

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ  
вул. Дзержинського, 9  
редакція журналу  
"Медичні перспективи"  
ДЗ «Дніпропетровська  
медична академія Міністерства  
охорони здоров'я України»

## Телефон/факс

(056) 370-96-38

## Телефон

(0562) 31-22-78

## E-mail

[medpers@dma.dp.ua](mailto:medpers@dma.dp.ua)  
[www.dsma.dp.ua](http://www.dsma.dp.ua)

Засновник  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Реєстраційне свідоцтво  
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.  
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(протокол № 5 від 29.11.2012р.)

Постановою президії  
БАК України 1-05/1 від 10.02.2010р.  
журнал "Медичні перспективи" включено до  
переліку видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт

Підписано до друку 06.12.2012р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.  
Умовн. друк. арк 10,8  
Зам. № 210 Тираж 500 примірників.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

### Головний редактор

**Г.В. ДЗЯК**

### Науковий редактор

**О.В. ЛЮЛЬКО**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан** (куратор  
розділу "Профілактична медицина"),  
**О.Є. Лоскутов, О.В. Люлько** (заступник  
головного редактора), **Т.О. Перцева,**  
**О.Г. Родинський** (куратор розділу «Теоретична  
медицина»), **Л.В. Усенко** (куратор розділу  
"Клінічна медицина")

### Склад редакційної ради

**В.В. Абрамов** (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**  
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**  
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**  
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**  
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),  
**Г.М. Кременчуцький** (Дніпропетровськ),  
**В.Й. Мамчур** (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**  
(Москва), **Радд Полік** (Великобританія),  
**В.О. Потапов** (Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк**  
(Київ), **Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),  
**І.М. Трахтенберг** (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),  
**Тоні Хью Меррі** (Великобританія),  
**М.Г. Шандала** (Москва),  
**Л.Р. Шостакович-Корецька** (Дніпропетровськ),  
**Х.-В. Шпрингорум** (Німеччина),  
**К. Штайнбрюк** (Німеччина),  
**Л.М. Юр'єва** (Дніпропетровськ)

**Літературні редактори** М.Ю. Сидора,  
І.М. Клименко

**Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет**  
Л.М. Григорчук

**Макетування та друкування**  
виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДЗ ДМА

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

**Жилюк В.І., Мамчур В.Й.** Стан глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту мозку у щурів з алоксан-індукованим діабетом за умов використання ноотропів

**Родинський О.Г., Зінов'єва О.Г.** Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи в умовах експериментального цукрового діабету

**Самойленко А.В., Салюк О.Д., Орищенко В.Ю., Бабенко В.М., Коновалова Д.О., Крісс Г.Ю.** Досвід викладання пропедевтики терапевтичної стоматології в умовах кредитно-модульної системи організації навчального процесу

**Шарапова О.М.** Структурні зміни в селезінці щурів після опромінення електромагнітним полем і наступному введенні розчину ехінацеї

**Глоба Л.І., Гвоздяк П.І.** Біологічна деноксація хімічних патогенів у водному середовищі

**Монатко К.В., Подплетня О.А., Слесарчук В.Ю.** Експериментальне дослідження протизапальних властивостей ліофільного порошку кавуна

**Шимкус Ю.Ю., Сапегін І.Д.** Влияние бетагистина на мозговое кровообращение и кислородный баланс мозга при моделировании действия общей вибрации

**Романенко О.Г.** Морфологічні зміни в слизовій оболонці ясен у щурів з експериментальним гастродуоденітом

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**Зорин Н.Н.** Влияние пункционной лазерной микродискэктомии на стабильность позвоночно – двигательного сегмента

**Потапов В.О., Медведєв М.В., Донська Ю.В., Рубан Н.К.** Прогнозування рецидивів лейоміоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування

**Бондаренко І.М., Завізіон В.Ф., Артеменко М.В., Завізіон М.Б.** Можливості удосконалення терапії супроводу при цитостатичному лікуванні пухлин

**Ханюков О.О.** Вибір раціональної стратегії медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок

**Дитятковський В.О.** Зміни характеру взаємовідношень клінічних та імунологічних показників у дітей, хворих на поліноз, під впливом алерген-специфічної імунотерапії

