеваний, социальные, поведенческие, системные, генетические факторы, микробный состав зубного налета и другие индикаторы, и факторы риска [5-6; 6-295].

Важным обстоятельством, влияющим на тяжесть течения генерализованного пародонтита, является рост общесоматической патологии, в частности патологии сердечно-сосудистой системы, наличие у больного в анамнезе атеросклероза коронарных сосудов и ишемической болезни сердца [1-697; 2-52; 3-56; 4-74; 7-398; 8-93; 10-1128; 12-545].

Исходя из этого, цель исследования – изучить состояние тканей пародонта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материалы и методы исследования.** В I группу включено 36 пациентов: 24 с артериальной гипертензией и 12 с ишемической болезнью сердца. Среди них было 25 женщин (69,4%) и 11 мужчин (30,6%) в возрасте 61,6±9,4 года. Во II группу – сравнения было включено 10 (6 женщин и 4 – мужчины) пациентов без соматической патологии, средний возраст которых составил 52,6±4,3. Далее у пациентов I и II группы для анализа распространенности факторов риска остеопороза мы использовали международный минутный тест факторов риска остеопороза (ВОЗ, 1999).

Таблиця 1.

## Клиническая характеристика пациентов

Показатели	I группа, n=36	II группа, n=10
Средний возраст, лет	61,6±9,4	52,6±4,3
Женщины	25 (69,4%)	6 (60%)
Мужчины	11 (30,6%)	4 (40%)
АГ	24	0
ИБС	12	0

Стоматологическое обследование включало: определение состояния тканей пародонта посредством оценки специфических жалоб, глубины пародонтальных карманов и индексов: СРITN, ОНI-S, PI.

Из дополнительных методов обследования нами использовались ортопантомография и внутриротовая рентгенография.

Для определения качественного и количественного состава микроорганизмов в пародонтальных карманах использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

## Результаты исследования.

## Распространенность остеопороза у пациентов с ССЗ

Факторы риска остеопороза достаточно часто встречались у всех пациентов (рис. 1).

В I группе (больных с ССЗ) у 32 пациентов (88,9%) выявлены факторы риска. Во II группе (сравнения) факторы риска встречались у 7 (70%) пациентов. При этом, примерно с одинаковой частотой встречались такие факторы риска как дефицит половых гормонов, злоупотребление алкоголем, прием ГКС более чем 3 мес., переломы у кровных родственников, частые поносы. Однако, перенесенные аатравматические переломы и снижение роста более чем на 3 см чаще диагностированы у пациентов I группы. Так, перенесенные аатравматические переломы диагностированы у 22, 3% пациентов I группы и у 8,8% во II группе ( $p < 0,05$ ). Снижение роста более, чем на 3 см (как проявление компрессии тел позвонков), у пациентов I группы отмечено в 38,3%, а во II группе – у 22,7% ( $p < 0,05$ ).

При анализе распространенности остеопороза у пациентов с ССЗ по сравнению с группой сравнения мы

выявили, что распространенность остеопороза увеличивалась с возрастом, однако у пациентов с ССЗ остеопороз встречался значительно чаще.

## Оценка состояния тканей пародонта

Большинство пациентов с ССЗ предъявляли жалобы на кровоточивость десны (самопроизвольную, при приеме пищи и чистке зубов) – 77,8% (табл. 2).

У пациентов II группы кровоточивость десны отмечалась лишь у 30%. Болевые ощущения при пережевывании пищи и чистке зубов чаще отмечались у пациентов I группы – 69,4%, II группы – 20%. Не менее характерной жалобой при генерализованном пародонтите является подвижность зубов, так, пациенты I группы в 63,9% случаев отмечали данный симптом, против 20% пациентов II группы.

Таким образом все пациенты с ССЗ предъявляли жалобы, связанные с поражением пародонта.

Исследование пародонтальных карманов выявило, что у пациентов I группы среднее значение глубины карманов составило  $4,7 \pm 1,5$  мм, у пациентов II группы –  $2,1 \pm 0,3$ .

Всем пациентам было проведено ортопантомографическое исследование челюстей, результаты представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у пациентов с остеопорозом в 56,9% случаев отмечалась резорбция межальвеолярных перегородок ряда зубов на 1/3 длины корня, у 43,1% – до S и в 43,1% случаев до 2/3. При этом у пациентов с остеопорозом ни в одном случае не отмечалась резорбция более S глубины корня, а у пациентов без потери МПК периферического скелета более 1/3. У пациентов без потери МПК в 13% случаев костная резорбция выявлена не была. Значительно отличалась и частота выявления патологических костных карманов, так, у пациентов с остеопорозом они были обнаружены в 52,3% случаев, а у пациентов с нормальной МПК лишь в 13,1%.

Для оценки состояния пародонта проводили расчет индекса СРITN. Данные таблицы 5 демонстрируют, что более тяжелое поражение пародонта наблюдается в первой группе, это показывают высокие значения индекса СРITN. Так, у пациентов с сочетанной патологией ССС соответствует значениям индекса 4 в 16 наблюдениях

(61,5%), что свидетельствует о необходимости комплексного лечения заболеваний пародонта ( $p < 0,001$ ). У пациентов второй группы значение индекса 4 отмечено в 1 случае (10%), 3 в 5 случаях (50%), 2 в 4 наблюдениях (40%), различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

Анализ индекса гигиены ОНI-S (G&V) показывает, что более высокие значения отмечаются также в первой группе. При сопоставлении зависимости резорбции костной ткани альвеолярного отростка че-

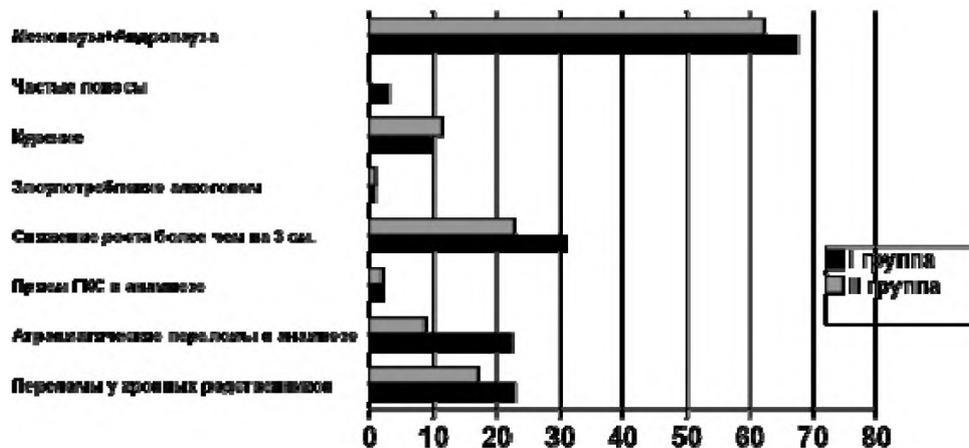


Рис. 1. Распространенность факторов риска остеопороза.

лности от индекса гигиены ОНІ-S установлено, что чем выше индекс гигиены, тем значительнее резорбция костной ткани. По результатам обследования больных с ГП на фоне сочетанной патологии в 83% случаев индивидуальная гигиена полости рта оценена как плохая (ОНІ-S>2,8), тогда как в 50% (ОНІ-S>1,9) ( $p>0,01$ ), наблюдений во второй группе гигиена была оценена как неудовлетворительная.

Индекс РІ, отражающий тяжесть поражения пародонта, в первой группе равен  $4,2\pm 0,5$ , а во второй группе –  $3,4\pm 0,4$  ( $p>0,001$ ). При этом максимальное значение индекса РІ отмечено при ГП на фоне ИБС. Оно составляет 4,6, что соответствует третьей степени генерализованного пародонтита.

### Состав микробного пейзажа у пациентов исследуемых групп

Для определения качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов в группах исследованы пять пародонтопатогенов: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, которые являются самыми значимыми в развитии генерализованного пародонтита.

Результаты анализа микрофлоры в области зубодесневых карманов, проведенного с помощью ПЦР в режиме “реального времени”, представлены в таблице 6. В работе учитывались пародонтопатогены, обнаруженные в значимом количестве больше  $10^3$ .

Таблица 2.

### Жалобы пациентов

	I группа (n=36)	II группа (n=10)
Кровоточивость десны	28 (77,8%)	3 (30%)
Болевые ощущения (при пережевывании пищи, чистке зубов)	25 (69,4%)	2 (20%)
Подвижность зубов	23 (63,9%)	2 (20%)
Сухость в полости рта	29 (80,6%)	4 (40%)
Жжение языка	13 (36,1%)	2 (20%)
Запах изо рта	30 (83,3%)	5 (50%)

Примечание:  $p<0,001$ .

Таблица 3.

### Глубина пародонтальных карманов

	Пациенты I группы (n=36)	Пациенты II группы (n=10)
Средняя глубина пародонтальных карманов	$4,7\pm 1,5$	$2,1\pm 0,3$
до 4 мм.	6 (16,7%)	7 (70%)
до 5 мм.	13 (36,1%)	3 (30%)
более 5 мм.	17 (47,2%)	-

Примечание:  $p<0,001$ .

Таблица 4.

### Результаты ортопантомографического исследования

		Пациенты I группы (n=36)	Пациенты II группы (n=10)
Степень резорбции межальвеолярных перегородок	до 1/3	9 (25%)	7 (70%)
	до 1/2	16 (44,4%)	2 (20%)
	до 2/3	11 (30,6%)	-
Отсутствует резорбция		-	1 (10%)
Количество пациентов с патологическими костными карманами		14 (38,9%)	1 (10%)

Примечание:  $p<0,001$ .

Таблица 5.

### Индекс гигиены CPITN у больных различных групп

Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (CPITN)	Пациенты I группы (n=36)	Пациенты II группы (n=10)
2	0	4 (40%)
3	10 (38,5%)	5 (50%)
4	16 (61,5%)	1 (10%)

Примечание:  $p<0,001$ .

Таблица 6.

### Частота выявления пародонтопатогенов в различных группах

Пародонтопатогены	Пациенты I группы (n=36)	Пациенты II группы (n=10)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	62,0%	46,0%
<i>P. gingivalis</i>	78,0%	60,0%
<i>T. forsythensis</i>	92,0%	55,0%
<i>T. denticola</i>	88,0%	51,0%
<i>P. intermedia</i>	68,0%	42,0%

Примечание:  $p<0,001$ .

Найбільше часто зустрічаються в групі з сочетаною патологією: ДНК *Tannerella forsythensis* в 92% спостереженнях і ДНК *Treponema denticola* 88% випадках (таблиця 6). В групі контролю преобладали: ДНК *Porphyromonas gingivalis* (Pg) у 60% людей і ДНК *Tannerella forsythensis* (Tf) в 55% випадках. Реже всього в групі з сочетаною патологією серцево-судинної системи зустрічався пародонтопатоген: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) у 62%, а в групі контролю *Prevotella intermedia* (Pi) в 42% випадках.

Аналіз тяжкості ураження пародонта показав, що генералізований пародонтит III ступеня найбільше часто діагностувався у пацієнтів з ССЗ, в той час як I ступеня найбільше часто відзначався у пацієнтів II групи.

Таким чином можна констатувати, що у всіх пацієнтів з серцево-судинною патологією відзначається та чи інша ступінь ураження тканин пародонта.

**Висновок.** У всіх пацієнтів з серцево-судинною патологією необхідно проводити пошук факторів ризику і клінічних маркерів остеопорозу. При виявленні клінічних маркерів остеопорозу слід передбачати більш тяжку ступінь ураження пародонта. Крім того, у всіх пацієнтів з серцево-судинною патологією відзначається та чи інша ступінь ураження тканин пародонта, тому в комплексне лікування захворювання пародонта при виявленні ССЗ необхідно додати антиостеопоретичну терапію.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може вплинути на результати дослідження, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease / J.H. Meurman, S.J. Janket, M. Ovarnström, P. Nuutinen // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2003. – Vol. 96, № 6. – P. 695-700.
2. Fong, I. W. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis / I. W. Fong // *CMAJ.* – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 49-56.
3. Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss and atherosclerosis / M. Desvarieux, C. Schwahn, H. Völzke, R. T. Demmer.
4. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis / G. Hajishengallis, A. Sharma, M.W. Russell, R. J. Genco // *Ann. Periodontol.* – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 72-78.
5. Kinane, D. F. Periodontal manifestations of systemic disease / D.F. Kinane, G. J. Marshall // *Aust. Dent. J.* – 2001. – Vol. 46, №1. – P.2-12.
6. Lagervall, M. Systemic disorders in patients with periodontal disease / M. Lagervall, L. Jansson, J. Bergstrom // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 293-299.
7. Muhlestein, J.B. Bacterial infections and atherosclerosis / J.B. Muhlestein // *J. Investig. Med.* – 1998. – Vol. 46, № 8. – P. 396-402.
8. Muller, H. P. [Does chronic periodontitis play a role in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular diseases?] H.P. Muller // *Gesundheitswesen.* – 2002. – Bd. 64, № 2. – P. 89-98.
9. *Periodontal Disease*; 2nd ed. / S. Schluger, R. Yuodelis, C. Page, R. H. Johnson. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. – 349 p.
10. Periodontal disease and cardiovascular disease / J.D. Beck, R.G. Garsia, G. Heiss, P.S. Vokonas, S. Offenbacher // *J.Periodontol.* – 1996. – Vol. 67, № 10, Suppl. – P. 1123-1137.
11. Preus, H.R. *Periodontal Disease* / H.R. Preus, L. Lavrell. – London: Quintessence, 2003. – 89 p.
12. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis / K. Buhlin, M. Hultin, O. Norderyd, L. Persson, A.G. Pockley, P. Rabe, B. Klinge, A. Gustafsson // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36 № 7. – P. 541-549.

### **КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Саназ Акбарі, Коленко Ю.Г., Тімохіна Т.О.

Національний медичний університет  
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Було обстежено 36 пацієнтів із серцево-судинною патологією, а саме артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Фактори ризику остеопорозу були виявлені у 88,9% обстежуваних. Дослідження показало, що у всіх пацієнтів із серцево-судинною патологією відзначається той або інший ступінь ураження тканин пародонта, але найчастіше було діагностовано генералізований пародонтит III ступеня. У всіх пацієнтів із серцево-судинною патологією необхідно проводити пошук факторів ризику та клінічних маркерів остеопорозу, а також у комплексне лікування захворювань пародонта необхідно додавати антиостеопоретичну терапію.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, серцево-судинні захворювання, остеопороз, мікробіологічний аналіз.

### **CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF THE CONDITION OF PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE**

Sunus Akbari, Y.Kolenko, T.Timokhina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** 36 patients with cardiovascular disease were examined, namely, arterial hypertension and coronary heart disease. A total of 88,9 % of the examined had risk factors of osteoporosis. The study has showed that all patients with cardiovascular pathology are subject to some degree of periodontal tissue lesions, but most often was diagnosed generalized periodontitis III degree. All the patients with cardiovascular disease are needed to be searched for risk factors and clinical markers of osteoporosis. It is necessary to add antiosteoporotic therapy in complex treatment of periodontal diseases.

**Key words:** generalized periodontitis, cardiovascular disease, osteoporosis, microbiological examination.

## ORIGINAL ARTICLE

UDC 616.314-053.9-085+616.314-089.843-053.9

# EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF POLYVALENT ORAL GEL USAGE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PERIODONTAL INFLAMMATION



Viktoria Stolyar,  
vi100@i.ua

V. G. Stolyar<sup>1</sup>, A. V. Borysenko<sup>1</sup>, A. P. Levitsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SE "The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine"

**Key words:** prednisolone, periodontitis, alveolar bone tissue, oral gel.

Now at prosthetic treatment of edentulous patients exist a number of problems. Conditions of complete denture fixation and servicing in edentulous patients may be improved of alveolar bone reshaping, the denture base mastication forces allocation on the prosthetic bed tissue. The same can also be achieved through the use of implants, which is an effective method of prosthetic treatment of patients with significant loss of teeth [1, 2].

However, numerous investigations have shown a significant number of inflammatory complications arising in various (surgery, prosthetic) stages of implantation. Recent years, a significant increase in the number of inflammatory (mucositis, periimplantitis) complications occur after implantation. Further development of inflammation around the implant leads to a rejection of implants almost in 22.2% of clinical cases [3, 11, 15, 19-21].

For the prevention and treatment of periimplantitis was proposed an oral gel consisting of osteovit, propolis tinctures, metrogyl-dent, chlorhexidine digluconate, silicon dioxin ( model for application № u201411415). As the comparator drug was used mefenat.

**The aim of this investigation was** determination of anti-inflammatory and osteostimulate action of proposed drug composition (oral gel) in experimental condition under modeling of prednisolone periodontitis.

**Material and methods.** This experiments were performed on 32 Wistar rats that were divided into 4 groups: 1 – standard, groups 2, 3 and 4 received prednisolone first two days, 10 mg / kg, and 12 days at 5 mg / kg. Prednisolone was given to rats with food.

Administration of prednisolone to experimental animals causes the development of serious injuries of alveolar bone tissues [10, 24], alteration in carbohydrates and fats metabolism [8], immune system [6, 12], leading to the development of experimental osteoporosis [24] and periodontitis [10].

Rats of 3rd group received daily an oral gel in the form of applications on the oral mucosa at a dose of 0.7 ml per rat (0.75 ml / kg). Rats of 4th group received sodium mefenat in a dose of 0.1 grams per rat (0.75 g / kg). This group served as a control (group) to the 3rd group.

Rats were subjected to euthanasia on the 15th day of the experiment by total heart bleeding under thiopentalum anesthesia (20 mg / kg). In gingival homogenate the markers of inflammation were determined [5]: the elastase activity [13], the content of malondialdehyde (MDA) [22], a biochemical indicator of microbial contamination – urease activity [7], a biochemical indicator of nonspecific immunity – lysozyme activity [14] catalase activity [9] and the content of hyaluronic acid [4].

The ratio of catalase activity and MDA contents counted antioxidant-prooxidant index API [5] and the ratio of the relative activities of urease and lysozym expected degree of dysbiosis by Levitsky [18]. Atrophy of alveolar bone was determined by the A. V. Nykolayeva method [16]. The results were processing by statistical methods [12].

For histology, gingiva was kept in 10% neutral formalin. Later it was stained with hematoxylin and eosin [23]. Subsequently they investigated an optical microscope and photographed (digital camera Canon 5D).

**Results and discussion.** After prednisolone administration, in experimental animals develop atrophy of the jaws alveolar bone. In the case of applications of oral gel and comparator sodium mefenat these changes were returned practically to normal. Oral gel revealed better results than mefenat.

Table 1 shows the results of determination of biochemical markers of inflammation in the rat gingiva – elastase activity and MDA content. These data show that prednisolone significantly injures the level in the gingival inflammatory markers, and used drugs significantly reduce it, and somewhat better – oral gel.

Table 2 shows the results of determination of urease and lysozyme activity in rat gingiva. According to the presented data urease activity in the gingiva of rats with prednisolone periodontitis increased by 2 times, and under the influence of proposed drugs composition it was significantly reduced (almost to normal). The oral gel revealed somewhat better effect on this index.

On the contrary, under the influence of prednisolone the lysozyme activity in the gingiva is reduced almost three times, and under oral gel it was return almost to normal. Unlike the gel, mefenat sodium had a reduced impact on the activity of lysozyme.

The degree of dysbiosis in the gingiva was calculated on the urease activity indicators and lysozyme influenced prednisolone increased almost 8 times, and under the influence of proposed our gel almost at the normal level. In contrast, the drug comparison – mefenat, although it reduced the degree of dysbiosis, but did not return it to normal.

Table 3 shows the results of determination catalase activity and antioxidant-prooxidant index (API). These data show that prednisolone significantly reduced the activity of catalase in the gingiva and an even greater extent. The use of oral gel restores the activity of catalase and API index. In contrast, mefenat had much less impact on these indices.

Administration of prednisolone significantly reduced the content of hyaluronic acid in the gingiva, and applied both drugs (oral gel and the comparator mefenat) significantly increase his.

Thus, the present investigation demonstrated that prednisolone really plays a role in periodontitis, as evidenced by: increasing alveolar bone atrophy, development of inflammation in the gingiva, the development of dysbiosis in the gingiva and reduce protection systems (lysozyme, catalase activity, hyaluronic acid content).

Table 1.

**Effect of oral gel and mefenat on the level of markers of inflammation in the gingiva of rats with prednisolone periodontitis (in all groups n = 8)**

№№ II/II	Groups	Elastase, mkkat / kg	MDA, mmol / kg
1	Normal	0,043±0,002	12,6±1,4
2	Prednisolone periodontitis (PP)	0,058±0,003 p<0,01	18,2±1,1 p<0,05
3	PP + oral gel	0,048±0,002 p>0,05 p<0,05	14,1±1,0 P>0,3 p<0,05
4	PP + mefenat sodium	0,050±0,001 p<0,05 pi<0,05	16,2±1,0 p<0,05 Pi>0,1

Notes: p – compared to group № 1; p<sub>1</sub> – compared with group № 2.

Table 2.

**Effect of oral gel and mefenat on urease and lysozyme activity in the gingiva of rats with prednisolone periodontitis (in all groups n = 8)**

№№ II/II	Groups	Urease mkkat / kg	Lysozyme, U / kg
1	Normal	0,47±0,08	384±29
2	Prednisolone periodontitis (PP)	0,93±0,05 p<0,001	132±19 p<0,001
3	PP + oral gel	0,50±0,09 p>0,5 pi<0,01	325±30 p>0,1 pi<0,001
4	PP + mefenat sodium	0,55±0,08 p>0,3 Pi<0,01	190±28 p<0,001 pi>0,05

Notes: p – compared to group № 1; p<sub>1</sub> – compared with group № 2.

Table 3.

**Effect of oral gel and mefenat on catalase activity and API index in the gingiva of rats with prednisolone periodontitis (in all groups n = 8)**

№№ II/II	Groups	Catalase, mkat/ kg	API, units
1	Normal	8,54±0,51	6,78±0,50
2	Prednisolone periodontitis (PP)	6,94±0,45 p<0,05	3,76±0,38 p<0,01
3	PP + oral gel	7,58±0,45 p>0,05 pi>0,05	5,38±0,55 p>0,05 pi<0,05
4	PP + mefenat sodium	7,23±0,48 p>0,05 pi>0,3	4,49±0,46 p<0,05 Pi>0,3

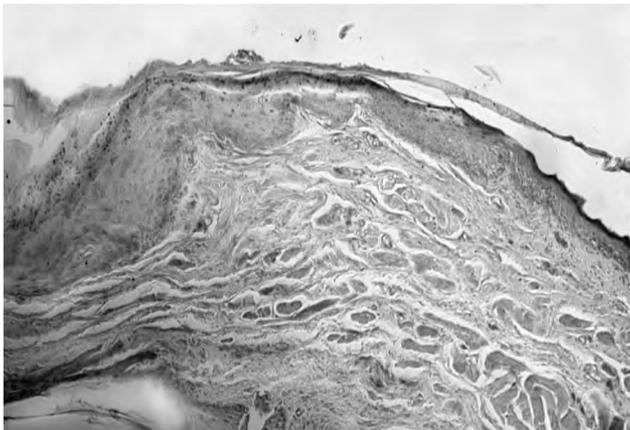
Notes: p – compared to group № 1; p<sub>1</sub> – compared with group № 2.

Proposed oral gel significantly eliminates all abnormal phenomena that develop in conditions of action of prednisolone.

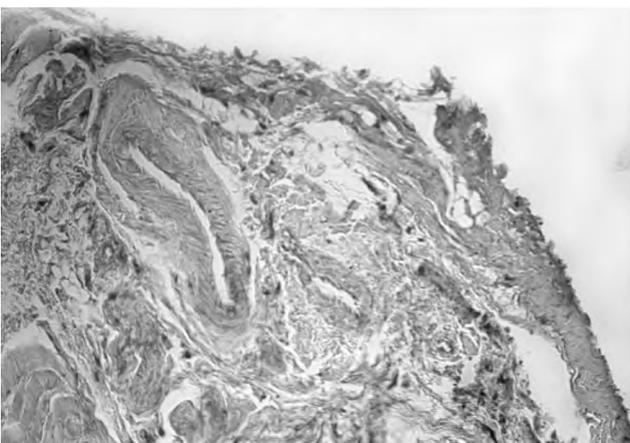
Administration of prednisolone causes the periodontitis in experimental animals. In gingival tissues revealed focal epithelium acanthosis, which is accompanied by epithelial keratinization processes in all layers. There are areas of liquefaction necrosis of the epithelium with symptoms of inflammatory infiltration in subepithelial layer. There is of uneven keratinization of epithelial cells, which applies to all layers of the epithelium. This process is accompanied by significant edema and focal fibrocytes proliferates subepithelial tissue, among which there are lymphocytes (fig. 1, 2, 3).

After oral gel applications pathomorphological changes in the gingiva can be reduced only to medium degree edema of the oral mucosa, slight swelling of submucosal layer, violation of epithelial cells differentiation and abuse uneven hyperkeratosis (fig. 4, 5).

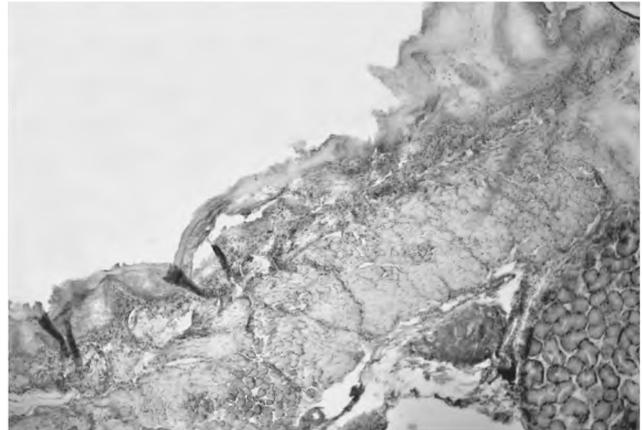
Using the drug of comparison, the histologic changes did not differ from gingiva of rats that received application of proposed oral gel (fig. 6, 7).



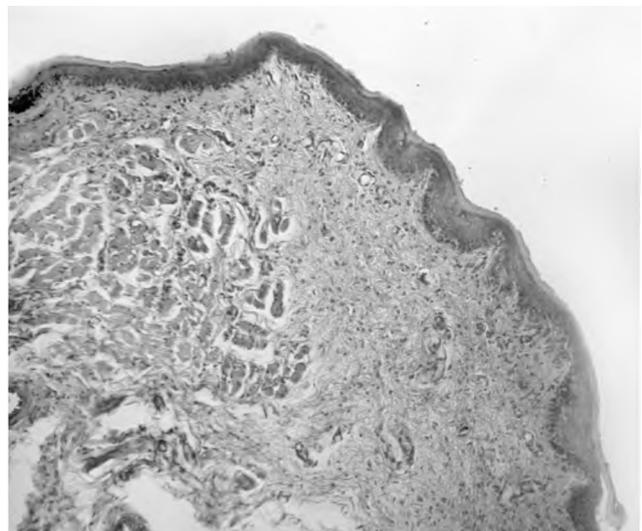
*Fig. 1. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action. It is noted uneven thickening of the gingival epithelium, violation of cell differentiation, hyperkeratosis, peeling of the stratum corneum. Hematoxylin-eosin x 120*



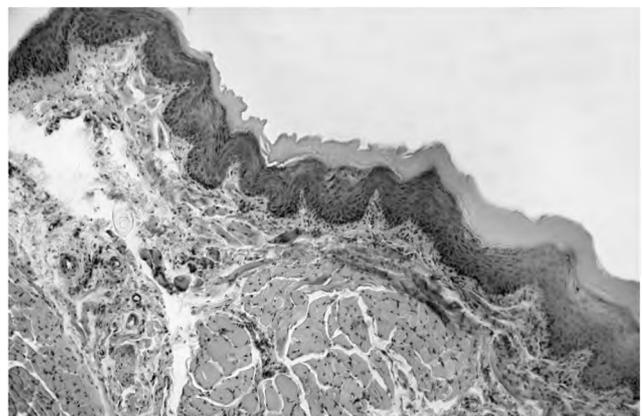
*Fig. 2. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action. It is noted liquefaction epithelial necrosis, the formation of ulcers, edema of subepithelial layer and hemorrhage. Hematoxylin-eosin x 120*



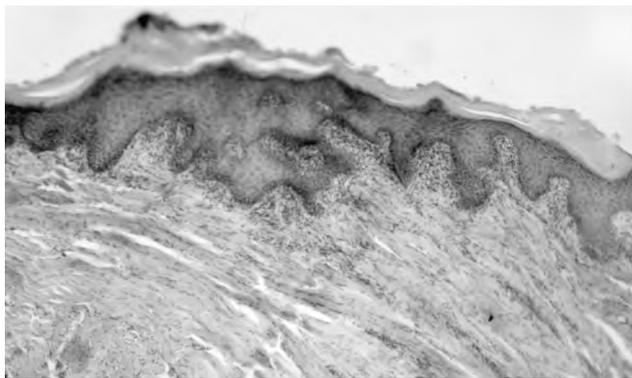
*Fig. 3. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action. It is noted focal liquefaction epithelial necrosis, hyper- and dyskeratosis of epithelial cells. There are medium degree inflammatory infiltration in the lamina propria of gingival connective tissue. Hematoxylin-eosin x 120*



*Fig. 4. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action and oral gel application. It is noted only minor violations of epithelial cells differentiation with focal symptoms of hyperkeratosis. Hematoxylin-eosin x 120*



*Fig. 5. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action and oral gel application. It is noted practically normal structure of epithelium. A little lymphoid infiltration of the gingival connective tissue lamina propria. Hematoxylin-eosin x 120*



**Fig. 6. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action and mafenat application. It is noted violation of epithelial cells differentiation, hyperkeratosis, insignificant inflammatory infiltration in subepithelial layer. Hematoxylin-eosin x 120**



**Figure 7. Pathomorphological changes in rat gingiva after prednisolone action and mafenat application. It is noted violation of epithelial cells differentiation, hyperkeratosis, insignificant inflammatory infiltration in subepithelial layer. Hematoxylin-eosin x 120**

These histological investigations revealed the marked anti-inflammatory action of the proposed drug composition – oral gel.

### Conclusions.

1. Prednisolone caused the development of periodontitis in experimental animals.
2. In the mechanism of prednisolone action there is its ability to cause the development of dysbiosis, reduce the hyaluronic acid content and the level of protective systems.
3. Oral gel prevents the development of prednisolone induced periodontitis and has anti-inflammatory action.

### Declaration of interest.

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of this article.

### Funding.

This article did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

### REFERENCES:

1. Акылбеков Д. И. Профилактика инфекционных осложнений внутрикостной имплантации с применением отечественного антисептического препарата "Амидент": автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / Д. И. Акылбеков – Москва, 2003. – 24с.
2. Анастасов А.Н. Разработка методов восстановления объема костной ткани альвеолярного отростка верхней челю-

сти при подготовке к дентальной имплантации: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / А.Н. Анастасов – Новосибирск, 2002. – 28 с.

3. Архипов А.В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактики осложнений: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / А.В. Архипов – Москва, 2005. – 21 с.

4. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1965. – С. 298.

5. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: КП ОІТ, 2010. – 16 с.

6. Быков В. Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / В. Л. Быков // Арх. патол. – 2005. – т. 67, № 2. – С. 51-55.

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

8. Гиперкортицизм и ожирение / Н. А. Кравчук, Л. Г. Полозова, С. С. Попова [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 2 (58). – С. 81-84.

9. Гирич С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирич // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

10. Голованова Н. Ю. Стероидный остеопороз при диффузных болезнях соединительной ткани и системных васкулитах у детей / Н. Ю. Голованова, Г. А. Лыскина, А. Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 8-10.

11. Куц П.В. Прогнозування та профілактика ускладнень при дентальній імплантації: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / П.В. Куц. – К., 2013. – 42 с.

12. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морисон, 2000. – 320 с.

13. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

14. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий – Одесса: КП ОІТ, 2005. – 74 с.

15. Леоненко П.В. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексу стоматологічних заходів при лікуванні хворих на генералізований пародонтит з використанням ортопедичних конструкцій зубних протезів: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / П.В. Леоненко. – Київ, 2014. – 40 с.

16. Николаева А.В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭБИМ. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46-49.

17. Панин Л. Е. Роль глюкокортикоидов и резидентных макрофагов печени в индукции тиразинамиотрансферазы / Л. Е. Панин, И. Ф. Усынин // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 3. – С. 375-380.

18. Патент на корисну модель 43140 Україна, МПК (2009) G 01 N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) організму і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О. [та ін.]. – № 10.08.2009; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

19. Перова М.Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика / М.Д. Перова // Новое в стоматологии. 2002. – №5. – С. 75-84.

20. Покровская О.М. Совершенствование комплекса гигиенических мероприятий у пациентов с ортопедическими конструкциями на имплантатах: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология". / О.М. Покровская. – М., 2008. – 27с.

21. Пюрк В.П. Причини та шляхи усунення ускладнень при дентальній імплантації / В.П. Пюрк // Галицький лікарський вісник. – 2005. – №1. – С. 82-83.

22. 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.

23. Sarkisov D.S., Perov Yu. L. Mikroskopicheskaya tekhnika [Microscopic equipment]. Moskva, 1996:544.

24. Tomita A. Glucocorticoid-induced osteoporosis – mechanisms and preventions / A. Tomita // Nippon Rinsho. – 1998. – v. 56, № 6. – P. 1574-1578.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ПАРОДОНТА

Столяр В.Г.<sup>1</sup>, Борисенко А.В.<sup>1</sup>, Левицкий А.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГП "Институт стоматологии НАМН в Украине

**Резюме.** При проведении имплантации довольно часто возникает воспалительный процесс в костной ткани челюсти вокруг имплантата. Для профилактики и лечения такого воспалительного процесса предложен оральный гель. Он состоит из остео Вита, настойки прополиса, метрогил-дента, хлоргексидина и диоксида кремния. Эта композиция оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие. В экспериментальных условиях было изучено остеостимулирующее действие данной композиции на воспалительный процесс в пародонте. Эксперимент был проведен на 32 белых крысах, которые получали преднизолон: 5 мг/кг в течение 14 дней. У них возникал экспериментальный пародонтит. Затем им вводили данную медикаментозную композицию. В качестве препарата сравнения использовали мазь мексидол. Результаты изучали при использовании гистологических и биохимических методов. Были определены следующие параметры: степень атрофии альвеолярного отростка, уровень маркеров воспаления десны, МДА, эластазы, микробное обсеменение (уреазы), неспецифический иммунитет (лизоцим), антиоксидантную защиту (каталаза), гиалуроновую кислоту. Введение преднизолона вызывает развитие воспалительного процесса в пародонте крыс. После введения медикаментозной композиции патологоанатомическое исследование выявило наличие у композиции противовоспалительного действия. Данная медикаментозная композиция у крыс с преднизолоновым пародонтитом снижает активность кислой фосфатазы, увеличивает соотношение щелочная фосфатаза/кислая фосфатаза и степень минерализации, снижает степень атрофии альвеолярного отростка. Проведенные экспериментальные патогистологические и биохимические исследования выявили наличие у предложенной медикаментозной композиции противовоспалительного действия.

**Ключевые слова:** преднизолон, пародонтит, костная ткань, оральный гель.

## EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF POLYVALENT ORAL GEL USAGE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PERIODONTAL INFLAMMATION

V. Stolyar<sup>1</sup>, A. Borysenko<sup>1</sup>, A. Levitsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SE "The Institute of Stomatology of the NAMS  
of Ukraine",

**Summary.** During the dental implantation quite often develop an inflammatory process in the bone tissue around the implant. For the prevention and treatment of the inflammatory process proposed oral gel. It consists of osteovit, propolis tincture, Metrogil-Denta, chlorhexidine and silicon dioxide. This composition has antibacterial and anti-inflammatory effect. At experimental conditions anti-inflammatory effect of this composition on the inflammatory process in the periodontium were studied. Experiments were performed on 32 Wistar rats which were administered with food prednisolone at 5 mg/kg for 14 days. Part of the rats received daily applications of oral gel containing propolis, osteovit, metrogil, chlorhexidine, silicon dioxide. As a comparison, the drug ointment Mefenat was used. The results were studied using histologic and biochemical techniques. The following parameters were investigated: the degree of atrophy of the alveolar bone, the level of markers of inflammation in the gingiva (MDA, elastase), microbial contamination (urease), nonspecific immunity (lysozyme), antioxidant defenses (catalase), permeability of histohematic barriers (hyaluronic acid). Prednisolone administration with food causes the development of inflammation in periodontal tissue of rats. After the application of drug compositions pathohistological examination revealed the presence of anti-inflammatory effect of the composition. This medicamental composition in rats with prednisolone periodontitis reduces the activity of acid phosphatase, increases the ratio of alkaline phosphatase/acid phosphatase and mineralization, reduces the degree of atrophy of the alveolar bone. The experimental pathohistological and biochemical investigations revealed the presence of anti-inflammatory drug action in the proposed medicamental composition.

**Key words:** prednisolone, periodontitis, alveolar bone tissue, oral gel.

## ХВИЛЬОВІ, КОРПУСКУЛЯРНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОМАТЕРІАЛІВ



Чекман Іван Сергійович,  
chekman\_ivan@yahoo.co.uk

Чекман І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В статті узагальнені дані літератури та результати власних досліджень з вивчення хвильових, корпускулярних та фармакологічних властивостей нанорозмірних структур. Розв'язанню цієї проблеми велику увагу приділяють учені світу з метою більш широко застосування наноматеріалів у практичній діяльності людини. Важливим є відкриття нових хвильових властивостей наночастинок. Автор статті висловлює ідею: зі зменшенням розмірів речовин більшу роль відіграють хвильові властивості наноматеріалів. Більш сильно виражені хвильові властивості у наноструктурах над корпускулярними зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних характеристик та підвищення біологічної активності. Висловлена у статті ідея, на сьогодні, поки-що не підтверджена теоретичними чи експериментальними дослідженнями, вимагаючи для цього об'єднання зусиль учених різних сфер наукової діяльності. Необхідні всебічні, міждисциплінарні дослідження у цьому напрямку так як тільки на стику наук можна отримати нові фундаментальні відкриття.

**Ключові слова:** нанонаука, наноматеріали, хвильові, корпускулярні властивості, нанофармакологія.

*«Ваша ідея, конечно, безумна. Но вопрос в том, достаточно ли она безумна, чтобы оказаться верной».*  
Н. Бор (1885–1962), датський фізик, лауреат Нобелівської премії

**Вступ.** Учені світу активно вивчають різноманітні властивості нанорозмірних матеріалів з метою застосування у практичній діяльності людини. Об'єктами досліджень науковців дедалі частіше стають наноструктурні матеріали органічного та неорганічного походження [2, 13, 19, 40]. Майже в усіх країнах світу проводять теоретичні та практичні дослідження з нанонауки, розробляють нові нанотехнології, впроваджують їх результати у різні сфери діяльності людини. Значна зацікавленість учених у вивченні властивостей наноматеріалів обумовлена тим, що зменшення їх розмірів призводить до зміни фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних, токсикологічних властивостей [1, 5, 15, 22, 23, 38, 46]. Тому доцільно зіставити фізико-хімічні параметри нанорозмірних структур з медико-біологічними, встановити кореляційні зв'язки між ними. Це дозволить шляхом спрямованого надання наночастинок під час синтезу певних фізико-хімічних властивостей створювати наноструктури із заданими фармакологічними параметрами.

**Дослідження теоретичних аспектів нанонауки,** зокрема, медико-біологічних, доцільно спрямувати на встановлення механізмів вираженої біологічної та фармакологічної активності нанорозмірних структур (наноматеріалів). Важливим є вивчення природних нанотехнологій й ролі нанорозмірних фізіологічно активних речовин (амінокислот, білків, медіаторів, вітамінів, ДНК, РНК, АТФ та інших) у живих системах. Доцільно встановити, як саме нанорозмірність таких природних наноструктур впливає на реалізацію даними молекулами їх функцій. Заслуговує на увагу встановлення спільних і відмінних властивостей у природних і синтетичних біоміметиках біоміметичних наноматеріалах, як нанорозмірних молекулах. На думку автора, зусилля учених (фізиків, хіміків, біологів, медиків) необхідно зосередити на в'ясненні ролі хвильових властивостей нанорозмірних структур у прояві вираженої активності наноматеріалів.

Це розширить наше розуміння положень квантової механіки, квантових критичних явищ, квантового транспорту та нелінійної динаміки конденсованих середовищ в аспекті функціонування органів і систем організму [25, 32, 39, 46].

**Хвильові властивості нанорозмірних структур.** Пошук у он-лайн базі даних PubMed станом на 01.04.2015 за ключовими словами «wave», «function» та «nanostructures» надав 276 результатів. Згідно з даними Інтернет (PubMed) на 01.04.2015 р. за словами wave function nanostructures цитується 276 робіт. Такі дослідження уже проводяться і в Україні. По даним люмінесцентної мікроскопії встановлено, що тільки сферичні наночастинки складу  $GdVO_4:Eu^{3+}$  середнього діаметру 2-3 нм проникають всередину клітин аденокарциноми Ерліха (АКЕ) [4]. Спектральний аналіз показав, що не тільки сферичні, але і веретеноподібні наночастинки  $GdVO_4:Eu^{3+}$  можуть взаємодіяти з клітинами АКЕ, але це не властиве стрижнеподібним наноструктурам. Досліджувані наночастинки пригнічували ріст клітин АКЕ. При цьому виявлений унікальний біологічний ефект: найбільш виражена інгібіція росту пухлини відмічена в групі з попередньою обробкою клітин стрижнеподібними наноструктурами, які не були здатні проникати у клітини АКЕ, які на відміну від сферичних і веретеноподібних, але понижували інтенсивність росту пухлин на  $80,34 \pm 2,61\%$  [43]. На думку авторів, встановлена у цій групі «пошкоджуюча» активність наночастинок може визначатися їх зарядом, який сприяє електростатичній взаємодії з біомембраною. Не виключено, що відмічений ефект може бути обумовлений і хвильовими властивостями даних наноструктур.

Зі зменшенням розмірів матеріалів до нанорівня такі структури набувають нових, незвичайних ознак, що можуть бути зумовлені їх різноманітними властивостями, в тому числі й хвильовими. Так при переході до нанорозмірів CdSe може змінювати колір від червоного до фіолетового, що пов'язано із зміною відстані між енергетичними рівнями речовини. Золото набуває не тільки нових оптичних властивостей, але й виявляє каталітичні функції, якщо частинки менші 3 нм [47].

Квантово-розмірні ефекти у наноматеріалах визначаються поведінкою електронів, відбиттям електронних хвиль від меж поділу таких ділянок, а також інтерференцією електронних хвиль або проходженням хвиль крізь потенціальні бар'єри, квантуванням енергії електронів, просторово обмежених у своїх переміщеннях, проходженням електронів крізь нанометрові діелектричні прошарки, квантуванням електроопору квантових ниток (проводів) тощо [16, 24, 35].

На думку автора статті, хвильові ефекти наноматеріалів зумовлені зміною станів електронів, а також інших структур речовини – фононів, магнонів, екситонів, обумовлюють активізацію біологічних й фармакологічних властивостей [29].

У нанорозмірних матеріалах виразніше проявляються квантове обмеження, просторове обмеження, процеси тунелювання, балістичний транспорт і квантова інтерференція, електронні, магнітні явища, хвильові функції, оптичні, електричні, магнітні властивості. У частинках роз-

міром менше 10 нм електрони проявляють себе як квантові об'єкти (електрон за визначенням є квантовим об'єктом – елементарною частинкою), а ефекти, які мають місце у таких матеріалах, називають квантово-розмірними [5, 7, 40].

Квантове обмеження виникає тоді, коли рух електронів хоча б в одному напрямку стає обмеженим потенціальними бар'єрами, зумовленими наноструктурою. Квантове обмеження впливає на спектр дозволених станів електронів і визначає їх рух у наноматеріалах, який може змінюватися як у напрямку перпендикулярному до бар'єрів, так і в напрямках, паралельних бар'єрам. Перенесення заряду перпендикулярно до бар'єрів можливе переважно завдяки ефекту тунелювання, який забезпечує перехід носіїв заряду з однієї ділянки наноелектронного приладу до іншої. Під час руху носіїв заряду вздовж потенціальних бар'єрів стають можливими квантова інтерференція і балістичний транспорт електронів [16].

Спін (*англ.* «spin» – веретено, обертання) – момент імпульсу елементарних частинок, що має квантову природу і не пов'язаний з переміщенням частинки як цілого. Спін – фундаментальна характеристика частинки (наприклад – атомного ядра або елементарної частинки), яка в деякому відношенні аналогічна «власному моменту імпульсу частинки». Спін є квантовою властивістю частинок і не має аналогів у класичній фізиці. Спін – це кутовий та магнітний момент електрону і є суто квантовою його характеристикою. Спін вимірюється в одиницях  $\hbar$  (зведена стала Планка) [22, 23, 24]. Учені світу детально вивчають властивості спіну. Згідно з базою даних PubMed станом на 01.04.2015 р., поєднання ключових слів «spin» та «effects» зустрічається у 18220 роботах, «spin», «biochemical» та «effects» – у 327 статтях, «spin», «pharmacological» та «effects» – у 6817 публікаціях, «spin», «pharmacological», «effects» та «review» – у 277 роботах.

Сучасна фізика вважає, що спін така ж невід'ємна характеристика електрона та інших елементарних частинок (протона, нейтрона, нейтрино тощо), як маса або заряд. Сили, залежні від спіну, визначають закономірності формування нанокластерів та їх взаємодії з біологічно активними речовинами. Електронний спін атомів та молекул складається із спінів окремих електронів. Зміна спінового стану електронів у молекулі може бути спричинена або сильним зовнішнім магнітним полем, або спин-орбітальною взаємодією [12, 37].

Наночастинка здатна легко змінювати свій спіновий стан. Це відкриває великі можливості для так званого спінового каталізу, тобто її впливу на біохімічні реакції. Як приклад можна навести реакцію зв'язування молекулярного кисню гемоглобіном. Молекула кисню, як відомо, є парамагнітною і має триплетний основний стан. При зв'язуванні кисню гемоглобіном основний стан оксигемоглобіну є синглетним зі зміною спінового стану. Механізм такої зміни спіну здійснюється завдяки спин-орбітальної взаємодії [12, 48].

**Фармакологічні властивості нанорозмірних матеріалів.** Згідно з базою даних PubMed станом на 01.04.2015 р., поєднання ключових слів «pharmacological», «property» та

«nanostructures» зустрічається у 422 роботах. В останні 15 років на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, Україна) проводять дослідження з вивчення фармакологічних і токсикологічних властивостей нанодисперсного кремнезему, наносрібла, наноміди, нанозаліза, нановуглецю, а також їх композитів. Отримані результати дають змогу висловити гіпотезу, що з позицій квантової механіки та квантової хімії підвищення фармакологічної активності наноматеріалів зумовлене переважанням у них хвильових властивостей над корпускулярними [27, 29, 39].

Суттєве значення у прояві фармакологічних властивостей нанорозмірних структур має їх розмір. Azam A. et al. вивчали протимікробну активність наночастинок оксиду (II) міді, отриманих золь-гель методом, та залежність останньої від розміру наноструктур. Антибактеріальну активність визначали методом серійних розведень в бульйоні. Засівна доза мікроорганізмів складала  $10^6$  КУО/мл. Отримані результати зазначені у таблиці нижче. Зі зменшенням розмірів наночастинок підвищувалася їх протимікробна активність, про що свідчило зниження мінімальної інгібувальної та бактерицидної концентрацій [36].

Розмір наночастинок впливає на параметри фармакокінетики останніх. Дослідники Hirn S et al. вивчали особливості розподілу частинок золота різного діаметру після внутрішньовенного введення щурам лінії Wistar. Розміри наночастинок становили 1,4 нм, 5 нм, 18 нм, 80 нм та 200 нм. Більшість нанозолота накопичувалася у печінці – 50% частинок розміром 1,4 нм. Зі збільшенням розміру підвищувався ступінь депонування нанозолота у печінці. Половина введеної дози наночастинок розміром 1,4 нм накопичувалася у інших тканинах або підлягала швидкій екскреції [41].

При порівнянні наночастинок діаметром 1,4 нм та 5 нм виявилось, що накопичення у крові було більш виражене для менших частинок. Більшість наночастинок розміром 18 нм у крові знаходилась у зв'язку з еритроцитами, тоді як нанозолото діаметром 5 нм, 80 нм та 200 нм було наявне як у сироватці, так і на поверхні червоних кров'яних тілець. Для наночастинок розміром 1,4 нм співвідношення сироватка/еритроцити становило 3/1. Загалом, для всіх органів та тканин, крім печінки, для наночастинок міді розміром 18 нм, 80 нм та 200 нм не спостерігалось значних відмінностей у ступені розподілу. Для структур більш малого розміру (1,4 нм та 5 нм) спостерігалась тенденція до посилення депонування частинок зі зменшенням розміру. Печінковий кліренс був найбільшим для наночастинок розміром 1,4 нм, значно відрізнявся від даного показника для всіх інших частинок. Для нанозолота діаметром 5 нм і більше спостерігалась обернена пропорційна залежність між розміром та печінковим кліренсом [41].

Розмір наночастинок впливає на їх токсикологічний потенціал. Ivask A. et al. досліджували вплив наночастинок срібла розміром 10, 20, 40, 60 та 80 нм на різні мікроорганізми та культури клітин *in vitro*: бактерії, дріжджі, клітини водоростей, ракоподібних та ссавців. Загалом токсичність наносрібла підвищувалася зі зменшенням розміру наночастинок. Так, різниця у значеннях  $EC_{50}$  для наночастинок

розміром 10 нм та 80 нм відносно *Daphnia magna* була 20-кратною. Токсичність наносрібла діаметром 20–80 нм можна пояснити вивільненням іонів срібла у середовище, тоді як наночастинки 10 нм виявилися більш токсичними, ніж прогнозувалося. Наносрібло розміром 10 нм проявляло більшу біодоступність для *E. coli*, ніж відповідна доза  $AgNO_3$ . Це може бути пов'язане з кращим контактом наночастинок саме цього розміру з бактеріальною клітиною, порівняно з більшими частинками. Отже, наявний механізм токсичного впливу, що пояснюється не вивільненням іонів, а саме унікальними властивостями наночастинок. Для наносрібла, що застосовувалося у даному досліді, поява унікальних властивостей спостерігалася при розмірах < 20 нм, а не < 100 нм, як прийнято вважати для наноматеріалів. Дослідники встановили, що механізм токсичної дії не пов'язаний з продукцією активних форм кисню. На сьогодні також точно не встановлений механізм набуття наночастинок біодоступності. Або вони напряму проникають всередину клітин, або розчиняються екстрацелюлярно у безпосередній близькості до поверхні клітини перед надходженням у неї [44].

В іншому дослідженні автори вивчали токсичний вплив наночастинок на клітини легенів людини. Застосовували наносрібло розмірів 10 нм, 40 нм та 75 нм, стабілізоване цитратом, наносрібло 10 нм, вкрите ПВП, та немодифіковане наносрібло 50 нм. Результати показали, що наночастинки всіх розмірів були генотоксичними, але цитотоксичність проявляли лише частинки діаметром 10 нм (незалежно від покриття). Для жодної з субстанцій не було відмічено підвищення продукції активних форм кисню. Дослідники встановили, що наночастинки срібла розміром 10 нм реалізували токсичну дію за механізмом «троянського коня» – виходили у клітину і вже всередині вивільняли срібло, яке ушкоджувало органели. Цей феномен був унікальним, проявлявся для наночастинок тільки цього діаметру. Також автори дійшли висновку, що цитотоксичність та генотоксичність наночастинок срібла має окремі механізми [42].

Проведеними дослідженнями встановлено, що сферичні наночастинки заліза (НЧЗ) із середнім розміром 40 нм, синтезовані за методом хімічної конденсації в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, проявляють виражену протианемічну дію в дозах 12 і 1,2 мг/кг/добу за умов внутрішньовенного та перорального шляхів введення щурам із залізодефіцитною анемією аліментарного генезу. За протианемічною активністю наночастинки заліза перевищують препарат порівняння на основі заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу. На тлі курсу лікування анемії наночастинки заліза не чинять шкідливого впливу на структурно-функціональний стан органів шурів, про що свідчать результати біохімічних і морфологічних досліджень, а також нормалізують склад кишкової мікрофлори. Середня смертельна доза ( $LD_{50}$ ) НЧЗ для самок і самців мишей лінії BALB/c становить, відповідно,  $207,5 \pm 10,6$  і  $231,0 \pm 8,1$  мг/кг за внутрішньовенного введення та перевищує 5000 мг/кг в умовах перорального введення. НЧЗ мають дозозалежний вплив на серцево-судинну систему, при внутрішньовенному повільному введенні кролям породи шин-

шила в гострому експерименті за умови дозового навантаження до 18 мг/кг не впливають негативно на діяльність серця та стан гемодинаміки [8, 30].