**Ішков М.О., Беліков О.Б., Давиденко І.С.** Порівняльна характеристика ефективності лікування хронічного верхівкового періодонтиту із застосуванням препарату діоксизоль в умовах експерименту

## THEORETICAL MEDICINE

**Zhylyuk V.I., Mamchur V.Io.** State of glutation-dependent link of system of antioxidant cerebral defense in rats with aloxan-induced diabetes in conditions of nootrops usage

**Rodynskiy O.G., Zinoviyeva O.H.** Mechanisms of functioning of CNC and peripheral nervous system in experimental diabetes mellitus

**Samoilenko A.V., Saliuk O.D., Oryschenko V.Yu., Babenko V.M., Konovalova D.O., Kriss H.Yu.** Experience of propedeutic dentistry teaching in conditions of credit-module system of educational process

**Sharapova O.M.** Structural changes in rat's spleen after irradiation with electromagnet field folowed by Echinacea solution

**Hloba L.I., Hvozdiak P.I.** Biologic denoxation of chemical pathogens in water environment

**Monatko K.V., Podpletnya O.A., Sleysarchuk V.Yu.** Experimental invstigation of anti-inflammatory peculiarities of lyophilized powder of water melon

**Shymkus Yu.Yu., Sapehyn I.D.** Betahistin impact on cerebral circulation and oxygen balance of brain in modeling of general vibration

**Romanenko O.H.** Morphologic changes in gingival mucosa in rats with experimental gastroduodenitis

## CLINICAL MEDICINE

**Zorin N.N.** Impact of puncture laser microdiscectomy on stability of spinal-motor segment

**Potapov V.O., Medvedyev M.V., Donska Yu.V., Ruban N.K.** Prognosis of relapses of uterine leiomyoma and efficacy of different methods of organ-saving treatment

**Bondarenko I.M., Zavizion V.F., Artemenko M.V., Zavizion M.B.** Possibilities of improvement of concomitont therapy in cytostatic treatment of neoplams

**Khanyukov O.O.** Choice of rational strategy of drung therapy of multiifocal atherosclerosis in pre- and postoperative periods of reconstructive surgical interventions on the vessels of low limbs

**Dytiatkovsky V.O.** Changes of interrelations character of clinical and immunologic findings in children suffering from pollinosis under the impact of allergen-specific immunotherapy

**Ishkov M.O., Byelikov O.B., Davydenko I.S.** Comparative characteristics of efficacy of treatment of chronic apical periodontitis using dioxyzolum in conditions of experiment

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Гударьян А.А., Самойленко А.В.** Иммунологические нарушения у больных генерализованным пародонтитом в фазе длительной клинической ремиссии до и после внутрикостной дентальной имплантации как причина перимплантитов

**Ковач І.В., Воляк Л.М.** Динаміка показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей з некаріозним ураженням твердих тканин зубів на тлі ендемічного зобу

**Полищук Н.Е., Педаченко Ю.Е., Красиленко Е.П.** Спорные моменты в диагностике стеноза позвоночного канала на поясничном уровне

**Шкурупій Д.А., Снісарь В.І.** Фонові чинники та фактори виникнення синдрому поліорганної недостатності у новонароджених залежно від характеру основного захворювання та тяжкості стану

**Слобжан Л.І.** Особенности гипофизарно-тиреоидной системы при плеуральном синдроме различной этиологии

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

**Шафран Л.М., Хомич Г.А., Третьякова Е.В., Самохина Н.А., Нехорошкова Ю.В., Третьяков А.М., Шитко Е.С.** Экспериментальное изучение биопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов черники при экспозиции тяжелыми металлами

**Білецька Е.М., Щудро С.А., Буряк Л.І., Онул Н.М.** Роль аліментарного фактору у формуванні амінокислотного статусу у школярів-підлітків

**Вавріневич О.П.** Гігієнічна оцінка професійного ризику при застосуванні фунгіцидів класу етилен-біс-дитіокарбаматів

**Височина І.Л.** Ефективність профілактичних заходів щодо зниження рівня гострої респіраторної захворюваності у дітей шкільного віку в умовах організованих колективів (дитячі будинки)