Досліджувані НЧЗ проявляють виражену протианемічну активність в дозах 12 і 1,2 мг/кг/добу за внутрішньовенного введення щурам із аліментарною залізодефіцитною анемією (ЗДА), спричиняючи за 1 добу після ін'єкції підвищення концентрації гемоглобіну в 1,9 раз, концентрації заліза в 2,4 і 2,2 раз відповідно, насичення трансферину в 1,8 і 1,7 раз відповідно. НЧЗ за умови перорального введення щурам із ЗДА протягом 10 днів в дозах 12 та 1,2 мг/кг/добу за впливом на концентрацію гемоглобіну крові, вміст заліза та насичення трансферину в сироватці крові перевищують препарат порівняння – заліза (III) гідроксиду полімальтозний комплекс – дозою 12 мг/кг/добу відповідно на 9%, 62% та 21%, підвищуючи концентрацію гемоглобіну в крові на 38 і 39%, концентрацію заліза в сироватці крові, відповідно, в 2,8 і 2,7 рази та насичення трансферину – в 1,8 і 1,9 рази відповідно [6]. За умови п'ятиразового внутрішньовенного або десятиразового перорального введення щурам із ЗДА НЧЗ у дозах 12 або 1,2 мг/кг/добу не спричиняють порушення біохімічних показників крові, а також макроскопічної та мікроскопічної будови органів щурів.

Наночастинки міді при внутрішньовенному введенні кролям у дозах 4–80 мг/кг не проявляють негативного впливу на такі показники системної та кардіогемодинаміки, як частота серцевих скорочень, максимальний тиск у лівому шлуночку, систолічний артеріальний тиск та діастолічний артеріальний тиск. Внутрішньовенне введення кролям наночастинок міді у дозах 4–80 мг/кг характеризується відсутністю статистично значущих змін у середньому динамічному тиску у порівнянні з контролем – введенням води для ін'єкцій. Наночастинки міді можна вважати біобезпечними за впливом на показники системної та кардіогемодинаміки при внутрішньовенному введенні кролям в умовах гострого експерименту *in vivo* [21].

Досліджені наночастинки міді розміром 40 нм володіють вираженою антимікробною активністю щодо патогенних тест-культур (*Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 2592, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* 209P, *Salmonella typhimurium* 144, *Shigella sonnei* та *Candida albicans*): повне інгібування росту патогенних тест-штамів спостерігалось за кінцевої засівної дози мікроорганізмів на чашках як  $10^3$  і  $10^4$ , так і  $10^5$  КУО/см<sup>3</sup>. Досліджені наночастинки міді виявляли також виражену протимікробну активність щодо клінічних ізолятів – збудників запальних процесів різної локалізації: *Klebsiella ozaenae* 4348, *Citrobacter freundii* 4369, *E. coli* 4358, *Enterobacter aerogenes* 2476, *Proteus mirabilis* 4363, *P. aeruginosa* 283, *S. aureus* 4312, *Enterococcus faecalis* 4305, *C. albicans* 4418.

Для досліджених культур під дією наночастинок міді у концентраціях 0,08 мг та 0,04 мг за металом у краплі спостерігалось повне пригнічення росту мікроорганізмів та не було виявлено вторинного росту через 15 діб після урахування зон затримки росту при засівних дозах  $10^5$  та  $10^7$  КУО/см<sup>3</sup>.

Для досліджених культур *C. freundii* 4369, *E. coli* 4358, *E. aerogenes* 2476, *S. aureus* 4312, *Enterococcus faecalis* 4305, *Candida* 4418 внаслідок дії наночастинок міді у концентраціях 0,08 мг та 0,04 мг за металом у краплі спостерігалось повне пригнічення росту мікроорганізмів та не було виявлено вторинного росту через 15 діб після урахування зон затримки росту при засівних дозах клітин  $10^5$  та  $10^7$  КУО/см<sup>3</sup>.

Лише для штамів *P. mirabilis* 4363 в умовах засівної дози  $10^5$  КУО/см<sup>3</sup> та *K. ozaenae* 4348 при засівній дозі  $10^7$  КУО/см<sup>3</sup> спостерігався вторинний ріст в зоні стерильності при концентрації наночастинок міді 0,04 мг за металом у краплі. А для штаму *P. aeruginosa* 283 в умовах засівної дози  $10^5$  КУО/см<sup>3</sup> наявність вторинного росту в зоні стерильності спостерігалась при концентрації наночастинок міді у краплі 0,08 мг за металом.

В перерахунку на одиницю площі поверхні ефективна концентрація досліджених наночастинок міді, за якої спостерігався їх виражений бактерицидний ефект відносно клінічних ізолятів – збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації, становила 0,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  та 0,6  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  у випадку засівної дози тест-штаму  $10^5$  та  $10^7$  КУО/см<sup>3</sup> відповідно [20].

Наночастинки срібла (НЧС) розміром 30 нм за умов внутрішньовенного введення кролям породи Шиншила в дозах 4,3 мг/кг та 8,6 мг/кг не спричиняють змін досліджуваних параметрів діяльності серця та гемодинаміки кролів. Введення НЧС загальною дозою 12,9 мг/кг призводило до зниження частоти серцевих скорочень на 6%. НЧС дозою 20 мг/кг за умов внутрішньовенного введення знижували частоту серцевих скорочень на 14–17% [17].

Наночастинки срібла у концентраціях 0,1% та 0,7% в розчині за умов зовнішнього застосування протягом п'яти днів виявили більш виражений протимікробний ефект порівняно із 1% розчином коларголу в експериментальній моделі полімікробного абсцесу, зумовленого *S. aureus*, *Streptococcus zooepidemicus*, *P. aeruginosa*. Наночастинки срібла в концентраціях 0,1% та 0,7% у разі зовнішнього застосування протягом п'яти днів проявляють більш виражену протимікробну активність порівняно із 1% розчином коларголу в експериментальній моделі абсцесу, викликаного *Actinobacillus lignieresii*. Наночастинки срібла (0,7% розчин) прискорюють процес загоєння абсцесу в моделі анаеробної інфекції, зумовленої *Fusobacterium necrophorum* порівняно із 1% розчином коларголу, що проявляється у відсутності лейкоцитів в осередках запалення, проростанні сполучної тканини всередину ділянки абсцесу, а також у зниженні рівня сіромукоїдів сироватки крові до рівня інтактних тварин [18].

Узагальнюючи результати проведених досліджень, слід відмітити більш виражену протимікробну дію наноміді та наносрібла, а також протианемічну активність нанозаліза у порівнянні з іонними формами металів та заліза (III) гідроксиду полімальтозним комплексом, відповідно.

Деякі наноматеріали й нанопрепарати вже використовують у практичній діяльності. Прикладом є надтверді сплави металів у техніці, ліпосоми у медицині, мазь з наносріблом для лікування дерматитів, капсули з нанозалі-

зом для фармакотерапії анемії, фулерени і дендримери для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів. Необхідно відмітити, що українським ученим, академіком НАН України О.О. Чуйком уперше в світі розроблено синтез, вивчені фармакологічні властивості та впроваджено у медичну практику нанопрепарат – силікс, що є нанодисперсним кремнеземом [25, 27].

**Квантово-корпускулярні властивості наноматеріалів.** У PubMed станом на 1.04.2015 р. цитується 363 статті за ключовими словами «quantum», «corpuscular», «property» та «nanomaterials». Дослідження фізичних властивостей світла обумовив встановлення для нього: в одних випадках вони засвідчують хвильову природу світла, в інших – виразніше проявляється його корпускулярна природа. Тобто світлу властивий корпускулярно-хвильовий дуалізм, воно має як безперервні, хвильові властивості, так і дискретні, корпускулярні [3]. Корпускулярно-хвильовий дуалізм властивий не лише світлу, а й усім мікрочастинкам. Так, потік електронів, що падає на кристал, утворює дифракційну картину, яку можна пояснити лише на основі хвильових уявлень. Тобто електрони, які є елементарними частинками, корпускулами, за певних умов виявляють хвильові властивості. Такі уявлення про матерію покладено в основу квантової теорії.

Одне з найзначніших досягнень сучасної фізики – доказ помилковості протиставлення хвильових і квантових властивостей світла. Розглядаючи світло як потік фотонів, а фотони як кванти електромагнітного випромінювання, що мають одночасно хвильові й корпускулярні властивості, сучасна фізика змогла об'єднати, здавалося б, непримиренні теорії – хвильову й корпускулярну. У результаті виникло уявлення про корпускулярно-хвильовий дуалізм, що було покладено в основу всієї сучасної фізики [3, 10].

Для корпускулярно-хвильових властивостей наноматеріалів характерно: наявність корпускулярно-хвильового дуалізму у речовинах, тобто існування хвильових та корпускулярних властивостей в усіх навколишніх предметах; наявність змішаних квантових станів у матеріалах; квантування деяких фізичних явищ.

Прикладами квантових параметрів є момент імпульсу, повна енергія обмеженої у просторі системи, а також енергія електромагнітного випромінювання певної частоти, магнітні моменти тощо. Так, поглинання квантів світла електронами в атомі відбувається порціями. Аналогічно, спектр випромінювання атома є дискретним, що пов'язано з розташуванням електронів на енергетичних рівнях з певною характерною енергією. Квантова механіка важлива у розумінні того, як індивідуальні атоми комбінуються між собою й формують конкретні хімічні елементи, сполуки, наночастинки, мікро- та макроструктури. Як відомо, ще у 1924 р. французький фізик Луї де Бройль дійшов висновку, що крім корпускулярних властивостей речовини (заряд, маса) для неї характерні ще й хвильові властивості, тобто за певних умов речовина поводить себе як хвиля (Нобелівська премія з фізики за встановлення хвильових властивостей речовин у 1927 р.). Ідея де Бройля полягала в тому, що співвідношення корпускулярних і хвильових властивостей має універсальний характер, притаманний будь-яким хвильо-

вим процесам [3, 10]. Квантова механіка, як складова частина квантової фізики, за словами видатного фізика Стівена Хокінга, «являється видающоюся теорією і лежить в основі почти всей современной науки и техники. Принципы квантовой механики положены в основу работы полупроводниковых и интегральных систем, которые являются важнейшей частью таких электронных устройств, как телевизоры и электронно-вычислительные машины. На квантовой механике зиждется современная химия и биология» [26]. Доцільно об'єднати зусилля учених різних спеціальностей для проведення ґрунтовних досліджень з встановлення внеску законів квантової фізики, квантової механіки у біологічну й медичну науку.

Дослідження корпускулярно-хвильових властивостей речовин за останні 70-80 років значно розширилися, з'явилися з'явилися такі науки, як квантова механіка, квантова фізика, квантова електроніка, квантова хімія, квантова теорія поля, квантова електродинаміка, квантова біохімія, квантова фармакологія [3, 10, 11, 19, 28].

Головна причина відмінності наноматеріалів від звичайних матеріалів (може, краще «макрооб'єктів»? У фізиці немає поняття «звичайний матеріал») полягає в тому, що в таких речовинах дуже велике значення відіграє співвідношення кількості атомів на поверхні до кількості атомів в об'ємі. Чим менший розмір нанокластеру, тим більше вплив властивостей поверхні переважає над об'ємними властивостями. Залежно від співвідношення поверхні кластерів до їх об'єму, властивості тієї або іншої речовини в наноструктурованій формі виявляються досить різними. Тому, змінюючи розміри і форму нанокластерів, ці властивості можна можна цілеспрямовано змінювати [7, 9].

На сьогодні уже встановлені властивості наночастинок, які можуть підтвердити значну роль хвильових властивостей наноматеріалів у підвищенні їх механічних, термодинамічних, електронних, магнітних, каталітичних властивостей, а також біологічної, фармакологічної, токсикологічної активності.

У 2008 році було організовано спільну лабораторію «Електронно-променеві нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини» Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона (керівник – академік НАН України Б.О. Мовчан) і кафедри фармакології (керівник – член-кор. НАН України І.С. Чекман) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Науковці лабораторії разом із викладачами кафедри фармакології, співробітниками установ НАН України (Інститут біоколоїдної хімії імені Ф.Д. Овчаренка – проф. З.Р. Ульберг, Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка – академік НАН України М.Т. Картель, Інститут біохімії імені О.В. Палладіна – академік НАН України С.В. Комісаренко), НАМН України (Інститут медицини праці – академік НАН України Ю.І. Кундієв, академік НАМН України І.М. Трахтеберг, Інститут фармакології та токсикології – чл.-кор. НАМН України – Бухтіярова Т.А.), а також вищих навчальних закладів, розроблено технологію отримання наночастинок срібла, міді, їх композитів з нанодисперсним кремнеземом або полівінілпіролідом, а також нанозаліза як експериментальних лікарських речовин. Встановлено, що субстанції

наночастинок цих металів виявляють більш виражену протимікробну чи протианемічну дію, ніж метали у іонній формі. Розроблено технологію отримання лікарських форм: мазь, гель, емульсія, капсули з наночастинками срібла, міді, їх композитів, а також заліза, за участю співробітників Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (доц. С. Б. Білоус), Дніпропетровської державної медичної академії (професор В. Ф. Шаторна, доцент О. О. Савенкова), Харківського національного медичного університету (професор Г. О. Сирова). Можливе застосування отриманих препаратів у майбутньому для лікування ран, виразок, анемії, інфекційних та вірусних захворювань [14, 31, 33, 34].

**Заключення.** Аналіз досліджень з нанонауки показує, що наноматеріали проявляють виражену фармакологічну активність. Ґрунтовне вивчення властивостей цих унікальних наночастинок дозволить розробити нові технології у техніці, біології, медицині, фізіології, лікознавстві, сільському господарстві та в інших галузях діяльності людини. Важливими стануть встановлення ролі хвильових властивостей наноматеріалів, адже відомо, що зі зменшенням розміру об'єкту все більшу роль відіграють хвильові ефекти таких наноструктур. Переважання хвильових властивостей у наноматеріалах над корпускулярними зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних характеристик та підвищення їх біологічної й фармакологічної активності. Не усі зазначені у статті положення експериментально підтверджені, деякі вимагають додаткових досліджень фахівців різних спеціальностей. Міждисциплінарні дослідження сприятимуть встановлення особливих властивостей наноматеріалів. Президент Національної академії наук України академік Б. С. Патон, який уже давно активно розробляє нанотехнології, часто повторює: «Нанонауку й нанотехнології мають розвивати і вдосконалювати молоді учені». Продовжуючи думку Бориса Євгеновича, автор статті наголошує: «Проблеми наномедицини й нанофармакології має вивчати, а результати – впроваджувати у клінічну практику молодь».

Викладений матеріал доцільно закінчити словами лауреата Нобелівської премії, французького фізика Ф. Жоліо-Кюрі (1900–1958): «Наука – основний елемент, який об'єднує думки людей, розкиданих по земній кулі, і це – одне з її високих призначень».

Виловлюю щирю подяку ученим: академіку НАН України А.Г. Наумовцю, член-кор. НАН України М.П. Кулішу, член-кор. НАН України А.В. Рагулі, професору В.М. Гунько, професору В.В. Лобанову, професору Н.В. Стучинській, професору Я.В. Цехмістеру, к. фіз.-мат. н. О.П. Дмитренко, к.х.н. О.О. Казаковій за допомогу та цінні рекомендації при підготовці статті до друку.

**Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди попередженості статті.

**Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Абрамов Н. В., Багацкая А. Н., Белякова Л. А. и соавт. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии // под ред.: А. П. Шпака, В. Ф. Чехуна ; сост.: П. П. Горбик, В. В. Туров. – К.: Наук. думка, 2011. – 444 с.
2. Азаренков Н.А., Береснев А.Д., Погребняк А.Д., Колесников Д.А. Наноструктурные покрытия и наноматериалы. – Москва: Книжный дом «Либроком», 2012. – 368 с.
3. Вакарчук І.О. Квантова механіка. – 4-е видання, доповнене. – Л.: ЛНУ ім. Івана Франка, 2012. – 872 с.
4. Гольцев А.Н., Бабенко Н.Н., Гаевская Ю.А., Бондарович Н.А., Останков М.В., Челомбитко О.В., Дубрава Т.Г., Клочков В.К., Кавок Н.С., Малюкин Ю.В. Способность наночастиц на основе ортованадатаов к идентификации in vitro и ингибиции in vivo ствольных раковых клеток. Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии. 2013, 11(4), 729–739.
5. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокompозитів. – К.: Наукова думка, 2011. – 289 с.
6. Дорошенко А. М. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам / А. М. Дорошенко, Л. С. Резніченко, С. М. Дибкова, Т. Г. Грузіна, А. О. Маранов, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – Т. 39, № 3. – С. 12–19.
7. Деміховський В.Я., Вугальтер Г.А. Фізика квантових низкорозмерних структур. М.: Лотос. – 2000. – 250 с.
8. Дорошенко А. М. Вплив наночастинок заліза на діяльність серця та стан гемодинаміки кролів при внутрішньовенному введенні в гострому експерименті / А. М. Дорошенко / Лікарська справа. – 2014. – Т. 1128, № 5–6. – С. 139–146.
9. Екимов А. И., Онущенко А. А. Квантовый размерный эффект в трехмерных микрокристаллах полупроводников // Письма в ЖЭТФ. – 1981. – Т. 34. – С. 363–366.
10. Ландау Л.Д., Лифшиц Е. М. Квантовая механика. Нерелятивистическая теория. Теоретическая физика. – М.: Физматлит, 2008. – Т. 3. – 800 с.
11. Льюїман Б., Льюїман А. Квантова біохімія. – М.: Мир, 1965. – 654 с.
12. Минаев Б.П. Об электронных механизмах биоактивации молекулярного кислорода // Укр. биохим. журн. – 2009. – Т. 81, №3. – С. 3–28.
13. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме // Актуальные проблемы современного материаловедения. – К.: Изд. Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227–247.
14. Патон Б.С., Москаленко В.Ф., Мовчан Б.О., Чекман І.С. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // Вісн. НАН України. – 2009. – №6. – С. 18–26.
15. Погребняк А.Д., Шпак А.П., Азаренков Н.А., Береснев В.М. Структура и свойства твердых и сверхтвердых нанокompозитных покрытий // Успехи физических наук. – 2009. – Т.179, №1. – С. 35– 64.
16. Поплавко Ю.М., Борисов О.В., Якименко О.І. Нанофізика, наноматеріали, наноелектроніка. К.: НТУУ “КПІ”, навчальний посібник. – 2012. – 300 с.
17. Прискока А.О. Вплив колоїдного розчину наночастинок срібла на показники кардіо- та гемодинаміки у кролів / А.О. Прискока // Лікарська справа. – 2014, № 5-6. – С. 146–150.
18. Прискока А.О. Патент України на корисну модель: Застосування субстанції наночастинок срібла як протимікробного засобу внутрішньовенного введення в умовах генералізованої інфекції / Прискока А.О., Резніченко Л.С., Ульберг З.Р., Чекман І.С. – № і 2014 13860, заявл. 24.12.2014.
19. Рагуля А.В., Скороход В.В. Консолидированные наноструктурные материалы. – К.: Наукова думка, 2007. – 374 с.
20. Резніченко Л. С., Руденко А.В., Сімонов П. В., Ульберг З.Р., Чекман І.С. та ін. Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації // Вісник фармації. – 2012. – № 3 (71). – С. 75–78.
21. Сімонов П. В. Вплив колоїдного розчину наночастинок міді на діяльність серця та показники системної гемодинаміки у кролів / П. В. Сімонов // Лікарська справа. – 2013. – № 5. – С. 110–115.
22. Скороход В.В., Уварова І.В., Рагуля А.В. Фізико-хімічна кінетика в наноструктурних системах. – К.: Академперіодика, 2001. – 179 с.
23. Уйтсайде Д., Эйглер Д., Анорее Р. и соавт. Нанотехнология в ближайшем десятилетии: Прогноз направления исследований. – М.: Мир, 2002. – 292 с.

24. Уварова І.В., Максименко В.Б., Ярмола Т.М. Наноматеріали та їх використання у медичних виробках: навч. посіб. – К.: КІМ, 2013. – 172 с.
25. Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В., Іващенко О.А., Ульянчик Н.В. Наноматеріали медичного призначення. – Київ, Науково-виробниче підприємство «Видавництво “Наукова думка” НАН України», 2014. – 415 с.
26. Хокінг С. Краткая история вселенной (пер. с англ.). – СПб.: Амфора. ТИД Амфора, 2010. – 503 с.
27. Чекман І.С. Нанофармакологія – К.: За друга, 2011. – 424 с.
28. Чекман І.С. Квантова фармакологія. – Київ, Науково-виробниче підприємство «Видавництво “Наукова думка” НАН України», 2012. – 181 с.
29. Чекман І.С. Хвильові властивості наночастинок: погляд на проблему // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – №5-6. – С. 5–8.
30. Чекман І.С., Дорошенко А.М. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза // Укр. мед. часопис. – 2010. – №3(77). – С. 24–27.
31. Чекман І.С., Маланчук В.О., Рибачук А.В. Основи наномедицини. – К.: Лотос, 2011. – 250 с.
32. Чекман І. С., Сімонов П.В. Природні наноструктури та наномеханізми. – К.: За друга, 2012. – 104 с.
33. Чекман І.С., Ульберг З.Р. Маланчук В.О., Горчакова Н.О., Зупанець І.А. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
34. Чекман І.С., Мінаєв Б.П., Небесна Т.Ю., Горчакова Н.О. і співав. Синтез нових типів наночастинок срібла і золота з використанням синтетичних гумінових речовин // Журнал НАМН України. – 2013. – Т. 18, №4. – С. 451–460.
35. Шірінян А. С., Макара В. А. Актуальні проблеми наноматеріалів і нанотехнологій // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies, 2010. – Т. 8, № 2. – С. 223–269.
36. Azam A., Ahmed A. S., Oves M. et al. Size-dependent antimicrobial properties of CuO nanoparticles against Gram-positive and -negative bacterial strains // Int. J. Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 3527–3535.
37. Awschalom D.D., Flattü M.E., Samarth N. Spintronics // Sci. Am. – 2002. – Vol. 286, № 6. – P. 66–73.
38. Bhusan B., Fuchs H. Applied scanning probe methods XIII. Biomimetics and industrial applications. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. – 238 p.
39. Chekman I. S. Simonov P. V. Structure and function of biological membranes: the impact of nanoparticles // Int. J. Phys. Pathophys. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 187–208.
40. Di Ventra M. Evoy S., Heflin R. Introduction to nanoscale science and technology // New York: SpringerScience, 2004. – 632 p.
41. Hirn S., Semmler-Behnke M., Schleh C. et al. Particle size-dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 407–416.
42. Gliga A. R., Skoglund S., Wallinder I. O. et al. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release // Part. Fibre Toxicol. – 2014. – Vol. 11. – P. 11.
43. Goltsev A.N., Chelombitko O.V., Babenko N.N., Gayevskaya Yu.A., Dubrava T.G., Bondarovich N.O., Ostankov M.V., Dimitrov A.Yu., Klochkov V.K., Kavok N.S., Malyukin Yu.V. Functional activity of Ehrlich carcinoma cancer stem cells after treatment by orthovanadate-based nanoparticles. Annals of oncology. 2014; 25(4):iv569
44. Ivask A., Kurvet I., Kasemets K. et al. Size-dependent toxicity of silver nanoparticles to bacteria, yeast, algae, crustaceans and mammalian cells in vitro // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e102108.
45. Minaev B.F., Minaeva V.A. Spindependent binding of dioxygen to heme and charge transfer mechanism of spinorbit coupling enhancement // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – Т. 2. – С. 56–64.
46. Reisner D. E. Bionanotechnology. Global prospects. – London, New York: CRC Press, 2009. – 359 p.
47. Thompson D. Michael Faraday's recognition of ruby gold: the birth of modern nanotechnology. His 1857 lecture to the royal society in London // Gold Bulletin. – 2007. – V.40, 4. – P. 267–269.
48. Ziese M., Thornton M.J. Spin electronics; lecture notes in physics. – Berlin: Springer, 2001. – 493 p.

## ВОЛНОВЫЕ, КОРПУСКУЛЯРНЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОМАТЕРИАЛОВ

Чекман І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся изучения волновых, корпускулярных и фармакологических свойств наноразмерных структур. Особенно важным есть открытие роли волновых свойств наночастиц. С уменьшением размера наноструктур всё большую роль играют волновые свойства наноматериалов. Автор статьи выславливает идею: с уменьшением размеров веществ большую роль имеют волновые свойства наноматериалов. Превалирование волновых свойств у наноматериалах над корпускулярными обуславливает значительное изменение их физико-химических характеристик и повышение фармакологической активности. Высказанная в статье идея, на сегодня, пока что не подтверждена теоретическими и экспериментальными исследованиями. Необходимы всесторонние, междисциплинарные исследования в этом направлении, ибо только на стыке наук можно получить новые фундаментальные открытия.

**Ключевые слова:** нанонаука, наноматериалы, волновые, корпускулярные свойства, нанофармакология.

## WAVE, CORPUSCULE AND PHARMACOLOGICAL PROPERTY OF NANOMATERIALS

Чекман І.С.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Literature data and results of our department studies on theoretical and practical basics of nanoscience were summarized in the article. Much attention is paid to research in the field of physical, chemical, biological, medical, pharmacological, and toxicological properties of nanomaterials with the aim of their wider implementation into practice lately. The discovery of new wave properties of nanoparticles is of particular importance. The author of the article advances an idea: wave properties of nanomaterials play greater role with a decrease in particle size. The preponderance of wave properties compared with corpuscular ones in nanostructures determines a great change in their physicochemical properties and an increase in physical, mechanical, biological, pharmacological, and toxicological activity. The idea that was advanced in the article hasn't been verified by theoretical or experimental studies for now. Joining efforts of scientists of different scientific fields is needed. A confirmation of hypothesis by specific findings will be of great importance for medicine and pharmacology and promote an implementation of new efficacious preparations into clinical practice.

**Key words:** nanoscience, nanomaterials, wave property, corpuscle property, nanopharmacology.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 547.435: 579.61: 615.281.9: 615.282

## ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ПОХІДНОГО АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ



Дронова Марія Леонідівна,  
ml.dronova@gmail.com

Дронова М.Л., Суворова З.С., Цикоза А.В., Вринчану Н.О.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", м. Київ, Україна

**Резюме.** Похідні 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-3-(N-алкіл)-2-пропанолу є новим класом сполук з антимікробними властивостями, що здатні пригнічувати ріст та розмноження як бактерій, так і грибів. Однією з найбільш перспективних є сполука КВМ-194, у попередніх дослідженнях виявлено широкий спектр її активності по відношенню до планктонних мікроорганізмів та біоплівки. Метою нашої роботи було дослідити можливість розвитку резистентності у бактерій та грибів до дії сполуки КВМ-194. У експериментах були використані тест-штами *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*. Мікроорганізми вирощували на щільному поживному середовищі у присутності субінгібуючої концентрації сполуки. Чутливість бактерій і грибів до КВМ-194 та офіційних антимікробних препаратів визначали кожні 5 пасажів. Антимікробну активність похідного 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-3-(N-алкіл)-2-пропанолу досліджували методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі, чутливість бактерій та грибів до дії офіційних препаратів визначали диско-дифузійним методом. Отримані дані свідчать про відсутність достовірних змін МІК сполуки по відношенню до *S. aureus* та *C. albicans* протягом 20 пасажів. Дослідження активності офіційних препаратів показали, що чутливість *C. albicans* до клотримазолу не змінювалася в умовах експерименту, а антифунгальні засоби класу поліенів (ністатин та амфотерицин В) проявляють навіть дещо більш виразну інгібуючу дію. Не виявлено змін чутливості золотистого стафілококу, вирощеного у присутності КВМ-194, до таких антибіотиків як левофлоксацин, оксацилін, кліндаміцин та еритроміцин. Таким чином отримані результати свідчать про повільний розвиток резистентності бактерій та грибів до КВМ-194, а також відсутність перехресної стійкості між сполукою та офіційними антимікробними препаратами.