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

**Тітов Г.І.** Сучасний стан проблеми медичного забезпечення особового складу СБ України

**Кириченко А.Г.** Складові системи реабілітації інвалідів внаслідок захворювань нервової системи

**74 Hudarian A.A., Samoilenko A.V.** Immunologic disturbances in patients with generalized parodontitis in the phase of prolonged clinical remission before and after intraosseous dental implantation, being a cause of peri implantitis

**79 Kovach I.V., Voliak L.M.** Dynamics of findings of structural-functional state of bone tissue in children with non-cariou lesion of hard dental tissues against endemic goiter

**84 Polyschuk M.Ye., Pedachenko Yu.Ye., Krasylenko Ye.P.** Desputable issues in diagnostics of lumbar spinal canal stenosis

**89 Shkurupiy D.A., Snisar V.I.** Background factors and factors of development of syndrome of polyorganic insufficiency in newborns depending on character of main disease and severity state

**93 Slobozhan L.I.** Peculiarities of pituitary thyroid system in pleural syndrome of various etiology

## PREVENTIVE MEDICINE

**98 Shafran L.M., Khomych H.A., Tretiakova Ye.V., Samokhyna N.A., Nekhoroshkova Yu.V., Tretiakov A.M., Shytko Ye.S.** Experimental study of bioprotective properties of nutrition concentrate of blackberry polyphenols in exposure to heavy metals

**105 Biletska E.M., Shchudro S.A., Buriak L.I., Onul N.M.** Role of alimentary factor in formation of amino-acid status of pupils-adolescents

**109 Vavrinevych O.P.** Hygienic assessment of professional risk while using fungicides of ethylen- bis-dithiocarbamates

**114 Vysochyna I.L.** Efficacy of preventive measures toward decrease of rate of acute respiratory diseases in schoolchildren in conditions of childrens organized bodies (children homes)

## SOCIAL MEDICINE

**120 Titov H.I.** Modern state of problem of medical provision of personnel of Security Service of Ukraine

**127 Kyrychenko A.H.** Components of rehabilitation system of disabled due to nervous system diseases

УДК 615.32:616.831:616.379-008.64:615.214-092.9

**В.І. Жилюк,  
В.Й. Мамчур**

**СТАН ГЛУТАТІОНЗАЛЕЖНОЇ ЛАНКИ  
СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
МОЗКУ У ЩУРІВ З АЛОКСАН-  
ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ  
ВИКОРИСТАННЯ НООТРОПІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектрофізіології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)*

**Ключові слова:** *ноотропи,  
алоксановий діабет, головний  
мозок, система глутатіону*

**Key words:** *nootropic drugs, alloxan  
diabetes, brain, glutathione system*

**Резюме.** *В роботі розглянуто вплив препаратів ноотропної терапії на активність системи глутатіону у щурів з експериментальним сакхарним діабетом. Проведеними дослідженнями встановлено, що ентроп, ноопепт, пентоксифілін, прамирацетам, цереброкурин і цитиколин, але не пірацетам і екстракт гінкго білоба, сприяють відновленню активності глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантної захисту в тканинах головного мозку щурів з алоксан-індукованим діабетом.*

**Summary.** *Influence of nootropic drugs on activity of glutathione system in rats with experimental diabetes was examined in this article. Our research has established that entrop, noopept, pentoxifylline, pramiracetam, cerebrocurin and citicoline but not piracetam and ginkgo biloba extract promote restoring glutathione-dependent section of antioxidant defensive system in brain tissues of rats with alloxan-induced diabetes.*