**Ключові слова:** антимікробна активність, резистентність, похідні арилаліфатичних аміноспиртів.

**Вступ.** Упродовж останніх десятиліть спостерігається інтенсивне збільшення частоти виявлення антибіотикорезистентних штамів патогенів та, водночас, зменшення кількості впроваджених у клінічну практику нових лікарських засобів з антимікробною дією. Так, з 1983 по 2007 рр. кількість антимікробних препаратів, дозволених FDA для медичного застосування, скоротилася майже на 75 % [1]. Однією із причин зменшення уваги виробників до розробки антибіотиків є значні матеріальні затрати на розробку та докази безпечності і ефективності, дослідження в клінічних умовах тощо. Враховується і нетривалий період використання антибактеріальних та антифунгальних препаратів (курсами у період інфекційного процесу), на відміну від лікарських засобів, які застосовуються для профілактики та лікування пацієнтів із хроніч-

ними захворюваннями (гіпертензивні, протидіабетичні та інші препарати), що впливає на прибутки фармацевтичних компаній.

Основним напрямком пошуку нових сполук з антимікробною дією наразі залишається хімічна модифікація антибіотиків вже відомих класів [2], оскільки такий шлях є значно швидшим, дешевшим та більш передбачуваним. Проте суттєві переваги такого підходу поєднуються з основним недоліком – нова сполука зберігає базову хімічну структуру та механізм дії попередника, а отже у більшості випадків і механізми резистентності. Більш ризикованим є процес пошуку речовин із високою антимікробною активністю серед нових хімічних класів, у такому випадку вірогідність швидкої появи резистентності до нового препарату є значно нижчою.

Перспективними для створення нових антимікробних препаратів є похідні 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолу, оскільки вони в скринінгових експериментах проявили широкий спектр антимікробної дії [3, 4, 5]. Серед вперше синтезованих похідних четвертинних солей 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолу виявлена сполука KBM-194, яка виявляє виразну антимікробну активність відносно бактерій та грибів, порушує ріст та розмноження як планктонних, так і біоплівкових форм мікроорганізмів [4, 6].

Отримані дані щодо спектру та вираженості інгібуючої дії свідчать про доцільність проведення поглиблених досліджень сполуки KBM-194 для оцінки перспективності створення на її основі нового лікарського засобу з антимікробною активністю.

На етапі поглибленого дослідження KBM-194 є доцільним встановити ефективність сполуки в умовах *in vivo*, механізм антимікробної дії, вивчити швидкість формування резистентності збудників та можливість сумісного застосування з офіційними антимікробними препаратами.

**Мета роботи.** Дослідити можливість розвитку стійкості у бактерій та грибів до дії сполуки KBM-194.

**Матеріали та методи.** Антимікробну активність похідного арилаліфатичних аміноспиртів досліджували методом серійних розведень у рідких поживних середовищах із встановленням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Щільність інокуляту при визначенні МІК складала  $5 \times 10^5$  КУО/мл (для бактерій) та  $10^6$  грибних елементів/мл поживного середовища. В експериментах використана культура, виділена з однієї мікробної колонії. При встановленні МІК сполуки відносно бактерій використовували бульон Мюллера-Хінтон, відносно грибів – рідке середовище Сабуро [7, 8, 9].

Визначення можливості виникнення стійких штамів мікроорганізмів та швидкість формування резистентності бактерій та грибів до дії сполуки KBM-194 проводили по відношенню до тест-мікроорганізмів – *Staphylococcus aureus* 042012 та *Candida albicans* 1659. Бактерії вирощували на агарі Мюллера-Хінтон, гриби – на щільному середовищі Сабуро впродовж 24 год при 35 °C. Мікроорганізми культивували на поживних середовищах, які містили субінгібуючу концентрацію (0,5 МІК) сполуки KBM-194. Після кожного з 5 пасажів проводили перевірку морфологічних та культуральних характеристик тест-мікроорганізмів, а також їх чутливість до сполуки та досліджуваних антибактеріальних та антифунгальних препаратів.

Чутливість бактерій та грибів до дії офіційних препаратів визначали диско-дифузійним методом, з використанням стандартного набору дисків (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) [8, 10].

Сполука KBM-194 синтезована у Інституті органічної хімії НАН України к. фарм. н. Ю.В. Коротким.

Всі дослідження проведено не менше, ніж у трьох повторках. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми “Statistica 6.0”, для оцінки достовірності відмінностей використовували критерій Фридмана. Дані наведено у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє значення,  $m$  – стандартне відхилення.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження щодо розвитку резистентності *S. aureus* та *C. albicans* по відношенню до похідного арилаліфатичних аміноспиртів KBM-194 проводилися протягом 20 пасажів мікроорганізмів. Отримані дані наведено на рис. 1.

Результати експериментів (рис. 1) свідчать, що чутливість *S. aureus* до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів KBM-194 не змінюється впродовж усього терміну дослідження. Виявлено деяке зниження чутливості *C. albicans* до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів. Так, на 10-му пасажі реєструється зниження активності сполуки відносно дріжджоподібного гриба у 2 рази. Таке зниження хоча і має місце, але є статистично недостовірним. Упродовж наступних пересівів (до 20 пасажу) змін МІК не спостерігали, подальше зниження активності сполуки відносно *C. albicans* не реєстрували.

Оскільки при сумісному застосуванні антимікробних препаратів можливе формування перехресної резистентності, в подальших експериментах було досліджено вплив сполуки KBM-194 на чутливість грибів та бактерій до дії офіційних препаратів: ністатину, амфотерицину В, клотримазолу (антифунгальні засоби), левофлоксацину, оксациліну, кліндаміцину, еритроміцину (антибактеріальні препарати).

Отримані результати наведено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1., похідне арилаліфатичних аміноспиртів достовірно не змінювало чутливість гриба *C. albicans* до дії азолового препарату клотримазолу, зони затримки росту становлять (13,0-14,0) мм.

Експериментально встановлено, що присутність в інкубаційному середовищі сполуки KBM-194 (0,5 МІК) не тільки не знижує специфічну активність полієнових антибіотиків, але і сприяє підвищенню чутливості *C. albicans* (до дії ністатину – з 10 пасажу, до дії амфотерицину В – з 15 пасажу).

Можливо такі зміни можуть мати місце за рахунок різних механізмів дії. Відомо, що полієнові препарати

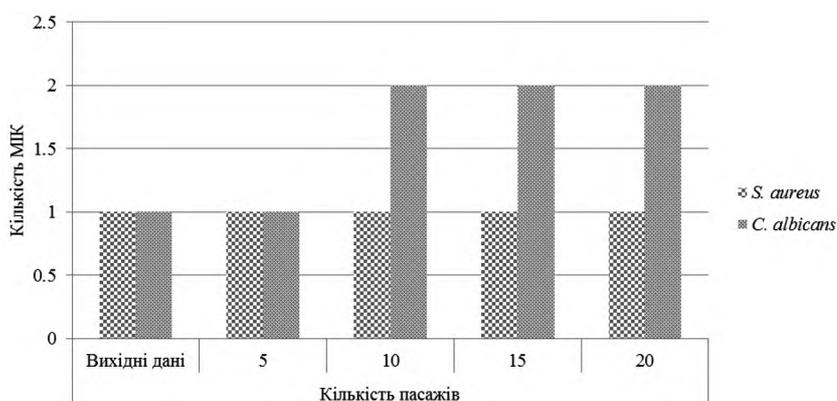


Рис. 1. Чутливість мікроорганізмів до сполуки KBM-194 в залежності від кількості пасажів

Таблиця 1.

Чутливість *C. albicans* до антифунгальних засобів (діаметри зон затримки росту, мм)

Препарати	Вміст у диску (мкг)	Вихідні дані	Кількість пасажів			
			5	10	15	20
Ністатин	100,0	21,8±1,92	21,0±0,82	24,5±0,58*	23,0±0,82*	24,0±0,82*
Амфотерицин В	40,0	11,3±0,58	12,4±1,14	12,8±1,47	16,8±1,3	16,3±3,79
Клотримазол	10,0	13,0±1,0	14,0±1,0	13,0±1,4±	13,5±2,38	14,0±2,16

Примітка: \* – достовірні зміни у порівнянні з вихідними даними, p<0,05.

Таблиця 2.

Чутливість *S. aureus* до антибіотиків (діаметри зон затримки росту, мм)

Препарати	Вміст у диску (мкг)	Вихідні дані	Кількість пасажів			
			5	10	15	20
Левофлоксацин	5,0	40,5±0,84	40,7±1,03	41,7±0,52	40,6±1,51	40,8±1,6
Оксацилін	1,0	16,0±2,83	17,0±0,82	16,0±1,41	17,0±1,15	17,0±0,82
Кліндаміцин	2,0	39,0±0,82	39,5±0,58	39,8±0,96	39,5±0,58	39,3±1,5
Еритроміцин	15,0	39,0±1,83	40,0±0,82	40,0±0,82	40,0±1,63	40,8±0,96

здійснюють антифунгальний ефект, зв'язуючись з ергостерином, що призводить до підвищення проникності цитоплазматичної мембрани.

Результати дослідження специфічної антибактеріальної активності офіційних антибактеріальних препаратів за умови впливу сполуки КВМ-194 наведено в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, за умови присутності в інкубаційному середовищі субінгібууючої концентрації сполуки КВМ-194 активність левофлоксацину відносно *S. aureus* не змінюється, діаметри зон затримки росту мікроорганізмів у межах (40,5-41,7) мм. Встановлено, що сполука КВМ-194 не здійснює негативного впливу на специфічну активність представника ізоксазолілпеніцилінів – оксациліну, лінкозамідів – кліндаміцину та макролідів – еритроміцину.

Таким чином результати проведених експериментів свідчать, що резистентність *S. aureus* до сполуки КВМ-194 не формується. Практично не змінюється і чутливість дріжджоподібного гриба *C. albicans* до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів. Встановлено, що за умови присутності в інкубаційному середовищі похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 перехресна резистентність у мікроорганізмів до офіційних антибактеріальних та антифунгальних препаратів не формується.

**Висновки.**

1. Встановлено, що до сполуки КВМ-194 не формується резистентність у *S. aureus*. У *C. albicans* після 10 пасажів зі сполукою спостерігається зниження чутливості до дії КВМ-194 удвічі.

2. Експериментами доведено, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів не здійснює негативного впливу на специфічну активність антифунгальних препаратів – поліенів та азолів.

3. Сполука КВМ-194 не сприяє формуванню перехресної резистентності до оксациліну, кліндаміцину, еритроміцину та левофлоксацину, що свідчить про можливість їх сумісного застосування при проведенні комбінованої антибіотикотерапії.

**Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Emerging Antibiotics: Will We Have What We Need? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.medscape.com/viewarticle/715971>
- De Souza Mendes C. U. Pipeline of known chemical classes of antibiotics / De Souza Mendes C.U., De Souza Antunes A.M. // Antibiotics. – 2013. – № 2. – P. 500-534.
- Митюк І. В. Антибактеріальна активність нових похідних алкоксамінопропанолів / І.В. Митюк, З.С. Суворова, Г.С. Сірик // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції [“Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини”], (21-22 вересня 2012 р.). – Львів, 2012. – С. 102-103.
- Суворова З. С. Вплив похідних алкоксамінопропанолу на формування біоплівки грамнегативними бактеріями / З.С. Суворова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 1. – С. 78-83
- Дронова М. Л. Чутливість мікоплазм до похідних арилаліфатичних аміноспиртів / М.Л. Дронова, К.С. Коробкова, Н.О. Вричану, І. П. Токовенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 4-5 – С. 48-51.
- Дронова М. Л. Чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* к действию производных арилаліфатических аминспиртов / М. Л. Дронова // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2015. – № 2. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1932>.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації // Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П., Дубініна Н.В. та ін. – Київ, 2004. – 38 с.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04 // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 306-359.
- Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts: EUCAST definitive document EDef 7.2 Revision. – 21 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/EUCAST\\_EDef\\_7\\_2\\_revision.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/EUCAST_EDef_7_2_revision.pdf).
- Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Guideline – NCCLS Document M44-A // National Committee for Clinical Laboratory Standards. Pennsylvania, 2008. – V.24, № 15. – 36 p.

**ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
МИКРООРГАНИЗМОВ К ПРОИЗВОДНОМУ  
АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОСПИРТОВ**

Дронова М.Л., Суворова З.С., Цыкоза А.В.,  
Врынчану Н. А.

ГУ "Институт фармакологии и токсикологии  
НАМН Украины", г. Киев, Украина

**Резюме.** Производные 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-3-(N-алкил)-2 пропанола – новый класс соединений с антимикробными свойствами, способных подавлять рост и размножение как бактерий, так и грибов. Одним из наиболее перспективных является соединение КВМ-194, в предыдущих исследованиях выявлен широкий спектр его активности по отношению к планктонным микроорганизмам и биопленкам. Целью нашей работы было исследовать возможность развития резистентности у бактерий и грибов к действию соединения КВМ-194. В экспериментах были использованы тест-штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Микроорганизмы выращивали на плотной питательной среде в присутствии субингибирующей концентрации соединения. Чувствительность бактерий и грибов к КВМ-194 и официальным антимикробным препаратам определяли каждые 5 пассажей. Антимикробную активность производного 4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил) фенокси-3-(N-алкил)-2-пропанола исследовали методом серийных разведений в жидкой питательной среде, чувствительность бактерий и грибов к действию официальным препаратов определяли диско-диффузионным методом. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений МИК соединения по отношению к *S. aureus* и *C. albicans* в течение 20 пассажей. Исследования активности официальных препаратов показали, что чувствительность *C. albicans* к клотримазолу не изменялась в условиях эксперимента, а антифунгальные препараты класса полиенов (нистатин и амфотерицин В) проявляют даже несколько более выраженное ингибирующее действие. Не выявлено изменений чувствительности золотистого стафилококка, выращенного в присутствии КВМ-194, к таким антибиотикам как левофлоксацин, оксациллин, клиндамицин и эритромицин. Таким образом полученные результаты свидетельствуют о медленном развитии резистентности бактерий и грибов к КВМ-194, а также об отсутствии перекрестной устойчивости между соединением и официальными антимикробными препаратами.

**Ключевые слова:** антимикробная активность, резистентность, производные аридалифатических аминосиртов.

**DEVELOPMENT OF RESISTANCE  
TO A DERIVATIVE OF THE ARYLALIPHATIC  
AMINOALCOHOLS**

M. Dronova, Z. Suvorova,  
A. Tsykoza, N. Vrynchanu

SI "Institute of pharmacology and toxicology of NAMS  
of Ukraine", Kiev, Ukraine

**Summary.** Derivatives of 4- (1,1,3,3-tetramethyl butyl) phenoxy-3-(N-alkyl amino)-2-propanol are the novel class of antimicrobial agents, possessing pronounce inhibitory activity against bacteria and fungi. KVM-194 was found to be one of the most promising compounds of this class, preliminary experiments demonstrated its broad spectrum of activity against planktonic microorganisms and biofilms. The aim of the present study was to investigate the development of resistance to KVM-194 in bacteria and fungi. *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* were used in all experiments. Microorganisms were grown on the nutrient agar in the presence of subinhibitory concentration of compound. Susceptibility of bacteria and fungi to KVM-194 and official antimicrobials was tested every 5 passages. The antimicrobial activity of the 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenoxy-3-(N-alkyl)-2-propanol derivative was investigated by serial broth dilution method. Susceptibility of bacteria and fungi to the official antimicrobials was tested by disk diffusion assay. The data obtained suggest no significant changes of *C. albicans* and *S. aureus* susceptibility to KVM-194 for 20 passages in the presence of compound. Further studies showed that clotrimazole action on *C. albicans* was not affected in the experimental conditions, while polyene antimycotics (nystatin and amphotericin B) demonstrate even slightly higher activity. Bacteria *S. aureus*, grown in the presence of KVM-194, showed no changes in susceptibility to levofloxacin, oxacillin, clindamycin and erythromycin. Thus, obtained results suggest a slow development of KVM-194 resistance in bacteria and fungi and a lack of cross-resistance between the compound and official antimicrobial agents.

**Key words:** antimicrobial activity, resistance, derivatives of arylaliphatic aminoalcohols.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 541.49.943.8:547.915

АНТИОКИСЛЮВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОВЕРХНЕВОГО  
КОМПЛЕКСУ ПОЛІ(3-АМІНОПРОПІЛ)СИЛОКСАНУ  
З ІОНАМИ МІДІ (II)

Сташкевич Марина Анатоліївна,  
matviyenko.maryna@gmail.com

Сташкевич М.А., Гайова Л.В., Стеченко О.В., Осінська Л.Ф.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Стаття присвячена пошуку нових біологічних властивостей комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді (II), для якого раніше була встановлена висока антимікробна активність по відношенню до штамів, які викликають виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. Актуальність вибору саме мідьвмісного комплексу, як об'єкта досліджень, обумовлена тим, що мідь відіграє важливу роль в різноманітних метаболічних процесах в організмі людини: біологічного окислення, синтезу макроергічних сполук, утворення білків сполучної тканини, обміну заліза. Мідь (II) є кофактором ферментів, що відіграють важливу роль у захисті організму від активних форм кисню – супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміни (ЦП), ксантинооксидази, аскорбатоксидази та ін. Таким чином, сполуки міді захищають клітини живих організмів від окислювального стресу, активації вільнорадикального окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків, особливо в біомембранах. В роботі вивчено антиокислювальну активність комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді (II) ( $\text{Cu}^{2+}$ -ПАПС) в модельних системах з використанням ліпосом яєчного жоєтку та антирадикальну активність цього комплексу по інгібуванню відновлення *p*-нітротетразолію хлористого аніон-радикалом, який генерується фотохімічною системою. Встановлено, що утворення малонового діальдегіда з ліпосом яєчного фосфатидилхоліну при внесенні в модельну систему досліджуваного препарату міді –  $\text{Cu}^{2+}$  - ПАПС достовірно знижується. Механізм антиокислювальної активності препарату може бути пов'язаний із інгібуванням утворення органічних радикалів, переводом перекиси в стабільні продукти окислення: спирти, альдегіди, кетони, або зміною структурної організації субстрату, що гальмує окислення. Отримані авторами результати свідчать про антиокислювальну та антирадикальну активність комплексу  $\text{Cu}^{2+}$ -ПАПС. Так, цей комплекс інгібував окислення фосфоліпідів в модельних системах та виявляє антирадикальну активність (до 80% в порівнянні з іонолом та приблизно 60 % в порівнянні з церулоплазміном). Одержані дані підтверджують доцільність подальшого доклінічного скрінингу поверхневого комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді (II).

**Ключові слова:** антирадикальна активність, антиокислювальна активність, комплекс полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді (II).

**Вступ.** Важлива роль міді в організмі людини: вона входить до складу деяких ферментів і бере участь в багатьох фізіологічних процесах, впливаючи на обмін речовин та процеси росту. Мідь бере участь в процесах окислення і забезпечує енергією, антиоксидантним захистом, продовжуючи життя, бере участь в утворенні сполучної тканини – еластину, колагену і пігменту шкіри меланіну [1].

Крім того, мідь входить до складу ферментів, що відіграють важливу роль у захисті організму від вільних

радикалів. У нормі вільні радикали утворюються в невеликій кількості, але під дією несприятливих факторів середовища, куріння, дії інтенсивного сонячного випромінювання їхня кількість може значно зростати. З цією обставиною пов'язують і роль міді в підтриманні імунітету.

Як і залізо, мікроелемент мідь відіграє важливу роль в процесах біологічного окислення, що забезпечують організм енергією. Іон міді є центром, в якому відбувається взаємодія з молекулярним киснем  $\text{O}_2$ . Мідь

необхідна для нормального обміну заліза, для його транспорту, перш за все – для використання запасів заліза, що містяться в печінці. При нестачі міді ці процеси порушуються і розвивається анемія з одночасним накопиченням в печінці надлишку заліза. Для лікування такої анемії необхідне не залізо, а препарати міді.

Мідь необхідна також для нормального утворення білків сполучної тканини – еластину кровеносних судин і колагену, що утворює білковий каркас кісток скелету. Саме тому нестача міді, порушуючи міцність кровеносних судин і кісток скелету, може підвищувати ризик серцево-судинних захворювань і сприяти розвитку остеопору. Під час вагітності нестача міді може вплинути на формування кісток плоду і схильність до рахіту.

Сполукам міді (II) належить важлива роль в регуляції ряду важливих метаболічних процесів організмів тварин та рослин. Вони беруть участь в процесах біологічного окислення, синтезу макроергічних сполук. Мідь (II) входить до складу активного центру ферментів – супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміни (ЦП), ксантиноксидази, аскорбатоксидази, поліфенолоксидази, цитохром-с-оксидази, моноаміноксидази, цитохрома P<sub>450</sub>, каталази. Зокрема, СОД та ЦП є основними антиоксидантними ферментами, які захищають клітини живих організмів від окислювального стресу, активації вільно радикального окислення ліпідів та білків, особливо в біомембранах. Разом з вітамінами-антиоксидантами ці ферменти створюють систему антиоксидантного захисту клітин [2].

Мідь міститься в тваринних продуктах – баранині, телятині, телячій та свинній печінці. Збагачені мінералом морські продукти: восьминоги, креветки, омари, кальмари, краби, печінка тріски. Наш організм отримує мідь з квасолі, гороху, горіхів, какао, свіжої каші, чорного і пшеничного хліба. Міститься мікроелемент в деяких лікарських травах, таких як полин, тисячелистник, звіробій, душиця.

Щоденна доза з їжею становить 2 мг, а при великих навантаженнях – до 3 мг міді. Підвищених доз мінералу потребують ті, що хворіють ішемічною хворобою серця та з інфарктом міокарда. З вітаміном С мідь підвищує опір організму інфекціям. В організмі дорослої людини міститься від 100 до 200 мг міді.

Відомі випадки глибокого дефіциту міді з розвитком відповідної анемії внаслідок довготривалого, регулярного прийому підвищених доз цинку, що порушують всмоктування міді в кишечнику [1].

**Мета роботи.** Завданням роботи було дослідження антиоксидантних та антирадикальних властивостей поверхневого комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді (II) (Cu<sup>2+</sup>-ПАПС), одержаного методом адсорбції в статичному режимі [3]. Відома висока антимікробна активність цього комплексу по відношенню до штамів *Ps. Aeruginosa* 27853 (синьогнійної палички) та *H. Pylori* 1, які викликають виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [4], але ж здібність Cu<sup>2+</sup>-ПАПС протидіяти активним формам кисню раніше не досліджувалася.

**Матеріали і методи дослідження.** Оцінювали загальну антиокислювальну активність досліджуваного препарату на модельній системі з використанням ліпосом жовтого фосфатидилхоліну. Для активації системи використовували FeCl<sub>3</sub> 1·10<sup>-4</sup>М і аскорбат 5·10<sup>-4</sup>М.

Антиокислювальну активність препаратів оцінювали за інгібуванням утворення малонового альдегіду (МДА) і розраховували за різницею між вмістом малонового альдегіду в “чистих” ліпосомах із залишковим вмістом його при внесенні препарату. Для розрахунку використовували коефіцієнт молярної екстинкції E – 1,56 10 М см<sup>-1</sup> [3].

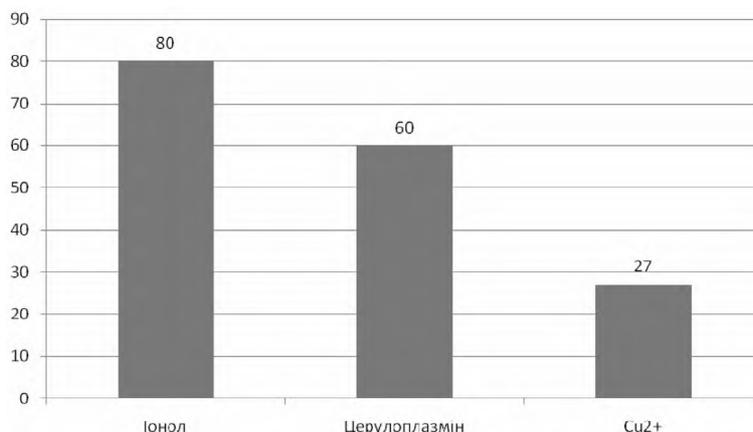
Антирадикальну активність препарату визначали за інгібуванням відновлення паранітротетразолію хлористого (НТХ) аніонрадикалом, який генерується фотохімічною системою.

Відомо, що метали змінної валентності беруть активну участь в життєдіяльності організму. Авторами показано, що комплекси Cu<sup>2+</sup> хелатоутворюючими лігандами здатні ефективно гальмувати радикально-ланцюгове окислення органічних речовин молекулярним киснем і можуть бути пропонувані в якості антиоксидантів. [3]

При порівнянні впливу металокомплексів Cu<sup>2+</sup>, а-токоферолу та іонола на перекисне окислення ліпідів плазми крові і модельних систем фосfolіпідів (сфінгомієліну та лецитину) авторами показано, що досліджені металокомплекси Cu<sup>2+</sup> в низьких концентраціях гальмують перекисне окислення ліпідів і проявляють антиокислювальну активність. Досліджені антиоксиданти за силою гальмування перекисного окислення ліпідів можуть бути розташовані в наступному порядку: а-токоферол > Cu<sup>2+</sup> > іонол.

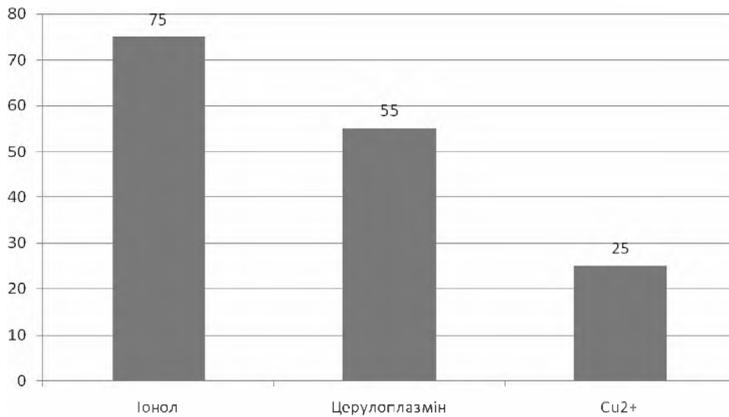
Антиокислювальна активність досліджуваного комплексного препарату міді була підтверджена авторами, які досліджували комплексні сполуки міді з халатними лігандами хемілюмінесцентним методом [5].

**Результати і обговорення.** Як свідчать отримані результати, антиокислювальна активність (утворення малонового діальдегіду з ліпосом яєчного фосфатидилхоліну) при внесенні в модельну систему досліджуваного препарату міді – Cu<sup>2+</sup> – ПАПС достовірно знижується. Інгібуючий ефект складає 27% (відносно контрольного досліду з



По осі ординат – % інгібування МДА.

Рис. 1. Антиокислювальна активність поверхневого комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді(II) Cu<sup>2+</sup>-ПАПС (1·10<sup>-3</sup> М) в порівнянні з антиоксидантами – іонолом та церулоплазміном (ЦП) (1·10<sup>-3</sup> М).



По осі ординат – % інгібування НТХ.

Рис. 2. Антирадикальна активність поверхневого комплексу полі(3-амінопропіл)силоксану з іонами міді(II) (Cu<sup>2+</sup>-ПАПС) (1\*10<sup>-3</sup> M) в порівнянні з антиоксидантами – іонолом та церулоплазміном (ЦП) (1\*10<sup>-3</sup> M).

ліпосом (рис. 1). Механізм антиокислювальної активності препарату може бути пов'язаний із інгібуванням утворення органічних радикалів, переводом перекисі в стабільні продукти окислення: спирти, альдегіди, кетони, або зміною структурної організації субстрату, що гальмує окислення. При порівнянні дії препарату з еталонними антиоксидантами – іонолом і ЦП виявлено, що їх антиокислювальна активність більш виражена. Так, іонол інгібував утворення МДА на 80%, мідь-вмісний фермент ЦП на 60%.

При дослідженні запальних процесів (ревматоїдний артрит) встановлено, що вони супроводжуються збільшенням концентрації іонів Cu<sup>2+</sup> в синовіальній рідині хворих [4]. Раніше було встановлено, що підвищення вмісту міді в крові супроводжується збільшенням концентрації церулоплазміну, тобто практично вся “надлишкова” мідь знаходиться у складі мідь-вмісного ферменту. Церулоплазмін має виражену оксидазну активність і його розглядають як оксидазу аскорбінової кислоти ссавців. Виражену оксидазу на активність комплексів міді автори розглядають вивчені комплекси як функціонуючі моделі церулоплазміну, що імітують його дію в реакції окислення аскорбінової кислоти *in vivo*.

Дослідження взаємодії проти запальних препаратів із комплексом міді дозволяє припустити, що в механізмі терапевтичної дії вивчених препаратів певне значення може мати конкурентна взаємодія їх з ферментом за метал. При цьому утворюються потрібні комплекси церулоплазмін – мідь (II) – ліганд та низькомолекулярні комплекси мідь (II) – ліганд, що потім можуть брати участь в оксидазних реакціях, в результаті чого руйнується надлишок медіатора запалення в організмі та окислюється аскорбінова кислота.

При дослідженні антирадикальної активності препарату Cu<sup>2+</sup> – ПАПС виявлена властивість його до антирадикальної дії. Препарат інгібував відновлення НТХ у модельній системі на 25% (в порівнянні з контрольним дослідом). Антирадикальна активність іонолу і ЦП складала 75% і 55% відповідно. Антирадикальна активність Cu<sup>2+</sup> – ПАПС може бути пов'язана з поєднанням O<sub>2</sub><sup>-</sup> в реакціях дисмутації або з інгібуванням утворення органічних радикалів кисню – O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH.

Мідь-вмісний фермент супероксиддисмутаза використовується з лікувальною метою. Так, препарат еритро-

цитарна супероксиддисмутаза (Ерісод) використовується для лікування обпечених у стані опікового шоку [6].

У дослідженнях авторів показано, що йони Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> в концентрації 2 мМ ефективно гальмують продукцію супероксиданіона O<sub>2</sub><sup>-</sup> при каталізованому рибофлавіном фотоокисленні ЕДТА, нікотину чи метіоніну. Cu<sup>2+</sup> і Mn<sup>2+</sup> практично повністю пригнічують окислення всіх трьох субстратів. Вважають, що гальмівний ефект іонів металів на продукцію O<sub>2</sub><sup>-</sup> обумовлений утворенням халатів з аміногрупами окислюваних амінів, що знижує їх електронегативність та здатність віддавати електрон для утворення O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Отримані дані свідчать, що йони металів, що в слідових концентраціях каталізують автоокислення амінів, у високих концентраціях можуть гальмувати цей процес. Неконтрольована присутність йонів металів може суттєво впливати на результати визначення активності супероксиддисмутази [5].

**Висновки.** Одержані дані свідчать про помірну антиокислювальну та антирадикальну активність комплексу Cu<sup>2+</sup> – ПАПС. Так, комплекс Cu<sup>2+</sup> – ПАПС блокував окислення ліпосом на 27% порівняно з іонолом (до 80%) та церулоплазміном (до 60%). Антирадикальна активність сполуки складала 25% порівняно з іонолом (до 75%) та церулоплазміном (до 55%).

Одержані дані підтверджують доцільність подальшого доклінічного скрінингу комплексу Cu<sup>2+</sup> – ПАПС з антиоксидантними та антирадикальними властивостями.

**Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може стрийматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Губский Ю.Н., Кузьменко А.И., Волошенко Т.Г. Комплекс Cu<sup>2+</sup>, как ингибитор свободного окисления металлов // Укр. біохім. журн. – 1993. – Т. 65, №1. – С. 83-88.
2. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биол. – 1993. – Т. 113. – С. 442-455.
3. Лысенко Д.Л., Кузьменко А.И. Металлокомплексный катализ обрыва цепей окисления сульфоксидов // VII Нефтехим. Симпоз. (Киев, октябрь 1990г.). – Тез. докл. – М.: Наука, 1990. – С. 269.
4. Григорьева А.С., Крисс Е.Е., Лазур С.П., Михаловский С.В., Портнягина В.А., Мохорт Н.А., Карп В.К., Баркова И.С., Кочаровский Б.А., Криворучко Р.А., Миндюк М.В. Каталитическая активность комплексов меди (II) с карбоксифенил-аминотиримидинами (противовоспалительными препаратами) в модельных реакциях оксидазного и каталазного типа. – Сборник Института физической химии им. Л.В. Писаржевского АН УССР, Киев, 1977. – С. 7-14.
5. Terada L.S., Leff J.A., Guidot D.N. Metals inhibit riboflavin-catalyzed generation of superoxide anion in vitro. // Inflammation. – 1990. – V. 14, № 2. – P. 217-221.
6. Чурилова И.В., Зинюев Е.В., Парамонов Б.А. Препарат эритроцитарный СОД “Эрисод”: влияние на уровень обожженных в состоянии ожогового шока. // Биол. Экспер. биологии и медицины. – 2002. – Т.134, №11. – С. 528-531.

**АНТИОКСИДІТЕЛЬНА АКТИВНІСТЬ  
ПОВЕРХНОСТНОГО КОМПЛЕКСА  
ПОЛІ(3-АМИНОПРОПІЛ)СИЛОКСАНА  
С ІОНАМИ МЕДІ (II)**

Сташкевич М.А., Гайова Л.В.,  
Стеченко О.В., Осінська Л.Ф.

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Стаття посвячена пошуку нових біологічних властивостей комплексу полі(3-амінопропіл)силоксана з іонами міді (II), для якого раніше була встановлена висока антимікробна активність по відношенню до штамів, які викликають язвенну хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Актуальність вибору саме мідьсодержащого комплексу, як об'єкта дослідження, обумовлена тим, що мідь грає важливу роль в різноманітних метаболічних процесах в організмі людини: біологічного окислення, синтезу макроергічних сполучень, утворення білків з'єднаної тканини, обміну заліза. Мідь (II) є кофактором ферментів, які виконують важливу роль в захисті організму від активних форм кисню – супероксиддисмутази, церулоплазміна, ксантиноксидази, аскорбатоксидази і др. Таким чином, сполучення міді захищають клітини живих організмів від окислювального стресу, активують вільнорадикальне окислення ліпідів і окислювальну модифікацію білків, особливо в біомембранах. В роботі досліджено антиокислювальну активність комплексу полі(3-амінопропіл)силоксана з іонами міді (II) ( $Cu^{2+}$ -ПАПС) в модельних системах з використанням ліпосом яєчного жовтка і антирадикальна активність цього комплексу по інгібуванню відновлення *l*-нітротетразолю хлористого аніон-радикалом, генерованим фотохімічною системою. Показано, що утворення малонового діальдегіду з ліпосом яєчного фосфатидилхоліну при введенні в модельну систему досліджуваного препарату міді -  $Cu^{2+}$ -ПАПС достовірно зменшується. Механізм антиокислювальної активності препарату може бути пов'язаний з інгібуванням утворення органічних радикалів, перетворенням перекиси в стабільні продукти окислення: спирти, альдегіди, кетони, або зміною структурної організації субстрату, що інгібує окислення. Отримані результати свідчать про помірну антиокислювальну і антирадикальну активність комплексу  $Cu^{2+}$ -ПАПС. Так, цей комплекс інгібував окислення фосфоліпідів в модельних системах і проявляв антирадикальну активність (до 80 % в порівнянні з іонолом і до 60 % в порівнянні з церулоплазмином).

**Ключові слова:** антиокислювальна активність, антирадикальна активність, комплекс полі(3-амінопропіл)силоксана з іонами міді (II).

**ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF SURFACE  
COMPLEX OF POLY-(3-AMINOPROPYL)-SYLOXAN  
WITH COPPER (II) IONS**

M.A. Stashkevych, L.V. Gayova,  
O.V. Stechenko, L.F. Osinska

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The present study is devoted to the search of the new biological properties of poly-(3-aminopropyl)-syloxan surface complex with copper (II) ions ( $Cu^{2+}$ -PAPS) which exhibits high antibacterial activity toward strains which cause gastric and duodenal ulcer. The relevance of the usage of copper containing complex is stipulated by the fact that copper plays the important role in the various metabolic processes in human body: in biological oxidation, synthesis of macroergic compounds, formation of connective tissue proteins, iron metabolism. Copper (II) is a cofactor of enzymes which are important for the protection of tissues from the active forms of oxygen – these are superoxide dismutase, ceruloplasmin, xantineoxidase, ascorbate oxidase etc. So copper containing compounds protect living cells from the oxidative stress, lipids and proteins oxidation, especially in biomembranes. The antioxidative activity of poly-(3-aminopropyl)-syloxan complex with copper (II) ions in the model systems with the usage of liposomes derived from the egg yolk and antiradical activity of this complex that was determined by the inhibition of *p*-nitrozolium chloride reduction by anion-radical generated in the photochemical system. The statistically significant decrease of the formation of malondialdehyde from the phosphatidylcholine of the egg yolk after the addition of the investigational preparation with copper was demonstrated. The mechanism of the antioxidative activity of this preparation is obviously associated with the inhibition of the organic radicals, transformation of peroxide to the stable products of oxidation: alcohols, aldehydes, ketones. The obtained results evidence the moderate antioxidative and antiradical activity of the complex  $Cu^{2+}$ -PAPS (up to 80% as compared to ionol and up to 60% as compared to ceruloplasmin). The obtained data confirm the reasonability of the further preclinical screening of the poly-(3-aminopropyl)-syloxan complex with copper (II) ions.

**Keywords:** copper, surface complex, antioxidative, antiradical.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.891.4: 616.12-009.7-047.37

# НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ ТРИВОЖНО-ФОБІЧНОГО РОЗЛАДУ НА ОСОБИСТІТЬ, ЯКА ПЕРЕНЕСЛА ПЕРВИННИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ НАПАД ТА ПСИХОКОРЕКЦІЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ТА УСКЛАДНЕННЯ СОМАТОФОРНИХ РОЗЛАДІВ



Культенко Вікторія Петрівна,  
kultenko.viktori@mail.ru

Культенко В.П.

Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** негативний вплив, психосоматичні порушення, тривожно-фобічні розлади, кардіологічний напад, психокорекція, соматоформні розлади.

**Вступ.** Даний огляд стосується рівня та впливу соціальних аспектів на частоту виникнення тривожно-фобічних розладів на особистість, яка пережила кардіологічний напад вперше. А також значний вплив урбанізованого суспільства та вплив негативних емоційних переживань (страх, депресія, тривога). Були запропоновані та розглянуті способи психокорекції та психоадаптації пацієнтів із наявними незначними симптомами порушення роботи серцево-судинної системи, та з вираженими соматоформними розладами, кардіосоматозами. У дослідженні брали участь 50 осіб терапевтичного та кардіологічного відділень м. Київ (20 чоловіків та 30 жінки) віком від 40 до 86 років, дослідження тривало протягом 2013 року. Були використані анкети самопостереження якості життя особистостей, рівня самооцінки та депресії (В.В. Зунге) та методика дослідження самооцінки та рівня тривожності (Ч.Д. Спілбергера-Ю.Л.Ханіна) та кольоровий тест Люшера.

**Актуальність дослідження.** За даними Державного комітету статистики та Центру медичної статистики МОЗ України в 2006 році, частота виявлення психосоматичних розладів досить висока і коливається в межах 30-57%. У розвинених країнах цій проблемі приділяється значна увага, а в Україні залишилося колишнє "пострадянське" ставлення до питань психічної та психотерапевтичної допомоги, особливо це стосується хворих соматичної пато-

логії. Але з розвитком сімейної медицини лікарю загальної терапевтичної практики досить часто доводиться стикатися з проявами несприятливої психічної патології у хворих із захворюваннями загальнотерапевтичного профілю (близько 1220 випадків на 100 тис населення України) [3].

За даними Обласної клінічної психоневрологічної лікарні Медико-психологічного центру (м. Донецьк) в період з 2002-2010 років відсоток хворих, які зверталися за допомогою у хірургічні та терапевтичні відділення, становив від 20% до 50% від загальної кількості звернень. Високі показники поширення свідчать про високий патоморфоз психічних та соматичних патологій, які супроводжуються значним ростом психосоматичної симптоматики в структурі захворювання та призводить до переміщення психічних захворювань із сфери психіатричної допомоги в загально соматичну структуру [5]. За 2014 рік було накопичено переконливі емпіричні докази важливої ролі впливу гострого та хронічного стресу на формування ризику розвитку і провокації загострень функціональних кардіологічних захворювань, а також виражене погіршення медичного прогнозу при новоутворених патологіях серцево-судинної системи. Всебічно вивчаються механізми впливу та дії стресу на серцево-судинну систему, які визначаються як нейроендокринними зрушеннями, так і поведінковими змінами на тлі нервово-психічної напруги [6].

**Мета дослідження:** в тому, щоб дослідити негативний вплив тривожно-фобічного розладу на особистість, яка перенесла первинний кардіологічний напад та створення психологічних конструктів зниженої самооцінки серед пацієнтів та запобігання розвитку ускладнення соматоформних розладів. Дані дослідження були зібрані шляхом самозвіту анкет психосоціальних факторів та методики самооцінки та депресії В.В.Зунге та методики дослідження самооцінки і рівня тривожності Ч.Д.Спілбергера – Ю.Л.Ханіна, колорового тесту Люшера. Необхідність оцінити вплив копінг-компетентності на виникнення повторного ризику рецидиву, та особистісну реакцію на захворювання і медичний прогноз у хворих з кардіологічними нападами, які виникли вперше. Дослідження тривало протягом року, в якому брали участь близько 50 осіб терапевтичних та кардіологічних відділень, лікувальних закладів м. Київ, в яких прослідковувалися взаємозв'язок між зміною психологічного та когнітивного функціонування, порушення настрою, соматизація, катострофізм або зміни вісцеральної інтероцепції негативними емоціями і стресом. Для вирішення внутрішніх конфліктів, які спричиняють виникнення вищезгаданих порушень, була розроблена та запропонована програма психологічної корекції та реабілітації, результативність якої була відмічена під час перебування в лікувальному закладі, та після виписки. Спостерігалася значна позитивна динаміка, про яку пацієнти звітували в телефонному режимі.

Неупереджена статистика стверджує, що не менш ніж у половини хворих, які мають різноманітні неприємні відчуття в лівій половині грудної клітини, виникає при цьому страх за своє серце або перебільшений, або зовсім необґрунтований. При ретельному об'єктивному дослідженні з'ясовується, що до цієї групи належать особи як із суто невротичним походженням функціональних розладів, так і люди з дуже незначними органічними змінами, при яких саме психогенні напорування грають основну роль у клінічній картині захворювання [8].

Зазвичай, на формування серцево-судинної дисфункції та кардіофобії впливають негативні емоційні переживання, в результаті яких відбуваються невротичні зриви, а також наслідки складних життєвих ситуацій і труднощів адаптації до них. Приводом для такого невротичного зриву найчастіше самі пацієнти відмічали конфліктні ситуації в сім'ї або на роботі, втрату близької людини, втрату органу (молочна залоза, рука, нога), різні сексуальні проблеми, виробничі, суспільні або правові обставини, важко розв'язні або практично нерозв'язні тривожні ситуації, які активно впливають на психіку пацієнта [7].

Також на походження гострих нападів кардіалгій психогенного генезу, кардіалгій без ознак органічного ураження серця і патологічних змін ЕКГ, велике значення належить неконтрольованим, надмірним фізичним навантаженням, різним інтоксикаціям, перенесеним оперативним втручанням (психологічний страх смерті), соматичним або інфекційним захворюванням і, особливо, тривалим психотравмуючим переживанням, спричинених хворобою. У керівних принципах психологічної профілактики серцево-судинних захворювань, психосоматич-

ного генезу є наполеглива рекомендація, щоб адаптувати інтенсивність втручання в особистісний та психоемоційний фон пацієнта. Концепція вегетативного неврозу, запропонована свого часу F. Alexander і Т.М. French, що зв'язує маніфестацію психосоматичних розладів з актуалізацією "несвідомих" конфліктів, які сформувалися в результаті ретенції пригнічених емоційних реакцій, концепції ре- і десоматизації (М. Schur). До психоцентричних належить і концепція психосоціального стресу, вплив якої також інтерпретується в якості основної причини виникнення психосоматичних захворювань [1].

Разом з тим у ряді клінічних досліджень (І. О. Мелентьєва, 1994; Н. М. Михайлова, 1998; М. П. Гарганєва, 2002; Б. В. Михайлов, І. М. Сарвір і співавт., 2002; G. De Backer, J.J.P. Kastelein, U. Landmesser 2012, Pacing Clin Electrophysiol. 2013, W. Loyallo, W. Gerin, 2003, Kate M. Scott 2014, Eur Heart J. 2015) висувується альтернативна наведеної вище точки зору – як первинної в генезі психосоматичних розладів розглядається соматична патологія [9].

**Мета дослідження:** вплив тривожно-фобічного розладу на особистість з кардіологічним порушенням, яке виникло вперше та рівень негативних емоційних переживань, депресія тривоги на особистість, яка в процесі тривалої дії спричинює кардіоневроз, психосоматози, ускладненні соматоформні розлади. Вплив тривожно-фобічного синдрому на кардіологічні порушення серця є підтвердженим і з'являються дані щодо впливу тривоги, страху та негативних емоційних переживань на виникнення різноманітних соматичних порушень.

За останні два десятиліття чимало перспективних досліджень показали, що депресія діагностується серед здорового на перший погляд населення, що пов'язано з підвищеним ризиком виникнення психосоматичних порушень, психосоматозів та кардіоневрозів. Депресія також має прямий зв'язок із ранньою смертністю пацієнтів з існуючими хворобами серця [12].

У своєму розвитку психосоматична медицина пройшла ряд етапів, на кожному з яких домінувала та чи інша теоретична концепція. Відповідно до них розглядалася роль порушень сімейних взаємин і будувалася модель сімейної психотерапії [11].

Одним з головних факторів, що впливають на формування серцево-судинної системи є наявність емоційно-стресового стану. Стрес може бути фізіологічним (порушення харчування, перевтома, наявність хронічного вогнища інфекції) або психологічним (інформаційним, соціальним або емоційним). У виникненні емоційного стресу головне значення мають негативні емоційні стани, що виникають в результаті психічного перенапруження. Інакше кажучи, стан організму, що виникає в результаті психологічної оцінки ситуації як неприйнятної, негативною, яку відкидає при неможливості уникнути її, може бути кваліфіковано як емоційно-стресовий фон [2].

У більшості досліджень, присвячених психосоматичним аспектам формування серцево-судинних порушень, йдеться про те, що в основі психосоматичних розладів лежить внутрішньо-особистісний конфлікт. Однією з основних особливостей цих хворих було те, що їх відчай не

мав адекватного виходу, вони переживали його “в собі”. Вони були нездатні позбутися свого болю, гніву або ворожості стосовно оточуючих їх людей. Також такі особистості постійно витісняють дані травмуючі ситуації, намагаються носити “маску”. Оточуючі зазвичай вважають таких хворих надзвичайно гарними людьми. Про них кажуть: “Ох, це така мила, приємна людина” або “Вона просто свята!”. Ця “м’якість”, “хорошість”, насправді вказує на їх нездатність повірити в себе, збільшується втрата ними будь-якої надії на покращення самопочуття в майбутньому [13].

Патогенез кардіоневрозу та психосоматичного захворювання може починатися та тривати багато років, перш ніж проявиться у вигляді “жорстких кінцевих точок та реакцій”, що буде використовуватися в перспективних дослідженнях. Хоча є способи, в яких депресія і тривога може вплинути на фізичне захворювання через досить короткі терміни, види біологічних і поведінкових механізмів, які були найбільш залучені в дослідженнях наразі, швидше за все, гратимуть важливу роль протягом десятиліть. Якщо ці психічні та фізичні порушення мають причинно-наслідковий зв’язок, а також зменшують вплив психічних розладів на подальший ризик захворювання, вони потребують набагато більшої уваги клініцистів і медичних психологів, стосовно покращення фізичного здоров’я [10].

#### **Методи та результати дослідження їх обґрунтування.**

За результатами даного огляду та дослідження негативного впливу тривожно-фобічного розладу на особистість, яка перенесла первинний кардіологічний напад та взаємозв’язок з негативними емоційними переживаннями були створені способи психокорекції для запобігання розвитку та ускладнення соматофорних розладів. Було використано методіку рівня самооцінки та депресії В.В.Зунге, методіку самооцінки та рівня тривожності Ч.Д.Спілбергера – Ю.Л.Ханіна та анкету особистісного спостереження власної самооцінки, а також кольоровий тест Люшера, для діагностики емоційно-вольового фону особистості.

Дане дослідження було проведено з метою діагностики психосоціальних конструкцій самооцінки і почуття когерентності серед пацієнтів з діагнозом психосоматичне порушення, кардіоневроз без органічних змін на ЕКГ та без значних коронарних змін. Показники особистісної тривожності вище середніх значень, показники рівня реактивної тривожності значно перевищують середньостатистичний рівень. На підставі існуючих скард, можемо припустити про наявність у пацієнтів певних рис особистості та значно занижену самооцінку й особистісну мотивацію. Зниження самооцінки, ігнорування власних потреб впливають на створення та використання особистістю негативних захисних механізмів. Результати дослідження були отримані при первинному зверненні до медичного психолога та показали значно високий рівень негативної самооцінки (30 жінок і 20 чоловіків), більш низькі бали для позитивної самооцінки (10 жінок і 8 чоловіків), і значно високий рівень особистісної тривоги та депресії (20 жінок і 12 чоловіків), рівень тривоги та депресії чоловіками перебільшувався, надмірно усвідомлювався. Під час патопсихологічної діаг-

ностики відмічено що більшість поведінкових реакцій стосовно власного самопочуття чоловіками надмірно сприймалися в 40% більше ніж жінками. Після закінчення перебування в лікувальному закладі та після запропонованого чіткого алгоритму психо-корекційної терапії поведінкових та особистісних реакцій, методів рефлексії та релаксації з чітким дотриманням режиму дня, фізичного навантаження в комплексі з мінімальними дозами медикаментозної терапії були зафіксовані хороші тривалі результати здоров’я, підвищений рівень самооцінки, віра в позитивне майбутнє та зменшення тривожно-фобічного синдрому. При зіставленні отриманих результатів обстеження до психо-корекційної реабілітації та після проведених реабілітаційних заходів, були відмічені значні покращення та позитивні зміни за шкалами “реактивної тривожності”, що є результатом значного зниження рівня ситуативної тривоги, що запобігає в подальшому зменшенню зазначених симптомів та покращення психо-емоційного стану.

При застосуванні когнітивно-поведінкової терапії та участі пацієнтів в даних групах медико-психологічної реабілітації позитивно впливає на вирішення завдань психо-корекційної програми: надання психологічної підтримки та допомоги при первинному кардіосоматичному розладі, емоційне відреагування та усвідомлення психотравмуючого досвіду, створює позитивну копінг-стратегію, направлену на вирішення ситуації, подолання існуючих психотравмуючих ситуацій та внутрішньо особистісних конфліктів, підвищення рівня самосприйняття та мотивації в майбутньому, покращення якості життя, підвищення власної самооцінки на підставі позитивного особистісного досвіду; створення позитивного налаштування та зниження рівня особистісної тривоги, психо-емоційної напруженості, емоційної лабільності, невпевненості у власних силах.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення та використання в подальших психо-корекційних заходах не лише медикаментозної терапії у групах пацієнтів з кардіологічними порушеннями, які виникли вперше, а навіть у хронічних психосоматичних хворих. За допомогою створення методів когнітивно-поведінкової терапії та створення адекватного для застосування корекційного алгоритму. А також необхідність застосування інших методів психотерапії та психокорекції; створення позитивної динаміки розвитку особистісних якостей хворих, які мали негативний досвід виникнення невідкладного кардіологічного стану з ознаками тривожно-фобічного синдрому. Створення більш повного усвідомлення себе і зовнішнього світу, набуття здатності свідомо обирати модель поведінки, що допомагає позбутися тривожно-фобічних, невротичних та інших хворобливих симптомів.

Для вирішення внутрішньо особистісного конфлікту у пацієнтів з кардіологічними порушеннями, нами були розроблені та запропоновано дотримуватися простих рекомендацій, задля запобігання ускладнень та рецидивів виникнення хвороби в майбутньому:

1. Оволодіння навичками розслаблення, релаксації та візуалізації здоров’я. Цей процес призводить до формування позитивних очікувань.

2. Формування позитивних когнітивних образів. Створення образів-процесів боротьби з хворобою. Підвищення рівня самооцінки у власній спроможності впоратися, самостійно.

3. Подолання прихованих негативних образів, прихованої образи, яка чинить постійний стресовий вплив. Методи роботи з образами.

4. Постановка цілей. Формування позитивного майбутнього.

5. Звітування про своє самопочуття в телефонному режимі після виписування з лікувального закладу, дотримання визначених цілей та завдань.