Окиснювальний стрес та активні форми кисню беруть участь у патогенезі понад 100 захворювань. Зокрема, при цукровому діабеті та його судинних ускладненнях окиснювальний стрес є невід'ємною частиною метаболічних порушень. Захист тканин від згубного впливу АФК здійснюють внутрішньоклітинні системи, зокрема система глутатіону, яка представлена відновленим глутатіоном і ферментами його метаболізму – глутатіонредуктазою (ГР), глутатіонпероксидазою (ГПО) та глутатіонтрансферазою [4, 7]. Глутатіон ( $\gamma$ -glutamyl-cysteinyl-glycine; GSH), відіграє ключову роль у функціонуванні тіолдисульфідредуктази – глутаредоксини (шляхом відновлення окисненої форми), який входить до складу суперсімейства тіоредоксинів. Це поліфункціональний фермент, що утворює глутаредоксин-залежну систему та відіграє важливу роль у підтримці внутрішньоклітинного гомеостазу і редокс-залежної регуляції цілого ряду внутрішньоклітинних процесів, серед них проліферації, диференціювання та апоптозу [3].

Гіперглікемія сприяє активації сорбітолового шляху обміну глюкози, що, поряд з активацією НАДФН-оксидази, призводить до виснаження цитозольного рівня НАДФН і внаслідок цього – рівня відновленого глутатіону [12, 14, 15]. У свою чергу, дефіцит глутатіону сприяє окислювальній напрузі, яка відіграє роль у механізмах старіння і патогенезі багатьох хвороб (ква-

шіоркор, ураження печінки, серповидно-клітинна анемія, ВІЛ, СНІД, рак, інфаркт міокарда та діабет) [13]. Істотне значення глутатіон має і в механізмах толерантності нейронів до ішемії та нейродегенеративних процесів (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та інсульт) [5, 10, 11, 13]. Це може свідчити про корисну роль антиоксидантної терапії для попередження ускладнень цукрового діабету [12].

Сьогодні одним з напрямків, спрямованих на усунення або ослаблення проявів ішемічного ушкодження головного мозку різного походження, зокрема когнітивного дефіциту, є призначення засобів з церебропротекторними властивостями, зокрема – ноотропів. Однак у літературі відсутні систематизовані дані щодо участі цих препаратів у механізмах антиоксидантного захисту мозку, зокрема і при хронічній гіперглікемії.

Метою наших досліджень було порівняльне визначення впливу препаратів церебропротекторної та ноотропної терапії на функціонування глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту в тканинах головного мозку щурів з алоксановим діабетом.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження проведені на 120 білих щурах чоловічої статі масою 250 - 300 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію (температура повітря:  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , світлий/темний цикл: 12/12 годин). Експериментальну модель цукро-

вого діабету відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення алоксану моногідрату (Sigma, США) в дозі 150 мг/кг у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 після попередньої 24-годинної депривації їжі (при збереженому доступі до води) тваринам [8, 9]. Для зменшення загибелі тварин внаслідок гіпоглікемічного шоку після введення алоксану, щури протягом 24 годин після індукції діабету замість води отримували 5% розчин глюкози.

Рівень глюкози крові визначався на 11 добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для подальших досліджень були використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози (>11 ммоль/л) [8, 9].

Препарати: гінкго білоба екстракт (EGb 761) (40 мг/кг n=10, внутрішньошлунково), пентоксифілін (100 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково), пірацетам (500 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково), прамірацетам (300 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково), цереброкурин (0,05 мл/кг, n=10, внутрішньо-очеревинно), цитиколін (500 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково), N-фенілацетил-L-пролін гліцину (ноопепт) (10 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково) та N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-пірролідон (ентроп) (100 мг/кг, n=10, внутрішньошлунково) вводили 1 раз на добу протягом 20 діб, починаючи з 11 дня експерименту та встановлення рівня гіперглікемії. Інтактним тваринам (n=20) та тваринам контрольної групи (n=20) у відповідному режимі внутрішньошлунково (в/ш) вводили дистильовану воду.

На 30 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Для біохімічних досліджень фрагменти мозку гомогенізували у рідкому азоті. Цитозольну фракцію виділяли методом диференційованого центрифугування.

Вміст окисненого та відновленого глутатіону визначали флюорометрично [3]. Активність глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази визначали спектрофотометрично [1].

Статистична обробка даних наукових досліджень проводилась з використанням програми STATISTICA 6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822 FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ( $\pm m$ ), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) за допомогою непараметричного – U- критерію Манна-Уїтні [6].