З вищенаведених даних можна розробити власну (особисту) систему "лікування". Одним з важливих складових лікування має бути творчість і гарний настрій. Під впливом позитивних психічних процесів в організмі відбуваються біохімічні зміни. Дані лабораторних і клінічних досліджень підтверджують, що психіка людини здатна допомогти подолати хворобу. Творчість як прояв волі до життя є джерелом важливих імпульсів, що утворюються в мозку і стимулюють гіпофіз, а це в свою чергу, впливає на всю ендокринну систему. Гіпофіз виділяє гормони ендорфіни, деякі з них діють як наркотичні препарати – притупляють або знімають біль [4].

**Висновки.** В анамнезі діагностованої групи пацієнтів (віком від 40 до 86 років), які мали кардіологічні порушення з вперше перенесеними нападами невідкладних кардіологічних станів, реєструється високий рівень професійних та сімейних (особистісних) стресорів (тригерів). Не зважаючи на те, що більшість стресорів суб'єктивно оцінюються пацієнтами (як чоловіками, так і жінками), хоча саме вони є більш значимими і дестабілізуючими щодо подальшого психологічного та медичного прогнозу розвитку ускладнених психосоматозів.

Патопсихологічне обстеження хворих, виявило 30 пацієнтів з первинно перенесеними нападами невідкладних кардіологічних станів, у яких діагностуються переважно виражені тривожні розлади, у 10 пацієнтів було визначено поєднання тривожно-фобічних розладів та помірні депресивні розлади були діагностувалися у 10 хворих.

Усвідомлюючи, що депресія, тривожно-фобічний синдром, кардіоневроз відбувається в контексті більш широкої картини, соціальних відносин особистості, ментально-фізичних об'єднань концептуальних та практичних наслідків, що мають важливе значення особливо для психокорекційної роботи та подальшої профілактики,

психосоматичних порушень (по кардіальному типу). А вже на теперішній час психосоматичні порушення (по кардіологічному типу) найбільш поширені та спричинюють найбільшу клінічну та суспільну значущість для здоров'я особистості та населення в цілому.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина, – М., 2004. С
2. Андрищенко А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство при ситуациях утраты объекта экстраординарной значимости // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. № 4 с.
3. Долженко М.Н., д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев. Психокardiология: паническая атака или вегетативный криз?
4. Эрман П. Психология эмоций. Я знаю, что ты чувствуешь. 2-е изд. / Пер. с англ. – СПб.: Питер, 2010. – 334 с.
5. Ряполова Т.Л., Алексийчук А.И. // Психиатрия и медицинская психология. – 2012. – 2012. – №4. – с.81-89.
6. Шаробаро В.И., Женчевская Ю.В., Иванов Т.М. Роль психосоциальных факторов риска возникновения и прогрессирования ишемической болезни сердца // Клинич. медицина. – 2011. – Т. 89. – № 6. – С. 22-26.
7. Irvine J, Firestone J, Ong L, Cribbie R, Dorian P, Harris L, Ritvo P, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy tailored to psychological adaptation to an implantable cardioverter defibrillator. *Psychosom Med* 2011; 73.
8. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: A systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003; 138.
9. Kohn CS, Petrucci RJ, Baessler C, Soto DM, Movsowitz C. The effect of psychological intervention on patients' long-term adjustment to the ICD: A prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23.
10. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke* 2013; 45.
11. Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, et al. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: a comparative risk assessment. *BMC Med* 2013; 11.
12. Gielen S, Landmesser U. The year in cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2014;35.
13. De Backer G. Novel risk markers for cardiovascular prevention. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16.

**НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ  
ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА  
НА ЛИЧНОСТЬ, КОТОРАЯ ПЕРЕНЕСЛА  
ПЕРВИЧНЫЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИСТУП  
И ПСИХОКОРРЕКЦИЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ  
РАЗВИТИЯ И УСЛОЖНЕНИЯ  
СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ**

*Культенко В.П.*

*Институт психологии имени Костюка НАПН  
Украины, г. Киев, Украина*

**Резюме.** В данной статье рассмотрено негативное влияние тревожно-фобического расстройства на личность, которая перенесла первичный кардиологический приступ, на которую значительное воздействие оказывают негативные эмоциональные переживания (страх, депрессия, тревога). И создание алгоритма психокоррекции для предотвращения развития и осложнения соматоформных расстройств.

Создание способов психокоррекции и адаптации пациентов с имеющимися незначительными воздействиями нарушения работы сердечно-сосудистой системы, и с выраженными соматоформными расстройствами. По результатам наблюдения отмечено взаимосвязь между изменением психологического и когнитивного функционирования, нарушением настроения, соматизацией, катастрофизмом относительно будущего и изменения висцеральной interoцепции под влиянием негативных эмоций и стресса.

Предоставление эффективной и своевременной когнитивно-поведенческой терапии (коррекции), методов рефлексии и релаксации с четким соблюдением режима дня, физической нагрузки в комплексе с минимальными дозами медикаментозной терапии приводит к заметному повышению уровня здоровья пациентов, повышению уровня самооценки, веры в положительное в будущее и уменьшение тревожно-фобического синдрома.

Когнитивно-поведенческая терапия и психологический анализ особенностей поведения пациентов в проблемных ситуациях позволяет спрогнозировать успешность адаптации к болезни в постгоспитальный период и оценить риск неблагоприятной динамики заболевания, предотвратить возникновение рецидивов болезни.

**Ключевые слова:** негативное влияние, психосоматические нарушения, тревожно-фобические расстройства, кардиологический приступ, психокоррекция, соматоформные расстройства.

**NEGATIVE INFLUENCE OF ANXIETY-PHOBIC  
DISORDERS ON THE PERSON WHO SUFFERED  
INITIAL CARDIAC ATTACK AND PSYCHO  
CORRECTION TO PREVENT THE DEVELOPMENT  
AND COMPLICATION OF SOMATOFORM  
DISORDERS**

*V. Kulenko*

*Institute Psychology NAPS of Ukraine named  
after G.S. Kostiuk, Kiev, Ukraine*

**Summary.** This article describes negative influence of anxiety-phobic disorders on the person who suffered initial cardiac attack, for which significant influence is made by negative emotional distress (anxiety, depression, anxiety). And creation of psycho-correction algorithm to prevent the development and complication of somatoform disorders.

Creating methods of psychological correction and adapting the patients with existing minor malfunction of the cardiovascular system, and with severe somatoform disorders.

In the result of the study it is noted the relationship between the change in the psychological and cognitive functioning, mood disorders, somatization, catastrophizing regarding further changes in visceral interoception under the influence of negative emotions and stress.

Providing effective and timely cognitive-behavioral therapy (correction), methods of reflection and relaxation with clear adherence of the day, exercises in combination with the minimum doses of medicine therapy leads to a substantial increase of the health level of patients, higher level of self-conception and belief in a positive future and a reduction of anxiety-phobic symptom.

Cognitive behavior therapy and psychological analysis of patients' behavior features in difficult situations allows to prognosis successful adaptation to the disease in post-hospital period and rate the risk of unfavorable dynamics of the disease, prevent recurrence of the disease.

**Keywords:** negative effect, psychosomatic disorders, anxiety and phobic disorders, cardiology attack, correction, somatoform disorders.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

UDC 616.62-003.7-055.2-06-085:159.923-615.851

**ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРАКТЕРУ  
В ЖІНОК ІЗ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ  
ТА ЇХ ПСИХОКОРЕКЦІЙНИЙ СУПРОВІД**

*Мойсік Галина Миколаївна,*  
green\_sunny@ukr.net

*Мойсік Г.М., Трачук Л.Є., Голоцван О.А.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна, м. Київ*

**Ключові слова:** *алекситимія, аутогенне тренування, психотерапія, соматичний пацієнт.*

**Мета роботи** полягає у виявленні закономірних рис характеру у хворих жінок із сечокам'яною хворобою (СКХ) та розробка відповідного психокорекційного супроводу цих хворих.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на базі 2-го урологічного відділення ДУ "Інститут урології" НАМНУ в період із 20 січня 2013 року по 20 травня 2013 року. Загалом було обстежено 18 пацієнок віком від 32 до 65 років із сечокам'яною хворобою. Тривалість захворювання у цих хворих від 5 років і більше. Використовували такі методи дослідження: бесіда, тестова методика ММРІ міні-мульти, Торонтська алекситимічна шкала, восьмикольоровий тест Люшера, проведення аутогенного тренування.

**Результати та обговорення.** Показники результатів тесту ММРІ вищі у досліджуваній групі у порівнянні із контрольною групою. У контрольній групі було виражено підняття показників іпохондрії, істероїдності, психастенії, шизоїдності відносно інших шкал. Алекситимія спостерігалася у 28% опитуваних із досліджуваної групи, зону ризику складають 28% хворих, тоді як у контрольній групі ці показники 16% – алекситимія, 8% – зона ризику.

**Висновки.** Результати демонструють вплив соматичного захворювання на конкретні зміни у характері: збільшення показників істероїдності, психастенії, шизоїдності, схильність до алекситимії. Проведення восьмикольорового тесту Люшера до і після аутогенного тренування із хворими показало зниження рівня тривожності та по-

кращення загального стану хворих після аутогенного тренування. Тому ми пропонуємо для комплексного лікування хворих жінок із сечокам'яною хворобою: проводити із пацієнтами методи психотерапії, які спрямовані на зниження рівня алекситимії, істероїдності, психастенії, шизоїдності. Доцільною буде проведення тілесно-орієнтованої терапії, аутогенного тренування, арт-терапії.

Пріоритетним напрямком розвитку сучасної медицини стосовно покращення одужання пацієнтів є тенденція до холізму – цілісного підходу в лікуванні, тобто використання разом із медикаментозною терапією методів психотерапії та психокорекції. Одними із завдань клінічного психолога є вивчення характеру хворих конкретної нозології і на основі цього розробити відповідну схему психотерапії для даних пацієнтів. Адже лікування ефективніше, якщо в ході терапії враховано характерологічні риси пацієнтів [5].

Сечокам'яна хвороба (СКХ) згідно з медичною статистикою займає друге місце за частотою серед усіх урологічних захворювань, і третє місце серед урологічних захворювань, що призводять до смерті. Важливість проблеми сечокам'яної хвороби є значною. Показник щорічної захворюваності на нефролітазу у світі становить від 0,5 до 5,3% і поступово зростає [8].

Захворюваність сильно варіює в різних країнах світу, складаючи в середньому: 1-5% в Азії, 5-9% в Європі, 13% у Північній Америці і до 20% в Саудівській Аравії. У розвинених країнах світу з 10 млн. осіб 400 тис. страждають

на сечокам'яну хворобу. Уролітіаз є мультифакторним захворюванням, в основі якого лежить взаємодія генотипу і зовнішнього середовища.

Поширеність сечокам'яної хвороби прогресивно збільшується, що відображається в збільшенні числа пацієнтів, що страждають на СКХ. Зростання захворюваності на СКХ пов'язано з підвищенням впливу ряду несприятливих факторів навколишнього середовища на організм людини. Збільшенню частоти СКХ сприяють і особливості сучасного життя – гіподинамія, яка веде до порушення фосфорно-кальцієвого обміну, характер харчування – одноманітність їжі, з великим вмістом білка. Розвиток СКХ пов'язують з різними кліматичними, географічними, житловими умовами, професією, спадковими факторами. Всі вище перераховані умови дозволяють назвати це захворювання хворобою цивілізації. У більшості пацієнтів СКХ виявляється в найбільш працездатному віці 30-50 років [4].

**Метою** дослідження є виявлення закономірних рис характеру у хворих жінок із СКХ та розробка відповідного психотерапевтичного супроводу цих хворих.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на базі 2-го урологічного відділення ДУ “Інститут урології” НАМН України в період із 20 січня 2013 року по 20 травня 2013 року. Загалом обстежено 18 пацієнок віком від 32 до 65 років із сечокам'яною хворобою із тривалістю захворювання понад 5 років.

*Критерії включення в дослідження:*

- жіноча стать
- вік 30-65 років
- хронічний перебіг захворювання.

*Критерії включення в контрольну групу:*

- жіноча стать
- вік 30-65 років
- відсутність захворювання нирок

Застосовували наступні методи дослідження:

– *Клініко-діагностична бесіда* із заповненням карти клінічного та психодіагностичного обстеження пацієнта із вказанням рівня освіти, сімейного стану, працевлаштування, тривалості перебігу захворювання, наявності супутніх захворювань;

– *Тестова методика ММРІ міні-мульт*, яка являє собою скорочений варіант ММРІ, містить 71 питання, 11 шкал, з них 3 – оціночні. Перші 3 оціночні шкали вимірюють ширість випробовуваного, ступінь достовірності результатів тестування і величину корекції, що вноситься надмірною обережністю. Решта 8 шкал є базисними й оцінюють властивості особистості. Перша шкала (Hs) вимірює властивість особистості випробовуваного з астенно-невротичним типом. Друга шкала (D) говорить про схильність випробовуваного до соціопатичного, депресивного варіанту розвитку особистості. Третя шкала (Hu) вказує на істероїдність характеру, виявляє людей зі схильністю до неврологічних захисних реакцій конверсійного типу. Четверта шкала (Pd) визначає ознаки психопатії характеру: соціальна дезадаптація, конфліктність характеру, збудливість. П'ята шкала в цьому варіанті опитувальника не використовується, після четвертої шкали йде шоста. Шоста шкала (Pa) характеризує образ-

ливість досліджуваного, його схильність до афективних реакцій. Шоста шкала (Pt) призначена для діагностики тривожно-недовірливого типу особистості, схильного до сумнівів. Восьма шкала (Se) визначає ступінь емоційної відчуженості, складність встановлення соціальних контактів. Дев'ята шкала (Ma) показує близькість до гіпертимному типу особистості, вимірює активність і збудливість [2].

– *Торонтська алекситимічна шкала.* Алекситимія (грец. а – заперечення, lexis – слово, thyme – почуття) – нездатність людини називати, диференціювати емоції, пережити нею самою або іншими людьми, тобто нездатність переводити їх у вербальний план. Алекситимія зустрічається у значній частині (до 85%) людей, які страждають аутичними розладами. Алекситимія – один із важливих факторів розвитку психосоматичних захворювань [2].

Тест було адаптовано в інституті ім. В. М. Бехтерева. У даній версії є 26 тверджень. Результат 62 бали і нижче вважається нормою, 63-73 бали – група ризику, 74 і вище – виражена алекситимія.

– *Восьмикольоровий тест Люшера.* Методика кольорних виборів Люшера – психологічний тест, що відноситься до проєктивних методик, винайдений швейцарським психологом Максом Люшером. На думку Люшера, сприйняття кольору – об'єктивне і універсальне, але кольорні переваги є суб'єктивними, і ця відмінність дозволяє об'єктивно виміряти суб'єктивний стан опитуваного за допомогою кольорного тесту. Сама процедура тестування складається у упорядкуванні кольорів за ступенем їх суб'єктивної приємності. Інструкція передбачає прохання відволіктися від асоціацій, пов'язаних з модою, традиціями, загальноприйнятими смаками і намагатися обирати кольори, виходячи тільки зі свого особистого ставлення. Оскільки вибір кольору ґрунтується на несвідомих процесах, він вказує на те, яким є психічний стан людини насправді, а не на те, яким він себе уявляє або яким би він хотів бути, як це часто трапляється при використанні опитувальних методів [6].

Результати кольорної діагностики Люшера дозволяють провести індивідуальну оцінку і дати професійні рекомендації про те, як можна уникнути психологічного стресу і фізіологічних симптомів, до яких він призводить. Крім того тест Люшера надає додаткову інформацію для психотерапії, дозволяє провести швидкий і глибокий аналіз особистості на основі інформації, що отримують при простому ранжируванні кольорів.

– *Методика аутогенного тренування (АТ).* Аутогенне тренування – метод психологічного розвантаження і зняття нервового навантаження шляхом частого повторення спеціальних оптимістично-мобілізуєчих формул. Розроблений у 1932 році німецьким психіатром і психотерапевтом Йоганном Шульцем [1].

Походження назви пов'язано з ідеєю самостійного введення себе у гіпнотичний стан шляхом самонавіювання. Тому ми пропонуємо для комплексного лікування хворих жінок із сечокам'яною хворобою проводити із пацієнтами методи психотерапії, які спрямовані на зниження рівня алекситимії, тривожності, істероїдності, покращення загального психічного стану. [7]

Зустрічі з хворими відбувалися у палатах відділення. З кожної хворою під час опитування також відбувалася інформаційна бесіда стосовно психосоматичних та соматопсихічних чинників захворювань. Після роздачі бланків з тестами пацієнтки проходили тест Люшера, потім у палаті проводилася релаксаційна методика – аутогенне тренування, після завершення якої хворі ділилися відчуттями та повторно вирішували тест Люшера. Після проведення АТ пацієнтки зазвичай відзначали покращення свого стану: змогли розслабитися, відчували себе краще.

#### *Програма психотерапевтичної корекції жінок хворих на СЧХ.*

1. Тілесно-орієнтована терапія, спрямована на:

- покращення відчуття тілесних феноменів;
- вивільнення накопичених негативних емоцій;
- механізми регуляції та саморегуляції психоемоційного стану.

#### **Рекомендовано:**

- вправи на дихальну саморегуляцію;
- метод соматичної вегетотерапії по Райху;
- проведення аутогенного тренування за Шульцом.

2. Арт-терапія, яка дозволить усвідомити та коректувати внутрішні конфлікти, тривожність.

**Рекомендована методика** “Зображення Я-образ”.

3. Індивідуальна та групова психотерапія.

#### **Результати та обговорення.**

*Результати MMPI міні-мульту. Показники пацієнтів.*

Результати контрольної групи.

Графічне зображення дозволяє наочно порівняти результати тестів. Тобто пацієнткам із СЧХ хворобою характерні більш виражені наступні риси: демонстративність, втеча в хворобу, прагнення уваги; тривожність, недовірливість, нерішучість; підвищена чуттєвість із емоційним холодом.

#### *Методи статистичної обробки.*

Для оцінки вірогідності (статистичної значущості) різниці між порівнюваними групами використовували t-критерій Стьюдента.

Провішивши обчислювання, отримали результат  $T_{\text{Емп}} = 6,8$ , що вказує на значимість зв'язку між захворюванням та вираженими рисами характеру.

Із графічного зображення результатів дослідження алекситимії стає очевидним, що серед пацієнтів із СЧХ хворобою у порівнянні з контрольною групою вищий рівень алекситимії.

#### *Результати тесту Люшера.*

До проведення методики 80% хворих на перші позиції обирали кольори, які символізують тривогу, стрес, засмучення. Після проведення АТ кількість основних кольорів у перших позиціях збільшувалася, що вказує на зниження стану тривоги, компенсацію стресу. Тобто можемо зробити висновок про позитивний вплив даної релаксаційної методики для хворих.

#### **Висновки.**

1. Сечокам'яна хвороба згідно з медичною статистикою, посідає друге місце за частотою серед усіх урологічних захворювань, і третє місце серед урологічних захворювань, що призводять до смерті. Важливість проблеми сечокам'яної хвороби є значною. Показник щорічної захворюваності на нефролітаз у світі становить від 0,5 до 5,3% і поступово зростає.

2. За результатами, є очевидним вплив соматичного захворювання на конкретні зміни у характері: у пацієнок із тривалим перебігом сечокам'яної хвороби у порівнянні з контрольною групою виявляються більш виражені прояви істероїдності, психастенії, шизоїдності, схильності до алекситимії.

3. Проведення восьмикольорового тесту Люшера до і після аутогенного тренування із хворими показало зни-

Таблиця 1.

Результати MMPI міні-мульт пацієнтів

	Сума	L	F	K	1 Hs	2 D	3 Hy	4 Pd	6 Pa	7 Pt	8 Se	9 Ma
Хв1	69	0	2	6	7	5	10	6	2	13	10	8
Хв2	106	2	5	9	10	9	10	12	4	18	16	11
Хв3	70	1	2	6	7	8	9	5	2	16	12	2
Хв 4	75	0	4	2	9	9	10	5	5	12	11	8
Хв5	108	0	2	9	13	11	16	13	5	20	14	5
Хв6	105	1	5	7	11	11	13	8	6	18	15	10
Хв7	117	2	2	12	15	13	16	9	4	21	18	5
Хв8	71	1	4	3	7	10	7	5	4	12	11	7
Хв 9	113	3	3	10	14	11	16	12	4	19	16	5
Хв 10	67	0	4	3	7	4	8	9	3	12	9	9
Хв 11	73	1	5	4	6	8	8	7	4	11	12	7
Хв 12	100	4	1	11	13	9	16	9	2	18	15	3
Хв 13	112	0	8	5	12	13	16	14	7	19	16	7
Хв 14	95	2	2	6	12	14	16	11	4	15	11	2
Хв15	97	2	2	7	16	8	13	10	3	14	13	9
Хв 16	94	2	3	7	13	12	12	8	2	15	14	6
Хв 17	108	3	2	10	14	12	15	8	5	19	13	7
Хв18	71	0	1	3	7	5	14	10	6	11	9	3
Середнє	92	1.3	57	6	11	9	13	9		16	13	

Таблиця 2.

Результати ММРІ міні-мульти контрольної групи

		L	F	K	1 Hs	2 D	3 Hy	4 Pd	6 Pa	7 Pt	8 Se	9 Ma
Контр1	48	2	4	4	5	4	7	6	1	6	6	3
Контр2	82	1	3	9	6	5	8	14	1	14	13	8
Контр3	58	0	3	6	6	6	7	5	1	11	9	4
Контр4	70	3	5	2	5	7	6	6	5	12	13	6
Контр5	71	1	2	8	9	4	10	6	1	11	9	10
Контр6	81	0	3	7	12	6	13	9	3	12	12	4
Контр7	62	1	3	5	8	5	10	7	2	9	8	3
Контр8	58	0	2	4	5	4	7	8	3	10	9	4
Контр9	57	2	3	4	6	3	8	6	4	11	8	2
Контр10	74	1	2	8	5	5	8	15	3	12	10	5
Контр11	68	2	3	5	8	4	10	8	3	10	9	6
Контр12	67	1	3	9	6	7	6	6	1	11	12	4
Середнє	66				7		8			11	9	

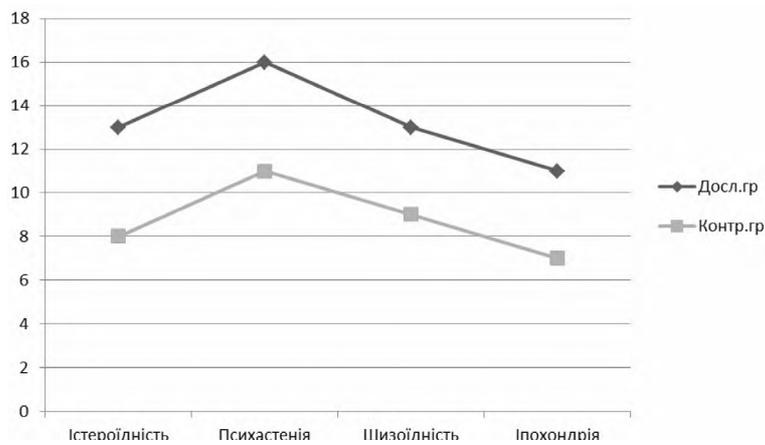


Рис. 1. Графічне зображення результатів

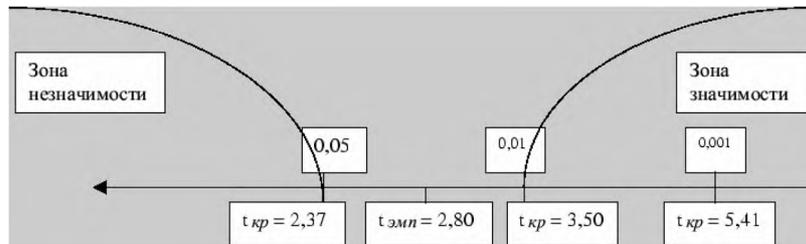


Рис. 2. Показники значимості і незначимості t-критерію Стьюдента

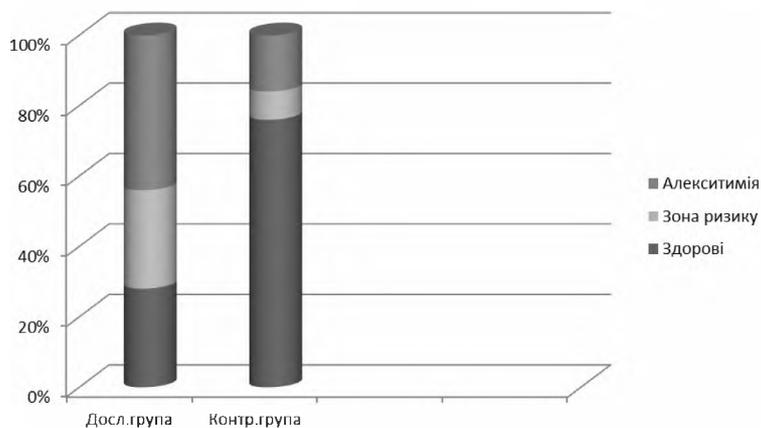


Рис.3. Графічне зображення результатів тесту на алекситимію.

ження рівня тривожності та покращення загального стану хворих після аутогенного тренування.

4. На основі результатів дослідження хворим рекомендовано арт-терапію, тілесно-орієнтована терапію, методи релаксації, групова та індивідуальна психотерапії з урахуванням характерологічних особливостей хворих.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## **ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ХАРАКТЕРА У ЖЕНЩИН С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ ПСИХОКОРРЕКЦИОННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ**

Мойсик Г.М., Трачук Л.Е., Голоцван О.А.

**Резюме.** В статье описано исследование характера, уровня алекситимии у больных женщин мочекаменной болезнью, влияние аутогенной тренировки на общее состояние этих больных. Также в статье описан соответствующий план психокоррекционного сопровождения больных женщин с мочекаменной болезнью, который составлен на основе полученных данных исследования.

Уровень алекситимии определялся с помощью Торонтского алекситимичного теста. Результаты проведенного теста установили, что среди пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению с контрольной группой более высокий уровень алекситимии.

Пациентам была проведена релаксационная методика за Шульцем. Влияние аутогенной тренировки на общее функциональное состояние психики, настроение определялось с помощью теста Люшера. Полученные результаты указывают на снижение уровня тревоги, компенсацию стресса, улучшение настроения у пациенток с мочекаменной болезнью после проведения аутогенной тренировки.

На основе результатов исследования с учетом выявленных в процессе исследования характерологических особенностей женщин с мочекаменной болезнью, этим пациентам рекомендуется психокоррекционное сопровождение в виде арт-терапии, телесно-ориентированной терапии, методов релаксации, групповой и индивидуальной психотерапии с целью снижения уровня алекситимии, уменьшения и компенсации проявлений истероидности, психастении, шизоидности.

Комплексный подход, который состоит из медикаментозного лечения, физиотерапевтических процедур и психокоррекционного сопровождения, будет способствовать выздоровлению больных.

**Ключевые слова:** алекситимия, аутогенная тренировка, психотерапия, соматический пациент.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. А.В.Петровский, М.Г. Ярошевский: *Психологический словарь*. – 2-е изд., испр. И доп. – М.: Политиздат. – 494 с.
2. Д.Я. Райгородский: *Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие*. – Самара: Издательский Дом "БАХРАХ-М", 2002. – 672 с.
3. Марк Сандомирский: *Психосоматика и телесная психотерапия. Практическое руководство*. – М.: Независимая фирма "Класс", 2007. – 592 с.
4. Н.А. Лопаткин, А.Л. Шахад *Урологические заболевания почек у женщин*. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
5. Н.Д. Лакосина, И.И.Сергеев, О.Ф. Панкратов: *Клиническая психология. Учебник для студентов медицинских вузов*. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.
6. *Руководство по использованию восьмицветового теста Люшера* / Сост. Дубровская. – М.: "Когито-Центр", 2008. – 63 с. Изд. 5-е, стереотипное.
7. *Autogenic Training: The Effective Holistic Way to Better Health* by Dr. Kai Kermani
8. <http://www.dissercat.com/content/metafilaktika-mochekamennoi-bolezni#ixzz3HNAveqQx>

## **CHARACTER FEATURES FOR WOMEN WITH UROLITHIASIS ILLNES AND THEIR PSYCHOCORRECTIC SUPPORT**

G. Moysik, L. Trachuk, O. Golotsvan

**Summary.** The article describes research on the nature, level of alexithymia in patients with urolithiasis in women, the influence of autogenous training on the general condition of these patients. Also, the article describes a plan psychic correction support female patients with urolithiasis on the basis of the study data.

Features character study were using the technique MMPI mini-mult. Based on the results, it is evident impact of physical illness to specific changes in nature: in patients with long course of urolithiasis compared to the control group are more pronounced manifestations isteroyidnosti, psychasthenia, schizoid.

The level of alexithymia was determined using Torontivskoho aleksytymichnoho test. Results of the test found that among patients with urolithiasis compared to the control group higher level of alexithymia.

Relaxation technique was performed by Schulz to patients. Effect of autogenous training on the overall functional state of mind, the mood was determined by a test Luscher. The results indicate a reduction in anxiety levels, compensation for stress, improve mood in patients with urolithiasis after autogenous training. Based on the survey results, taking into account identified in the study traits of women with urolithiasis, these patients recommended psycho support in the form of art therapy, body-oriented therapy, relaxation techniques, group and individual therapy to reduce the level of alexithymia, reducing and isteroyidnosti compensation manifestations, psychasthenia, schizoid. An integrated approach of medication, physical therapy and psychocorrection support will help, healing patients.

**Key words:** alexithymia, autogenous training, therapy, somatic patient.

## ОГЛЯД

УДК: 616.89-008.441.13-036.66-036.86

## АЛКОГОЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ: РЕМІСІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ЗАХОДИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)



Шапочка Євгенія Анатоліївна,  
eshapochka@mail.ru

Шапочка Є.А., Фітькало О.С.

Друге стаціонарне відділення ОКЗ ЛОР ЛОДКНД / Кафедра психіатрії та психотерапії ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Резюме:** проблема алкогольної залежності гостро стоїть і обговорюється серед представників медичних професій, очільників держави та широких верств населення вже достатньо тривалий час. У роботі розглянуто теоретичні напрацювання використання психологічних чинників ремісії в алкозалежних пацієнтів, проаналізовано наукові підходи для розробки ефективної програми реабілітації, яка б допомогла досягнути довготривалої і якісної ремісії серед хворих на алкогольну залежність.

**Ключові слова:** алкогольна залежність, алкоголізм, ремісія, тверезість, реабілітаційні заходи.

За даними Харківського НДІ психіатрії та наркології, щороку в Україні ставлять на облік з приводу алкоголізму 100 тисяч осіб. Однак, реальна цифра перевершує цей показник в десятки разів, що говорить про ознаку національної епідемії в країні. Відповідно до загальноприйнятих міжнародних норм, вимираючою вважається та нація, яка вживає понад 8 л чистого спирту на душу населення на рік. Сьогодні рівень споживання алкоголю в Україні є одним із найвищих у світі і становить близько 15 літрів абсолютного спирту на душу населення на рік. Сумним фактом є споживання більш міцних алкогольних напоїв в Україні порівняно з Молдовою, Угорщиною, Чехією. Однак МОЗ України не погоджується з такою статистикою та й оцінкою ВООЗ про віднесення України до країн із середньо-високим рівнем споживання алкоголю. Разом з тим, щороку в Україні гине від проблем, асоційованих із алкоголем та наркотиків, майже 380 тис. осіб. Найбільш страшним злом є те, що близько 40% українських підлітків віком 14–18 років регулярно вживають спиртні напої. В нашій країні за статистикою 25-30% випадків дитячої патології новонароджених, де дуже часто причиною є саме алкоголь, який вживає як мати, так і батько. Протягом останніх десятиліть фахівцями різних медичних закладів доводиться відслідковувати наслідки вживання вагітними жінками алкоголю. Все це не може не хвилювати кожного українця [1, 2, 5, 7, 19].

Основною метою спеціалістів – лікарів-наркологів – у боротьбі з алкогольною залежністю вже протягом тривалого часу є спроба досягти довготривалої ремісії, яка, на нашу думку, пов'язана із особистістю пацієнта. Знову ж таки, звертаючись до історичних моментів, розуміємо, що в поняття ремісії різні автори вкладають своє розуміння цього терміну. Так, радянська модель – це повна відмова від вживання алкоголю, яка так і не була реалізована. Західна школа розуміє під цим терміном покращення якості життя і зменшення шкоди як пацієнту, так і оточуючим. Обов'язковим моментом будь-якої ремісії є впровадження ефективної програми реабілітації, яка б допомогла досягнути довготривалої і якісної ремісії серед хворих на алкогольну залежність. За Т.А. Кіткіною (1993), стан ремісії трактується як свідома відмова від сп'яніння любого характеру, а початок ремісії слід рахувати з моменту припинення вживання наркотичних речовин, абстинентні розлади розглядати в структурі ремісії. Інші джерела розглядають початок ремісії після ліквідації проявів синдрому відміни [2]. Пак Т.В. (2010) зазначає, що ремісія – це особливий клінічний стан пацієнта, який має свою клінічну картину і динаміку симптомів. Ремісія ним розглядається як динамічний процес, який має зворотній розвиток із поступовим ослабленням механізмів хвороби [21].

Іншим поглядом на ремісію є так звана стратегія зниження шкоди або часткова ремісія [Зобін М. (2011)].

Найбільш відомими стратегіями зниження шкоди є: мотиваційно-активуюча терапія; тренінг поведінкового самоконтролю (behavioural self-control training); стримуюча умовно-рефлекторна терапія (moderation-oriented cue exposure); техніка керуваної самозміни (guided self-change); поведінкова терапія подружніх пар (behavioural couples therapy); медитативні техніки профілактика рецидиву, що базується на усвідомленні (mindfulness-based relapse prevention); віпассана-медитація для зменшення вживання алкоголю [9]. Вагомим складовою ефективною терапією і, відповідно, тривалості ремісії є рівень адаптаційних можливостей пацієнта. Когнітивні порушення органічного генезу є найпоширенішим наслідком тривалого зловживання алкоголем, вони унеможливають будь-який прогноз стосовно результативності терапії залежності, навіть із включенням психотерапевтичної реабілітації.

Назаров О.Ю. (2006) підтверджує, що формування довготривалої ремісії напряму пов'язано з рівнем адаптаційних здібностей хворого і здатністю вирішувати проблемні ситуації [14]. Міронова Н.В. (2013) проводить паралель між самоактуалізаційними і адаптаційними механізмами. Вона зазначає, що запорукою успіху терапевтичної програми є розуміння психологом особистісного сенсу захворювання в ієрархії цінностей хворого, прогнозування ефективності лікування, базованого на особистісних і соціально-психологічних характеристиках хворого з алкогольною залежністю [13]. На нашу думку, ні Назаренко О.Ю., ні Міронова Н.В. не враховують, що адаптаційні можливості та ієрархія цінностей напряму залежить від способу мислення пацієнта, яке при сформованій алкогольній залежності є зміненим і потребує психокорекції. Індивідуальні психологічні риси особистості як фактор довготривалої ремісії розглядають ряд авторів, які спираються на авторську теорію захворювання залежності Зав'ялова В.Ю. і його терапевтичного підходу, якому він дав назву діаналіз [6]. Серед них робота Дунаєва А.Г. (2006). Однак термінологія, теоретичні обґрунтування, використані автором, не несуть новизни і перегукуються з «мінусотською» теоретичною моделлю захворювання залежності.

Проведений аналіз використаної літератури показав, що підходи до розгляду психологічних чинників формування ремісії поділяється на дві категорії. Перша – формування ремісії як результат ефективної роботи реабілітаційної програми. Друга – як явище, яке залежить від психологічних особливостей хворого.

Спершу розглянемо загальновідомі терапевтичні програми реабілітації залежності. Однією з таких програм є програма Діани Піти, яка взяла за теоретичну основу стадії психосоціального розвитку Еріка Еріксона. Однак дана програма не має доказової бази ефективності. Інша, так звана «голландська модель», яка поєднує мотиваційне інтерв'ювання, і модель змін Прохазки і Ді Кліменте також експериментально не доведена.

Клод Штайнер (2004), один з класиків транзактного аналізу, розглядає явище зловживання алкоголем не стільки зі сторони захворювання, скільки з позиції «ігор». Він стверджує, що в DSM-4 зловживання алкоголем на-

звано розладами поведінки, і слово «захворювання», «хвороба» не вживаються, тому ставить під сумнів лікування залежності від алкоголю будь-якими медикаментами. Натомість висвітлює позицію «гри» і «ролей» як відправної точки в підході до терапії залежності поведінки [12].

Terence T. Gorski (1989) в своїй книзі описав 6 етапів особистісних змін, які відбуваються з кожним хворим на шляху до довготривалої ремісії. Однак він не розглядає психологічні особливості людини в якості чинників, які можуть допомогти, або, навпаки, завадити людині тверезо жити. Програма терапії, описана Terence T. Gorski, має справу з хворобливими механізмами мислення, які формуються у всіх без виключення алкозалежних хворих, не зважаючи на їх локус контролю й адаптаційні можливості. Хворобливий механізм мислення отримав назву «Система ілюзій і заперечень», де автор має на увазі поняття загальноприйнятих захисних механізмів психіки, таких як: просте заперечення, мінімізація, раціоналізація, інтелектуалізація, відвернення уваги, фантазування і т.д., адаптованих до проявів хвороби [4]. І тому фокус терапії скеровано на хворобливий тип мислення. Лише на «заключному» етапі одужання вчений пропонує проводити психокорекційну роботу над самою особистістю, її дитячими установками, які вона засвоїла в дитинстві, і способом тверезого життя.

Ремісію як результат ефективної роботи психотерапевтичної реабілітаційної програми визнає Слободянюк П.М. (2011). Реабілітаційний підхід, описаний автором, носить назву інтегративної психотерапії. Однак на чому базується цей підхід автором не зазначено. Натомість окреслені цілі, які ставить перед собою інтегративна психотерапія, а саме: подолання анозогнозії власного хворобливого стану із виявленням психологічних механізмів, що призводять до хворобливого реагування та формуванням моделі поведінки; усвідомлення хворим власної залежності поведінки та необхідності сторонньої психотерапевтичної допомоги; розробка стратегії особистого реагування хворого в ситуаціях, що провокують до вживання алкоголю. На нашу думку, перші два пункти є майже ідентичними. Також термін «анозогнозія», тобто невизнання хворим наявності у нього захворювання, не може бути використано стосовно алкогольної залежності. Будучи біо-психо-соціальним захворюванням, алкогольна залежність включає в себе поняття опору як прояву залежності. На відміну від поглядів автора статті, когнітивно-поведінкова терапія розглядає опір не як перешкоду до лікування, яку треба долати, а як сукупність патологічних механізмів мислення, які і є проявом хвороби і ціллю терапії залежності [8]. Доказом цього є клінічні випадки, коли пацієнти цілком усвідомлюють власне захворювання, але продовжують зловживати психоактивними речовинами (ПАР). Разом з тим, автор залишає нерозкритими самі поняття «інтегративна психотерапія», «інтегративний компонент», «світогляд невживання», «механізм вживання». Також не зрозуміло, що автор вкладає в поняття «стандартні психотерапевтичні заходи».

Животовська Л.В. (2014) у питанні довготривалої ремісії чільне місце відводить психоемоційній та психо-

фізіологічній адаптації та змінній діяльності адаптивних механізмів, які локалізовані у лімбічній системі мозку. Опіраючись на психофізіологічні основи залежності вона зазначає: «Опосередковане психотерапією керування емоціями та асоціативними образами торкається всіх структурно і функціонально зв'язаних систем та процесів, включаючи внутрішні органи, метаболічні та адаптаційні реакції, що і реєструється на клінічному та лабораторному рівнях» [7, с. 112]. Система терапії та реабілітації, описана автором, складалася з трьох частин: мотиваційна терапія, яка впроваджувалася після усунення абстинентних проявів. Курс групової психотерапії в системі гештальт-підходу тривав двічі на тиждень протягом 2 тижнів. Під час курсу формувалися терапевтичні стосунки, відбувалося формування мотивації на лікування; другий етап – фокусована терапія, де в центрі уваги ставився внутрішньоособистісний та міжособистісний конфлікт, виявлення та усвідомлення патологічної ролі стійких установок в області контролю поведінки та самооцінки, усвідомлення можливості вибору та присвоєння відповідальності за свій вибір. Тривалість складала 8-10 сесій. Третім етапом була підтримуюча терапія в амбулаторних умовах, яка спрямувалася на формування установок з досягнення позитивно значимих цілей, соціальна і трудова реабілітація (1 раз на тиждень протягом 4 місяців). На цьому етапі реабілітаційних заходів включилися в терапію і члени сімей. Після завершення терапевтичної програми відзначався спад рівня депресії, зниження рівня особистісної тривожності. В групі, яка проходила реабілітацію за програмою гештальт-терапії, ремісії тривалише 12 місяців і довше спостерігалися в 4,5 рази частіше, ніж в контрольній, яка терапії не отримувала [7]. На наш погляд, автор програми, знову ж таки, не приділив належної уваги саме психологічній складовій захворювання, тому якість ремісії лишається низькою, що і зазначає автор.

Ваїсов С.Б. (2008) підтверджує, що ефективність реабілітаційної програми, в якому б ключі вона не будувалася, є недостатньою без залучення в реабілітаційну програму родичів хворого. На етапі ресоціалізації, як зазначає автор, навчання і підготовка родичів, побудова ефективних взаємовідносин із пацієнтом є основним при закріпленні ремісії останнього [3].

Психологічні фактори тривалої ремісії особистісного характеру описано Фітькалом О.С. (2010). Він зазначає, що такі показники як: тривалість вживання ПАР менше п'яти років, середня добова доза наркотику перед лікуванням більше 5 мл, відносно сильний потяг до ПАР, відносно високий рівень реактивної тривожності дають підставу прогнозувати більш тривалу ремісію порівняно з пацієнтами, у яких ці показники зворотні [7]. Іванець Н.Н. і Віннікова М.А. (2001) приходять до висновку, що однією з найважливіших перешкод до становлення ремісії є патологічний потяг до ПАР, який являє собою прояв залежності на стадії невживання після завершення абстинентного періоду. Автори пишуть, що патологічний потяг може проявлятися як на свідомому рівні, так і не усвідомлюватися пацієнтом і бути замаскованим під депресіями, тривожними станами, збудливістю, проявами аутоагресії. Патологічний потяг до ПАР автори відносять до стрижневого симпто-

мокомплексу захворювання. Шлях подолання цієї фази відмови від ПАР автори вбачають у поєднанні фармако-терапії з психотерапевтичними заходами [10].

Провівши аналіз вищезазначених джерел, можна чітко констатувати, що наразі немає не тільки системного підходу до використання психологічної терапії залежності, але і саме поняття «ремісія» часто трактується по-різному різними авторами. Відсутня інформація про психокорекційну допомогу пацієнтам у стані актуалізації інтрузивних алкогольних думок. Деякі теорії повністю відірвані від наукового підґрунтя.

**Висновок.** На наш погляд, особистісні психологічні риси хворого, такі як: тип особистості, особливості анамнезу і життєвого досвіду, рівень стресостійкості тощо, повинні обов'язково використовуватися уже на перших етапах психотерапевтичної реабілітації для створення комплаєнсу, а також у подальшому для корекції психотерапевтичної програми з індивідуальним підходом. Провідним чинником психотерапії при алкогольній залежності повинна все ж таки стати терапевтична програма з доказовою теоретичною базою, яка б забезпечила довготривалу ремісію та дала можливість повернутися пацієнтові до якісного життєвого шляху.

#### **Конфлікт інтересів.**

*Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.*

#### **Джерела фінансування.**

*Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.*

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: щорічний аналітичний огляд. / І.В.Лінецький, М.В.Голубчиков, О.І.Мінко та ін. – Харків – вип.3. – 2006. – 46 с.
2. Бараненко О.В. Параметри якості життя в осіб з алкогольною залежністю після ліквідації проявів синдрому відміни та на етапі становлення ремісії. / О.В.Бараненко // Український вісник психоневрології. – 2006. – Т.14, вип.2. – С. 47-49.
3. Ваїсов С.Б. Наркотическая и алкогольная зависимость. Практическое руководство по реабилитации детей и подростков. – СПб.: Наука и техника, 2008. – 205 с.
4. Вирватись з пастки. / під ред. А. Додзюк, В.Камецький. – Львів: Ініціатива, 1996. – 201 с.
5. Возний Д.В. Особливості когнітивної сфери чоловіків, хворих на алкогольну залежність. / Д.В.Возний // Архів психіатрії. – 2013. – №3. – С. 87-89.
6. Дунаев А.Г. Индивидуально-психологические особенности личности больных хроническим алкоголизмом с различной длительностью психотерапевтической ремиссии: автореф. на соискание ученой степени канд. психол. наук. – Ростов-на-Дону, 2006. – 21 с.
7. Животовська Л.В. Профілактика рецидивів при алкогольній залежності на етапі становлення ремісії / Л.В.Животовська // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – т.1, вип.3. – С. 110-114.
8. Завьялов В.Ю. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости. – Новосибирск: Наука, 1988. – 198 с.
9. Зобин М. Л. Отклик на комментарии А.Г. Гофмана к статье В.Д. Менделевича «лечение как влечение, бред как бред» / М. Л. Зобин // Вопросы наркологии. – 2011. – №6. – 110-115 с.

10. Зріз наркологічної ситуації в Україні (дані 2010 року). – Київ, 2011. – 22 с.
11. Киткина Т.А. Типология ремиссий у больных опийной наркоманией / Т.А. Киткина // Сб. : Мат.межд.конф. – 1993. – С.312.
12. Клод Штайнер. Лечение алкоголизма: магия высшей практической психологии. – 2004. – 205 с.
13. Миронова Н.В. Психологическая адаптация и самоактуализация у мужчин с алкогольной зависимостью на разных стадиях ремиссии / Н.В. Миронова / Историческая и социальная образовательная мысль. – 2013. – №3. – С.19-23.
14. Назаров О.Ю. Типология ресурсов социальной адаптации больных алкоголизмом. Режим доступа: [http://www.newsite.chorus-nnsu.ru/pages/e-library/vestnik\\_soc/99990201\\_West\\_soc\\_2006\\_1\(5\)/35.pdf](http://www.newsite.chorus-nnsu.ru/pages/e-library/vestnik_soc/99990201_West_soc_2006_1(5)/35.pdf)
15. Противорецидивная и поддерживающая терапия наркотической зависимости: методические рекомендации / составитель Т.В. Пак. – Павлоград, 2010. – 23 с.
16. Рыбакова Ю.В. Алкогольная анозогнозия: методика оценки и взаимосвязь с клиническими и психосоциальными характеристиками больных: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012. – 20 с.
17. Слободянюк П.М. Оцінка ефективності застосування системи інтегративної психотерапії алкогольної залежності / П.М. Слободянюк // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т.19. – Вип. 3. – С. 68-71.
18. Фітькало О.С. Моніторинг поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин серед населення м.Львова та Львівської області / О.С.Фітькало // Медична освіта. – 2013. – № 3. – С. 105-108.
19. Фітькало О.С. Прогнозування стійкості ремісії у хворих, залежних від опіоїдів, на різних стадіях проти рецидивного лікування. / О.С. Фітькало // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2010. – №3. – С. 56-59.
20. Шараневич І.О. Підтримуюча сенсibiliзуюча терапія при залежності від алкоголю в період становлення та стабілізації терапевтичної ремісії / І.О.Шараневич // Довженківські читання: лікування та реабілітація осіб, залежних від психоактивних речовин: матеріали VII української науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. – Харків: ТОВ «ВП Пляда», 2006. – С. 31-33.
21. Шупов С. О трезвости в России / О.Шупов. – 1959. – 135 с.
22. Gorski Terence T. Passages through recovery. An action plan for preventing Relapse.- Minnesota. – 1989. – 176 p.
23. What works in alcohol use disorders? // Advances in Psychiatric Treatment.- 2006. – Vol. 12. – P.2014-2015.

## АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ: РЕМИССИЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Шапочка Е.А., Фиткало О.С.

**Резюме.** Проблема алкогольной зависимости остро стоит и обговаривается среди представителей медицинских профессий, руководителей государства и широких масс населения уже достаточно длительное время. В работе рассмотрены теоретические наработки использования психологических факторов ремиссии у алкозависимых пациентов, проанализированы научные подходы для разработки эффективной программы реабилитации, с помощью которой можно было бы достичь длительной и качественной ремиссии среди больных алкогольной зависимостью.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, алкоголизм, ремиссия, трезвость, реабилитационные мероприятия.

## ALCOHOL DEPENDENCY: ABSTINENCE AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION FACTORS

E. Shapochka, O. Fitkalo

**Abstract.** The problem of alcohol dependence is discussed among the health professions, state leaders and the general population for quite a long time. The present article deals with the theoretical developments of using psychological factors of remission in alcohol addicted patients. The scientific approaches have been investigated to develop an effective rehabilitation program. The aim of this program is to achieve long-term and high-quality remission among patients with alcohol dependence.

**Key words:** alcohol abuse, alcoholism, remission, sober, rehabilitation factors.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 378: 61: 616. 094

РОЛЬ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ  
СТУДЕНТІВ МЕДИКІВ В ЇХ ФАХОВОМУ СТАНОВЛЕННІ

Токарчук Ігор Миколайович,  
igor.tokarchuk.ua@gmail.com

Токарчук І. М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

**Резюме.** Високому рівню підготовки фахівців медичного профілю найбільшою мірою сприяє творча атмосфера освіти, що відкриває перед майбутнім молодим фахівцем значні можливості в наукових дослідженнях та практичній діяльності. Розкриття творчого потенціалу особистості, творча самореалізація в професійній діяльності є важливою умовою становлення особистості фахівця. При аналізі початкового рівня предметної зацікавленості студентів, починаючи з другого курсу, коли вони вперше приходять на кафедру хірургічного профілю, його зростання протягом наступних років навчання і до державного розподілу простежується значна мотивуюча складова студентського наукового гуртка кафедри хірургії в професійній орієнтації майбутніх лікарів.

**Ключові слова:** студентський науковий гурток, професійна орієнтація.

**Вступ.** У Національній доктрині розвитку освіти визначено: “Головне завдання вищої школи – професійна підготовка студентів, формування фахівців із вищою освітою, здатних до творчості, прийняття оптимальних рішень, таких, що володіють навичками самоосвіти й самовиховання, вміють узгоджувати свої дії з діями інших учасників спільної діяльності” [1,5]. Мета навчально-професійної діяльності – засвоєння наукового знання у формі теоретичних понять і вмінь застосування їх при розв’язанні професійних завдань. Формування єдиної європейської освіти і наукового простору, єдиних критеріїв і стандартів у рамках конкурентоспроможності вищої школи потребує переходу на нові форми навчання, що відповідають вимогам Болонської декларації [4,7]. Це вимагає перегляду системи викладання медичних дисциплін в цілому і хірургічних зокрема [3].

Зважаючи на безумовні позитивні риси нововведень, слід відзначити збільшення в навчальному процесі долі теоретичної частини. Якісна медична практика в майбутньому повинна відповідати наступним вимогам: наявність підготовлених фахівців; оптимальне використання ресурсів; мінімізація ризиків для хворих при застосуванні медичних технологій та задоволення пацієнта від спілкування з медичною спільнотою [2,6]. Це вбачається можли-

вим лише за умови гідної професійної підготовки фахівців, яка починається вже в студентські роки. Розвиток гнучкого клінічного мислення, що передбачає багатобічний аналіз, чітке диференціювання знань, їх мобільність, оперативність, варіабельність забезпечить ефективність професійної діяльності сучасного лікаря. В той же час система професійних лікарських вмінь повинна відрізнитися узагальненістю, вільним володінням стандартами надання медичної допомоги, гнучкістю, легкістю переносу в нові конкретні ситуації.

Різноманіття отриманих знань на клінічних кафедрах різного фахового профілю рано чи пізно ставлять перед студентами завдання своєї майбутньої професії. Людина може задовольнити свої індивідуальні потреби і прагнення до обраної досконалості у професійній діяльності лише тоді, коли займається справою, що відповідає її нахилам, вподобанням, здібностям. Вдале обрання виду діяльності за обраними критеріями надає можливість протягом життя максимально реалізувати потенційні можливості, досягти оптимального індивідуального розвитку, самореалізації.

Суттєвими факторами визначення професійної орієнтації студентів, окрім вдосконалення всіх ланок безпосередньо педагогічного процесу, на клінічних кафедрах є



Рис. 1.  
Дітеріхс Михайло Михайлович

залучення їх до лікувального процесу: участь у чергуваннях клінік, планових оглядах хворих, професорських обходах, медичних призначеннях, перев'язках, операціях, студентських наукових гуртках.

Останні відіграють чи не найважливішу роль з усіх означених факторів, оскільки гуртки студенти відвідують за інтересами, тобто вже визначаючи для себе певні пріоритети.

На кафедрі загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з 1915 року по сьогоднішній день працює науковий студентський гурток імені Михайла Михайловича Дітеріхса (рис. 1).

Високому рівню підготовки фахівців медичного профілю в найбільшій мірою сприяє творча атмосфера освіти, що відкриває перед майбутнім молодим фахівцем значні можливості в наукових дослідженнях та практичній діяльності. Розкриття творчого потенціалу особистості, творча самореалізація в професійній діяльності є важливою умовою становлення особистості фахівця. Креативність обов'язково реалізується в професійній діяльності, творчому пошуку нових, ефективніших способів рішення задач, ґрунтовних висновках. Творча робота будить і згодом розвиває "приховані" інтереси і здібності студента. Це дозволяє уникати перевантаження інформацією, підвищує інтерес до предмету, що вивчається, створює задоволення навчанням, сприяє розкриттю особист-

існого потенціалу й самовдосконаленню. Виконання творчих завдань, робота в студентському науковому гуртку сприяє розвитку творчого мислення, що є необхідною передумовою для формування специфіки медичного мислення.