Усі експериментальні процедури здійснені згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» та Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 г.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у щурів з алоксановим діабетом у тканинах головного мозку відзначалося суттєве на 85,5% ( $p < 0,001$ ) зниження вмісту відновленої форми глутатіону на фоні чотирикратного зростання рівня його окисненої форми (табл.). Зіставно зареєстровано зниження активності ГПО і ГР на 60,5% ( $p < 0,001$ ) і 67,7% ( $p < 0,001$ ) відповідно.

За умов проведення експериментальної терапії встановлено, що ноопепт, пентоксифілін, цитиколін, прамірацетам, ентроп та цереброкурин (розташовані в порядку зростання активності), на відміну від пірацетаму та EGb 761, сприяли суттєвому зростанню в 3,6 – 5,5 разу ( $p < 0,001$ ) рівня відновленого глутатіону. Ці явища зафіксовані на фоні суттєвого підвищення активності ГР на 105,5% ( $p < 0,001$ ) у ентропу і до 253,7% ( $p < 0,001$ ) у цереброкурину (табл.). Однак слід зазначити, що всі досліджені засоби призводили до статистично значущого зменшення вмісту окисненої форми глутатіону.

По відношенню до активності ГПО спостерігалася подібна картина. Ентроп, ноопепт, пентоксифілін, прамірацетам, цереброкурин та цитиколін відповідно на 113,1% ( $p < 0,001$ ), 91,9% ( $p < 0,001$ ), 106,3% ( $p < 0,001$ ), 69,5% ( $p < 0,001$ ), 138,6% ( $p < 0,001$ ) та 117,7% ( $p < 0,001$ ) збільшували цей показник. Водночас за умов використання пірацетаму та EGb 761 відзначалися протилежні зміни, які характеризувалися низькою активністю цього ферменту, що навіть на 28% ( $p < 0,001$ ) та 19,9% ( $p < 0,001$ ) поступався значенням групи контролю, що може бути пов'язано з низькою активністю глутатіонредуктази.

Таким чином, перебіг хронічної гіперглікемії, що розвинулася внаслідок введення алоксану, призводить до активації процесів вільно-радикального окиснення в тканинах головного мозку та пригнічення глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту. Це відіграє ключову роль у процесах ушкодження нейронів та розвитку патологічних станів. Однією з причин декомпенсації системи глутатіону є інтенсифікація процесів його окиснення та сповільнення його відновлення через низьку активність глутатіонредуктази і також пригнічення активності ключового антиоксидантного ферменту – глутатіонпероксидази. Ентроп, ноопепт, пентоксифілін, прамірацетам, цереброкурин та цитиколін, однак не пірацетам та екстракт гінкго білоба, проявляють виразні протирадикальні властивості, що асоціюються з підвищенням активності ферментів та рівня відновленого глутатіону в тканинах великих півкуль.

**Вплив засобів з ноотропною активністю на деякі показники глутатіон-залежної системи антиоксидантного захисту в головному мозку щурів з алоксановим діабетом (M ± m)**

Групи тварин	Глутатіон віднов., мм/гр/тканини	Глутатіон окисн., мм/гр/тканини	Глутатіонредуктаза, ум.од./мг/мин/гр/тканини	Глутатіонпероксидаза, ум.од./мг/мин/гр/тканини
Інтактні (n = 20)	4,0 ± 0,141***	0,22 ± 0,018***	16,7 ± 0,76***	59,7 ± 0,977***
Контроль (АД) (n = 20)	0,58 ± 0,026	0,89 ± 0,043	5,4 ± 0,21	23,6 ± 1,91
EGb 761 (n = 10)	0,66 ± 0,022*	0,52 ± 0,016***	6,7 ± 0,17***	18,9 ± 0,38***
Ентроп (n = 10)	3,1 ± 0,13***	0,34 ± 0,026***	11,1 ± 0,50***	50,3 ± 2,07***
Ноопепт (n = 10)	2,1 ± 0,08***	0,24 ± 0,011***	12,0 ± 0,49***	45,3 ± 1,31***
Пентоксифілін (n = 10)	2,2 ± 0,08***	0,27 ± 0,010***	12,5 ± 0,37***	48,7 ± 1,54***
Пірацетам (n = 10)	0,61 ± 0,019	0,54 ± 0,021***	6,1 ± 0,24	17,0 ± 0,39**
Прамірацетам (n = 10)	2,3 ± 0,07***	0,39 ± 0,017***	14,0 ± 0,20***	40,0 ± 0,65***
Цереброкурин (n = 10)	3,2 ± 0,09***	0,35 ± 0,013***	19,1 ± 0,57***	56,3 ± 0,93***
Цитиколін (n = 10)	2,3 ± 0,09***	0,19 ± 0,006***	13,6 ± 0,41***	51,4 ± 1,66***