Кількість гуртківців є відносно постійною, останні десять років вона знаходиться в межах 20-30 чоловік. Очолює роботу гуртка завідувач кафедри, безпосередньо заняття проводять професори та доценти кафедри. Щорічно на підсумковому засіданні гуртка перезатверджується або обирається новий староста гуртка з числа студентів.

На початку навчального року проводиться організаційне засідання гуртка (рис. 2), на якому складається план роботи на поточний навчальний рік. Згідно з планом обговорюються і затверджуються теми засідань гуртка, що запропонуються співробітниками кафедри з урахуванням побажань студентів. Здебільшого наукова тематика засідань гуртка планується відповідно до плану наукової роботи кафедри, таким чином забезпечується безпосередня участь студентів у теоретичній та практичній роботі кафедри. Відповідно до затверджених тем з числа гуртківців призначаються певні виконавці, які мають достатньо часу для підготовки ґрунтовної доповіді з історії розвитку окресленого питання, сучасного стану проблеми та перспективних напрямків її вирішення.

Засідання гуртка проходять в ординаторській хірургічного відділення за участю співробітників кафедри і запрошених фахівців Київського міського центру хірургії печінки, підшлункової залози та жовчних проток. Доповіді готуються під патронатом керівника гуртка з використанням можливостей інформаційного доступу мережі Інтернет, і тому проходять на достатньо високому науковому рівні, їх із задоволенням відвідують інтерни та молоді лікарі. Сама доповідь триває 30-40 хвилин, після чого ще 1,5-2 години відбуваються виступи, обговорення, дискусії, під час яких демонструються хворі з відповідною патологією, презентуються історії хвороб, рентгенологічні знімки, знімки комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії. Крім того студенти мають можливість здобути мануальні хірургічні навички на ксе-



Рис. 2.



Рис. 3.

нопрепаратах, від базових вмій до виконання імітованих оперативних втручань (рис. 3). Переважна більшість студентів відвідують чергування клініки, де беруть активну участь у лікувально-діагностичному процесі, залучаються до роботи в перев'язувальній, хірургічних відділеннях, відділенні реанімації та інтенсивної терапії, спостерігаючи за веденням післяопераційного періоду у тяжких хворих. Також студенти гуртківці здобувають хірургічні знання та навички в операційній під час ургентних оперативних втручань клініки (рис. 4). Широко практикується проведення поглиблених коротких презентацій, які б розкривали актуальні проблеми, що винесені на обговорення. Найбільш вдалі роботи рішенням засідання гуртка рекомендуються до презентації на Всеукраїнських та міжнародних конкурсах наукових робіт, конференціях студентів і молодих вчених, Всеукраїнській олімпіаді з хірургії. З 2009 по 2014 рр. студенти гуртківці щорічно посідають призові місця на Всеукраїнській студентській олімпіаді з хірургії (2009-2011 рр. – II місце, 2013 р. – III місце). Останнім часом спостерігається стійка тенденція до активації видавничої діяль-



Рис. 4.

ності студентів як самостійної, так і в співавторстві зі співробітниками кафедри: за 2008-2009 рр. було видано 7 друкованих робіт, за 2009-2010 рр. – 18, за 2010-2011 рр. – 25, 2011-2012 рр. – 12, 2012-2013 рр. – 14, 2013-2014 рр. – 17.

Гуртківці кафедри нерідко беруть участь в міжнародних стажуваннях та курсах. В 2013 році гуртківці відвідали Elective Course in Oncology for Medical Students (Antwerpen, Belgium), де проходили 2-х тижневий ознайомчий курс у відділенні гепатопанкреатобіліарної хірургії Університетської лікарні м. Антверпен та виступали з тематичною доповіддю "Surgical treatment of metastatic liver disease" (рис. 5).

Вважається за доцільне рекомендувати членам гуртка брати участь у волонтерській роботі в період літніх канікул.

Крім загальнопрофесійної орієнтації суттєвим мотивуючим фактором участі в роботі гуртка для студентів



Elective Course in Oncology for Medical Students  
8 - 19 July 2013, Antwerp, Belgium

Certificate of Participation

This is to certify that Igor Tokarchuk

has participated in the Elective Course in Oncology for Medical Students organised by ECCO – the European Cancer Organisation, the Antwerp University and the Antwerp University Hospital (Belgium) from 8 to 19 July 2013.

The two-week programme provided participants with an insight in the various oncology disciplines from both a theoretical and practical perspective. It included plenary sessions, case study presentations, visits in different oncology departments and group projects presented at the end of the course.

The Elective Course for Medical Students has been granted 3 ECTS points by the University of Antwerp.

On behalf of the Organising and Scientific Committee,

Prof. Dr. Marc Peeters  
University of Antwerp, Belgium  
International and Local Chair

Dr. Dick Schrijvers  
ECCO Education Chair

ECCO-European Cancer Organisation (NPA) • Avenue L, Mousier 83 • B-1200 Brussels • Tel. +32 2 775 02 01 • Fax. +32 2 775 02 01 • Email: info@ecco.org • Website: www.ecco.org

Рис. 5.

стало рішення керівництва університету про розподіл відмінників навчання, членів Студентського наукового товариства імені О. Киселя, що мають друковані роботи в фахових наукових виданнях, з певним рівнем знання іноземних мов після закінчення університету на відповідні кафедри старшими лаборантами. Наразі з гуртківців підготовлено завдяки цій програмі 4 штатних співробітників кафедри, які в подальшому стали асистентами/аспірантами кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Висновки.** При аналізі початкового рівня предметної зацікавленості студентів, починаючи з другого курсу, коли вони вперше приходять на кафедру хірургічного профілю, його зростання протягом наступних років навчання і до державного розподілу простежується значна мотивуюча складова студентського наукового гуртка кафедри хірургії в професійній орієнтації майбутніх лікарів.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Булах І.С. Система управління якістю освіти в Україні / І.С. Булах, О.П. Волосовець, Ю.В. Вороненко // Арт-прес. – 2003. – №1 – С.211.
2. Гойда Н.Г. Якість медичного забезпечення – основна мета охорони здоров'я в Україні / Н.Г. Гойда // Охорона здоров'я України. – 2005. – №7 – С.26-29.
3. Казаков В.М. Методологія і реалізація системи управління якістю медичної освіти. / В.М.Казаков, О.М.Талалаєнко, Г.М.Гаріна. – Донецьк, 2001. – 214 с.
4. Підаєв А.В. Болонський процес в Європі / А.В. Підаєв, В.І. Перевертій. – Одеса : ОДМУ, 2004. – 190 с.
5. Указ Президента України від 17.02.2004 №199/2004 "Про заходи щодо вдосконалення системи вищої освіти України".
6. Blank L. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter / L. Blank // Ann Intern Med. 2001 – V.136. – P.243-246.
7. The European Higher Education Area – Achieving the Goals / Communiqué of the Conference of European Ministers Responsible for Higher Education/ – Bergen, 2005. – P.134-139.

**РОЛЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНЧЕСКОГО  
НАУЧНОГО КРУЖКА В МОТИВАЦИИ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ  
СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ**

*Токарчук И.Н.*

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

**Резюме.** Высокому уровню підготовки специалистов медицинского профиля наиболее сопутствует творческая атмосфера образования, которая открывает будущему молодому специалисту значительные возможности в научных исследованиях. Развитие творческого потенциала личности, творческая самореализация в профессиональной деятельности является важным условием формирования личности специалиста. При анализе начального уровня заинтересованности студентов, начиная со второго курса, когда они впервые приходят на кафедру хирургического профиля, и его ростом на протяжении последующих годов обучения, и до государственного распределения прослеживается значительная мотивирующая составляющая студенческого научного кружка кафедры хирургии в профессиональной ориентации будущих врачей.

**Ключевые слова:** студенческий научный кружок, профессиональная ориентация.

**STUDENTS' SCIENTIFIC SOCIETY  
IN CAREER-GUIDANCE MOTIVATION  
FOR MEDICAL STUDENTS**

*I. Tokarchuk*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Creative atmosphere of medical education helps to improve its quality and provides opportunities to conduct scientific research for young specialists. Progresses of personality's creative potential and creative self-realization in professional activities are very important conditions for specialist's personality development. The period analyzed started with the second year of training, when students usually begin to attend surgical department. It showed the increasing interest during studying and great role of surgical scientific student's society for career- guidance.

**Key words:** student's scientific society, career guidance.

## ORIGINAL ARTICLE

UDC 929: 611.8

# PROMINENT UKRAINIAN SCIENTIST VOLODYMYR BETZ AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF NEUROANATOMY



Kovalchuk Alina,  
alin.kovalchuk@gmail.com

A.V. Kovalchuk, L.A. Cherkasova, A.J. Yanchyshyn  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Key words:** Betz, neuroanatomy, brain.

**Introduction.** The year 2015 marks the 181<sup>st</sup> anniversary since the birth of Professor Volodymyr Oleksiyovych Betz - an outstanding Ukrainian anatomist, a talented researcher and teacher (Fig. 1).

Betz was a founder of the cerebral cortex cytoarchitecture of humans and animals. In the 70s of the XIX century Betz absolutely reliably showed on a large number of microscopic sections of the brain that the cortex of different lobules is heterogeneous and consists of several types of nerve cells. Even then he found 8 cytoarchitectonic fields with a specific picture of nerve cells and their processes.

There is no anatomy, histology, or neuroscience textbooks in the world which would not mention the fact that in the fifth layer of the human brain cortex the giant pyramidal cells, named "Betz cells" after the great scientist, are located.

Volodymyr Oleksiyovych Betz was born on April 26, 1834 in a small village near a northern Ukrainian town Ostra, which at that time was a part of the Russian Empire.

After school V.O. Betz studied at Nizhyn high school, then - at the 2nd Kiev Gymnasium, from which he graduated in 1853. Later he was a student of Medical Faculty of the St. Volodymyr Imperial University (now – the Department of Human Anatomy at Bogomolets National Medical University). During his studying at the university, V.O. Betz showed his great interest in the study of human anatomy. Being a student, V.O. Betz started working under the direction of prominent scientist and anatomist, the head of the Department of Human Anatomy of the St. Volodymyr Imperial University (1844-1868), professor Oleksandr Petrovych Valter.

After graduation in 1860, with the consent of Professor Valter, V.O. Betz stayed at the Department of Anatomy as

prosector's aide. From May 1861 to September 1862 V.O. Betz was sent (upon the recommendation of O.P. Valter) for a traditional at that time postgraduate training abroad in the leading clinics of Europe [3]. Abroad V.O. Betz began to write his doctoral thesis "On the Mechanism of blood circulation in the liver."

In 1863 he defended his doctoral thesis, in which he described not only static structure of the liver, but also the dynamic physiological processes. As a result, he was elected as prosector of the Department of Human Anatomy of Medical Faculty of St. Volodymyr Imperial University. In 1870 V.O. Betz was confirmed as the professor of the Department of Human Anatomy.

After Valter's death in 1869, V.O. Betz was elected as a head of the Department of Human Anatomy, which he headed till 1890. It was the most productive research period for V.O. Betz, which he devoted to the studying of the anatomy of central nervous system. The desire to study the anatomy of the brain was not accidental.



Fig. 1. Photo of V.O. Betz from "Atlas of the Human Brain", 1879 with his signature. Photo made by J. Lowy, Vienne.

V.O. Betz clearly understood the importance of those achievements, about which he was lucky to learn more while studying abroad, but at the same time he was fully aware of the separation of Western anatomical schools from physiology and histology. On September 22, 1870 during his first introductory lecture Betz said:

“If physiology is not the anatomy-based branch of science, any theory that tries to explain one physiological phenomenon or another will be totally scattered in the face of the first anatomical term.”

In addition, Fritsch's physiological experiments on dogs and Hitzig's on monkeys, based on the classic work of I. Sechenov “Reflexes of the Brain”, proved the existence of “brain centers”. But no one had described their morphological basis before. That was the main field of Betz scientific activity. An important role for the scientist's interest in brain studies was also played by the fact that for many years (from 1871 to 1890) he was a consultant of Cyril Hospital (now Pavlov Kyiv clinical psychoneurological hospital). Therefore, in the first years of his heading the Department of Human Anatomy V.O. Betz understood the importance of clinical focus on neuroanatomy.

The main purpose of histology in the 2<sup>nd</sup> part of the XIX century was to study the details of the structure of parts of the central nervous system, their connections with each other and with the peripheral nerves. But this could be done only in case of applying the adequate research method that changes nervous structures in the least possible degree.

V.O. Betz said that the best way to study the brain in alcohol was not suitable for painting sections of the brain by carmine, because the preparations absorbed the pigment too much and it was impossible to distinguish gray and white matter of the brain.

The brain fixation using chromic acid was not suitable either due to the formation of thin membrane on the surface of the preparations, which prevented the penetration of chromic acid solution inside the brain. V.O. Betz dipped brain pieces, cut through corpus callosum, into 70% alcohol for two days and stained them with the solution of iodine to light brown color, then relocated them in 96% alcohol with iodine, after that placed in 2 - 4% acidified potassium dichromate to add more firmness; poured into oil and wax for further cutting on microtome, tinted the sections by carmine, lightened them in terebinthine oil and dipped in Dammar varnish [1]. Thus, Betz introduced new techniques in the study of the central nervous system. Hardening the brain with alcohol, iodine solution and in 2 - 4% acidified potassium dichromate, the scientist was able to cut thin sections across the whole hemisphere of the brain; and by painting them by carmine, he discovered cellular elements with their numerous branches. Except this, V.O. Betz had another problem: he needed to cut extremely thin sectors of brain for good visualization under the microscope.

For years he performed thousands of experiments, created special knives and a device for sector thickness regulation, which allowed to get the sections 1/10 - 1/20 mm in thickness (Figure 2). This method was enthusiastically described by the prominent Russian professors N. Yakubovich, F. Ovsyannikov and others.

In 1874 in the “Moscow medical bulletin” journal V.O. Betz published a work “Two centers in the human brain cortex”, in which he presented his research of precentral gyrus and precentral lobes of the human brain cortex, where the giant

pyramidal cells were found. This discovery caused a storm of emotions among the representatives of the scientific world of Russia and the whole of Europe [2].

V.O. Betz not only founded these cells (which were called Betz's cells), but also proved that they were a morphological substrate of motor center which had been earlier described by Fritsch and Hitzig, and regulated the activity of skeletal muscles. Betz has identified the location and boundaries of the motor center of the cerebral cortex in the anterior central gyrus and the second sensitive center, which is located at the posterior central gyrus. So, Betz is a founder of the doctrine of morphological foundations of dynamic localization of functions in the cerebral cortex.

In the article “The details of the human brain cortex structure” (1882) V.O. Betz noted: “... According to my researches, the anterior central gyrus and paracentral lobuli contain the giant cells (giant pyramidal cells) that are localized as nests.”[1].

Betz used Marshy device to prepare histological sections and investigated the vertical connections between neurons of different layers of the cortex, describing them in his article in such a way: “Anterior central gyrus from the upper border of the lower one-third of its length has the following features: firstly, large cells (giant pyramidal cells) appear in this region in the superficial part of layer V; these cells appear as single units or in pairs, and these pairs are localized at considerable distances from each other [9]. Further, these cells are grouped in clusters containing three or four units, and the spacing between these clusters decreases. In more upward parts, these nests are made up of greater number of cells; at least 4, but sometimes 5 or even 7. From the former site, i.e. the superficial part of layer V, these clusters enter layer III and are localized in the latter as an interconnected stratum, and single cells enter layer II and also layer IV and an upper part of layer V. In the paracentral lobule this stratum is again divided into clusters, which occupy different positions”[8].

It should also be emphasized that Volodymyr Betz was the first to describe an important part of the limbic system - the horn of Ammon (hippocampus). Ukrainian morphologists found out that pyramidal cells of Ammon's horn were located opposite one another and looked like a ball, therefore the scientist called



Fig. 2. Some carmine staining histological

them “glomeruli corticales». Modern neurologists highlight that Ammon’s horn is the most epileptogenic part of the whole brain. In addition, the pyramidal neurons of Ammon’s horn play a significant role in memory functions and genesis of mental disorders [7].

V.O. Betz made plaster brain casts (using real brains), then drew on their surface lines that indicated not only the direction of microscopic sections, made by him, but also the boundaries of separate cytoarchitectonic brain regions. During his work Betz created huge collections of anatomical materials of the central nervous system.

The collection of Betz’s specimen consisted of 10 parts. The first three parts contained hardened specimen and plaster casts of the brain. The 4th part demonstrated the schemes of brain gyri distribution, worked out by Gratiolet, Pansha, Bischof and Ecker and produced on painted factory-made plaster matrices, and also a “geometric” Betz’s diagram illustrating a system of gyri of dorsolateral and medial surfaces of the brain [6]. This method demonstrates high achievements of V.O. Betz in the studies of the brain gyri distribution. The exhibits of the 5th part are thin sections, cut through the entire thickness of the human and monkey’s cerebral hemispheres that made it possible to trace the cortex gray matter layers distribution (thalamus, striate body, amygdaloid body, lenticular nucleus, claustrum and their connections with the white matter), which was an urgent task of anatomy, but only partially explored by Vicq d’Azyr, Burdach, Huschke and Reichert. Parts number 6, 7, 8 and 9 of the collection are histological specimens of the medulla oblongata, the pons and of nerve cells of the spinal cord of human and rabbit brains (Section 8). And the last part contains plaster casts of the brain (the matrix) [4]. These anatomical preparations including histological sections were demonstrated at the All-Russian manufacturing exhibition in 1870 in St. Petersburg (at which V.O. Betz was awarded a large silver medal) and at the Vienna World Exhibition of 1873, where he was awarded the “Fortschritts Medaille”. This collection was valued at 7000 Austrian guilders. Being a true patriot of his native country, Volodimir Betz refused the offer of professor V.Benedikt to sell the collection of histological preparations and presented it to the Department of Human Anatomy of Bogomolets National Medical University. And carmine-stained brain sections look vibrant and fresh.

At the Congress of Naturalists and Physicians in Leipzig in 1872 a famous professor K. Ludwig examined the collection of V.O. Betz and offered him to print an atlas of figures of his specimens at the expense of Dresden Academy of Sciences. But Ukrainian scientist rejected this offer, cherishing a hope to print the Atlas in his home country.

The great organizational skills and titanic efforts of V.O. Betz resulted in the publication of the first volume of “Atlas of human brain” (1890) which was a proof and, unfortunately, unique copy and is now kept at the Department of Human Anatomy of Bogomolets National Medical University (Figure 3,4).

At the Fundamental Anatomical Museum of the Department of Human Anatomy of Bogomolets National Medical University the following exhibits are presented:

1. A unique collection of histological sections of different areas of the human brain and spinal cord.
2. A collection of plaster casts of hemispheres of human brain, of the brains of monkeys and other animals.
3. Collection of skulls made by V.O. Betz.
4. Knives, constructed by V.O. Betz for making histological preparations of brain.
5. The Marshy device for holding the brain in the process of cutting and regulating the sections thickness.
6. Bone preparations, made by V.O. Betz.
7. Books, published by V.O. Betz.
8. Betz’s Diploma of medals awarding at the All-Russian manufacturing exhibition and at the Vienna World Exhibition, and a diploma of his election as a corresponding member of the Paris Society of Anthropologists.
9. A single copy of the “Atlas of the Human Brain” published by V.O. Betz at his own expense (1890), which includes figures of macroscopic preparations of the human brain and different animals (Figure 5) [5].

In 1890, a 56-year-old professor V.O. Betz leaves the university after 30 years of scientific and educational activities, but continues his work as consultant of neurology at Kyiv St. Cyril hospital, and then as head physician of South-Western Railway. He remained in this position till the end of his life in 1894. V.O. Betz passed away on October 12, 1894. The tomb of the great scientist is located on the slopes of the Dnieper in the picturesque and secluded corner of Vydybychi Monastery in a few steps from the Church of Archangel Michael - that was the



Fig. 3. Cover page of the “Atlas of Human Brain” published by V.O. Betz in 1890.

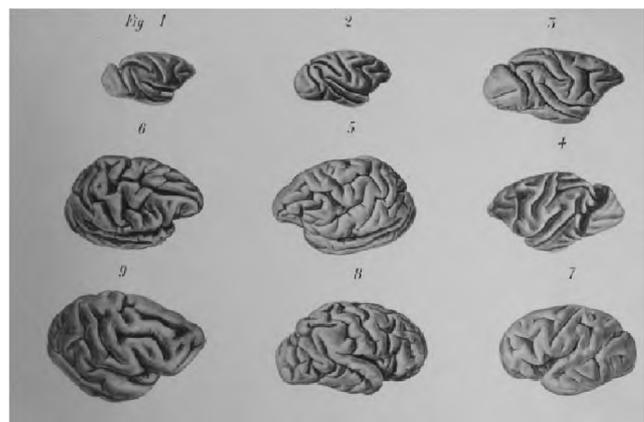


Fig. 4. One page from the “Atlas of Human Brain” published in 1890 by V.O. Betz.



Fig. 5. Collection of Betz's materials keeps at the Department of Human Anatomy of Bogomolets National Medical University.

last will of V.O. Betz. Many generations of Kiev anatomists carefully preserved and now store rich scientific heritage of V.O. Betz. This is not just a memory about a person who worked at the Department; this is a great honor for us to bear a relation to the scientific miracle that changed the world.

#### Declaration of interest.

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of this article.

#### Funding.

This article did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

### ВИДАТНИЙ УКРАЇНСЬКИЙ ВЧЕНИЙ ВОЛОДИМИР БЕЦ ТА ЙОГО ВНЕСОК У РОЗВИТОК НЕЙРОАНАТОМІЇ

Ковальчук А.В., Черкасова Л.А., Янчишин А.Я.

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме:** Історія української науки багата на імена людей, що змогли суттєво прискорити її прогрес та сприяти значним досягненням. Одним із таких був Володимир Олексійович Беца – професор, завідувач кафедри анатомії Київського Імператорського Університету Святого Володимира протягом 22 років (1868-1890). За час своєї діяльності в університеті, В.О. Беца написав чимало наукових робіт, проте найбільше його відкриття було пов'язано з вивченням будови центральної нервової системи. Відкриті ним гігантські пірамідні клітини у 5-му шарі кори головного мозку, відомі також як клітини Беца, внесли ясність у анатомію та фізіологію найскладнішої та водночас найцікавішої системи людського організму, а також стали поштовхом для подальшого розвитку світової та сучасної нейроанатомії зокрема. На разі у всьому світі немає жодного підручника з анатомії, гістології, фізіології чи неврології, де б не описувалися ці клітини. За своє відкриття В.О. Беца було відзначено значною кількістю нагород та медалей, він неодноразово отримувал пропозиції щодо продажу своєї колекції препаратів, які власноруч виготовив. Проте Володимир Олексійович Беца як відданий патріот своєї країни подарував всі матеріали кафедрі анатомії людини, на якій пропрацював все своє життя. Дана стаття відображає основні періоди життя вченого, а також відкриття ним гігантських пірамідних клітин.

**Ключові слова:** Беца, нейроанатомія, мозок

### REFERENCES

1. Sergiy V. Kushchayev, Vitaliy F. Moskalenko, Philip C. Wiener, Vitaliy I. Tymbaliuk, Victor G. Cherkasov, Irina V. Dzevulska, Oleksander I. Kovalchuk, Volker K.H. Sonntag, Robert F. Spetzler and Mark C. Preul. The discovery of the pyramidal neurons: Vladimir Betz and a new era of neuroscience. *Brain*. – 2012. – №135. – P. 285 – 300.
2. Бобрік І. І. Жизнь и научный подвиг профессора В. А. Беца. – Киев, 1996. – 112 с.
3. Брокгауз и Ефрон. Беца В.А. – В кн.: Энциклопедический словарь. СПб, 1891/ - Т.6. - С. 650-651.
4. Демидюк О.О., Маліков О.В., Дзевульська І.В., Ковальчук О.І. Суспільно-історична унікальність інтелектуальної спадщини професора Володимира Олексійовича Беца. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2013. – №2. – С. 77-80.
5. Москаленко В.Ф., Черкасов В.Г. Видатний представник світової наукової та освітньої еліти професор В.О. Беца (до 175-річчя від дня народження). *Внутрішня медицина*. – 2009. – №3. – С.119-124.
6. Москаленко В.Ф., Черкасов В.Г., Д.А. Василенко. Світова слава українського нейроанатома професора Володимира Олексійовича Беца (175 років від дня народження). *Нейрофізіологія/Neurophysiology*. – 2010. – Т.42, №1. – С. 3-9.
7. Спіров М.С. Киевская анатомическая школа и ее роль в развитии отечественной морфологии. – Киев, 1982. – С. 77-79.
8. Спіров М.С. Професор В.О. Беца і його дослідження центральної нервової системи. – В кн.: Спіров М.С. Київська анатомічна школа. Київ, 1965, с.18-38.
9. Цимбалюк В.І. Професор Беца Володимир Олексійович (до 175-річчя від дня народження). *Український нейрохірургічний журнал*. – 2009. – №1. – С.70-71.

### ВЫДАЮЩИЙСЯ УКРАИНСКИЙ УЧЕНЫЙ ВЛАДИМИР БЕЦ И ЕГО ВКЛАД В РАЗВИТИЕ НЕЙРОАНАТОМИИ

Ковальчук А.В., Черкасова Л.А., Янчишин А.Я.

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

**Резюме:** История украинской науки богата на имена людей, которые смогли существенно ускорить ее прогресс и способствовать значительным достижениям. Одним из таких был Владимир Алексеевич Беца – профессор, заведующий кафедрой анатомии Киевского Императорского Университета Святого Владимира в течение 22 лет (1868-1890). За период своей научной деятельности в университете, В.А. Беца написал немало работ, однако, самое значущее его открытие было связано с изучением строения центральной нервной системы. Открытые им гигантские пирамидные клетки в 5-м слое коры головного мозга, известные также как клетки Беца, внесли ясность в анатомию и физиологию, в сложнейшую, и в то же время интереснейшую систему человеческого организма, а также стали толчком для дальнейшего развития мировой и современной нейроанатомии в частности. На сегодня во всем мире нет учебника по анатомии, гистологии, физиологии или неврологии, в которых бы не описывались эти клетки. За свое открытие В.А. Беца был удостоен множества наград и медалей, получал неоднократные предложения о продаже своей коллекции препаратов, которые он собственноручно изготовил. Однако, Владимир Алексеевич Беца, как преданный патриот своей страны, подарил все материалы кафедре анатомии человека, на которой проработал всю свою жизнь. Данная статья отражает основные вехи жизни ученого, а также открытие гигантских пирамидных клеток.

**Ключевые слова:** Беца, нейроанатомия, мозг