Примітки: \*\* - p < 0,01 по відношенню до активного контролю; \*\*\* - p < 0,001 по відношенню до активного контролю

**ВИСНОВКИ**

1. Формування алоксанового діабету супроводжується виснаженням глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту.
2. Ентроп, ноопепт, пентоксифілін, прамірацетам, цереброкурин та цитиколін, але не пірацетам та екстракт гінґко білоба, сприяють

відновленню активності системи глутатіону в тканинах головного мозку.

3. За ступенем активності препарати можна розмістити таким чином: цереброкурин > ентроп = цитиколін > пентоксифілін > прамірацетам > ноопепт.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1969. – 739 с.
2. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, В.В. Шпрах [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1, № 39. – С. 63–65.
3. Калинина Е.В. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, А.Н. Саприн // Успехи биологической химии. – 2008. – Т. 48. – С. 319–358.
4. Кулинский В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Успехи соврем. биологии. – 1990. – Т. 110, № 1 (4). – С. 20–33.
5. Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекция нарушений ее функции α-липоевой кислотой / Л.С. Колесниченко, В.И. Кулинский, В.В. Шпрах [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 9. – С. 36–40.
6. Халафян А.А. СТАТИСТИКА 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
7. Dave G. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy / G. Dave, K. Kalia // Cell. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 30, N 53 (5). – P.68–78.
8. Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // J. Endocrinology. – 2002. – Vol. 175, N 1. – P. 241–250.
9. Diabetes-induced changes in the 5-hydroxytryptamine inhibitory receptors involved in the pressor effect elicited by sympathetic stimulation in the pithed rat / M. Garcia, A. Moran, E. Calama [et al.] // Brit. J. Pharmacology. – 2005. – Vol. 145, N 5. – P. 593–601.

10. Dringen R. Glutathione metabolism and oxidative stress in neurodegeneration / Dringen R. // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P. 4903–4903.

11. Dringen R. Glutathione pathways in the brain / R. Dringen, J. Hirrlinger // Biol. Chem. – 2003. – Vol. 384, N 4. – P. 505–516.

12. Evidence for Accelerated Rates of Glutathione Utilization and Glutathione Depletion in Adolescents With Poorly Controlled Type 1 Diabetes / D. Darmaun, S. D. Smith, S. Sweeten [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 190–196.

13. Glutathione metabolism and its implications for health / Guoyao Wu, Yun-Zhong Fang, Sheng Yang [et al.] // Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

14. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine / Rajagopal V. Sekhar, Siripoom V. Mckay, Sanjeet G. Patel [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 162–167.

15. Urso C. Oxidative stress and endothelial dysfunction / C. Urso, G. Caimi // Minerva Med. – 2011. – Vol. 102, N 1. – P. 59–77.



УДК 616.379-008.64-092.9:612.81/82-071

**О.Г. Родинський,  
О.Г. Зінов'єва**

## **МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології  
(зав – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)*

### **Ключові слова:**

*експериментальний цукровий  
діабет, діабетична невропатія,  
електрофізіологічні дослідження*

**Key words:** *experimental diabetes,  
diabetic neuropathy,  
electrophysiological studies*

**Резюме.** *Актуальність изучения вопроса развития сахарного диабета и диабетической невропатии не теряет своего значения на сегодняшний день, так как с каждым годом продолжает расти количество больных диабетом и растет количество его осложнений, приводящих к увеличению инвалидности и смертности. Комплексного подхода к изучению рефлекторной дуги спинного мозга практически не было, встречаются единичные исследования отдельных ее звеньев, что не позволяет сделать конкретные выводы относительно поражения нервной системы при сахарном диабете. Применение электрофизиологических методов позволит комплексно подойти к изучению проблемы диабетической невропатии на экспериментальных моделях, позволит отследить все звенья рефлекторной дуги и дать полную картину поражений нервной системы, особенно на ранних сроках возникновения диабета.*

**Summary.** *The urgency of studying diabetes mellitus and diabetic neuropathy remains relevant nowadays, as each year the number of people with diabetes as well as the number of complications, increases; this leads to increased disability and death rate. Actually, there was no integrated approach to the study of spinal reflex arc, only single studies of some of its units are found; this doesn't allow to make specific conclusions about the nervous system injuries in diabetes mellitus. The usage of electrophysiological techniques provides a comprehensive approach to the problem of diabetic neuropathy in experimental models, and allows to study all the links of the reflex arc and to obtain a complete picture of the nervous system injuries, especially in early stages of diabetes.*

Цукровий діабет (ЦД) – це метаболічне захворювання, яке супроводжується гіперглікемією та порушенням обміну білків та жирів, що

призводить до специфічних довготривалих мікрораскулярних та неврологічних ускладнень [13,26,48,].

За даними на 2000 рік у світі нараховувалося близько 150 млн. хворих на ЦД, а за прогнозами на 2025 рік очікується зростання їх кількості у 2 рази [1].

ЦД вважається однією з найбільш поширених хвороб, яка щорічно забирає життя близько трьох мільйонів людей та призводить до ранньої інвалідизації та смертності через свої ускладнення [1].

Інсулінозалежний ЦД супроводжується хронічною гіперглікемією та інсуліновою недостатністю, залежно від ступеня глікемічного контролю супроводжується ускладненнями, передові місця серед яких посідають мікро- та макроангіопатія, ретинопатія та невропатії [15]. Найбільш часто зустрічаються такі ускладнення, як діабетичні невропатії (ДН), від яких залежить прогноз перебігу захворювання та якість життя хворих (больова форма невропатії, нейротрофічні виразки тощо) та смертність, зокрема автономна поліневропатія відіграє значну роль у підвищенні ризику смертності [7]. Найчастіше симптоми ДН виникають вже через кілька років після початку діабету, а в деяких випадках можуть маніфестувати раніше ніж встановлено діагноз ЦД, а поширеність ДН зростає зі збільшенням віку пацієнтів, тривалості захворювання та рівня глікемічного контролю [9]. Використання високочутливих методів діагностики невропатії, насамперед таких, як електрофізіологічні, дозволяє виявити приховані форми цього ускладнення вже на доклінічному етапі [17].

Існує кілька класифікацій ДН, за якими ряд авторів класифікують ДН залежно від переважного залучення у процес спинномозкових нервів (периферична невропатія) та/або вегетативної нервової системи (автономна невропатія), та з урахуванням того, що можуть сполучатися декілька синдромів [16]. Інші автори використовують посиндромну класифікацію, що включає такі пункти, як синдром периферичної (двобічної) невропатії, з переважним ураженням чутливих, рухових та вегетативних нервів, синдром проксимальної (симетричної чи асиметричної) невропатії рухових нервів (черепних та периферичних), синдром полірадикулопатії та плексопатії, синдром автономної (вегетативної) невропатії [6, 16]. Переваги вищезазваної класифікації полягають у тому, що при використанні сучасних методів досліджень зміни в ЦНС можливо виявити ще до виникнення скарг хворого та розвитку клінічних проявів.

Пускові фактори запуску розвитку патологічного процесу, що призводять до початку захворювання на ЦД, до кінця не вивчені. Ви-

діляють декілька етіологічних факторів у розвитку ЦД I типу: 1) віруси (Коксакі В, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, кору, цитомегаловірус, реовірус типу III); 2) дія лікарських засобів та хімічних агентів (аллоксан, стрептозотоцин, вакор, пентимідин тощо); 3) штучне вигодовування новонароджених сумішами, що містять коров'яче молоко (антигеном виступає пептид бичачого сироваткового альбуміну,  $\beta$ -лактоглобулін,  $\beta$ -казеїн); 4) стресогенні фактори [4].

При розвитку ЦД I типу патогенетична роль вірусів проявляється у вигляді їх гострої циклічної персистенції, що призводить до запуску аутоімунних процесів або гострої дії вірусів на  $\beta$ -клітини [14]. Хімічні речовини, які є ініціаторами загибелі  $\beta$ -клітин, насамперед діють шляхом генерації вільних радикалів, пошкодження ДНК та пригнічення активного транспорту [4].

В експериментальних моделях показано процеси деструкції  $\beta$ -клітин на ранніх етапах під дією макрофагів та Т-лімфоцитів, які інфільтрують острівці Лангерганса, рання інфільтрація моноцитами призводить до активації інформаційної РНК, яка стимулює виділення цитокінів – інтерлейкіну I, VI, фактору некрозу пухлин  $\alpha$ , які, у свою чергу, активують процеси вільно радикального окиснення, а розвиток лімфоцитарного інсуліту – основне патогенетичне явище при ЦД I типу, наслідком якого є загибель  $\beta$ -клітин та розвиток захворювання [4].

Вільні радикали кисню, оксиду азоту (NO), гідроксильні радикали викликають деструкцію  $\beta$ -клітин та денатурацію  $\beta$ -клітинних білків, які набувають антигенних властивостей [14].

Серед найбільш зручних експериментальних моделей виділяють стрептозотоцинову та алоксанову [3,43,57].

За умов алоксанового ЦД спостерігається підвищення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активація вільних радикалів, що викликає токсичну дію на  $\beta$ -клітини [25]. Дослідженнями на діабетичних тваринах було виявлено, що комбінація CD4+ та CD5+ Т-лімфоцитів, що виступає індикатором пошкодження  $\beta$ -клітин, є клітинно-опосередкований аутоімунний процес [59]. Інфільтрація острівців комбінацією цитокінів інтерлейкін I $\beta$  + фактор некрозу пухлин  $\alpha$  + інтерферон  $\gamma$  викликає апоптоз  $\beta$ -клітин [4]. Вважають, що апоптоз – головний процес, який лежить в основі загибелі острівцевих  $\beta$ -клітин, хоча не виключається також можливість некробіозу, який проходить за умов дефіциту АТФ [11]. У тканинах тварин з ЦД



активуються вільно радикальні, пероксидні процеси та посилюється неферментативне глікозилювання білка [8].

Таким чином можна зробити висновок, що патофізіологічні зміни при ЦД включають кілька шляхів, які призводять до апоптозу чи некробіозу, але апоптоз переважає над некробіозом [14].

Як вже зазначалося вище, діабетична невропатія – одне з найбільш поширених ускладнень ЦД, яке призводить до ранньої інвалідизації та смертності [6].

Виділяють декілька механізмів розвитку невропатії, які розвиваються внаслідок тривалої гіперглікемії [1,6,48]. Однією з найбільш широко визнаних гіпотез вважають активацію поліолового шляху обміну глюкози [1,11]. У нервовій тканині накопичується сорбітол, який є осмотично активним [17]. Процес відбувається під дією ферменту альдозоредуктази, який при високих концентраціях глюкози запускає перетворення глюкози на сорбітол [11], який, у свою чергу, перетворюється на фруктозу [6]. Накопичення цих продуктів призводить до виникнення набряку та набухання нервових клітин за рахунок підвищення осмолярності їх цитоплазми [6,11,17].

У цей же час внаслідок гіперглікемії відбувається зниження в тканинах міоїнозиту, внаслідок чого порушується передача нервових імпульсів за рахунок зниження активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази [21]. Зрештою це призводить до дегенерації нервових волокон та порушення швидкості проведення збудження по нерву [1,11].

Показано, що у тварин з експериментальним ЦД відбувається сповільнення транспорту аксоферментів, а також нейротрофічних і ростових факторів. Ферментативне та неферментативне глікозилювання білків, зокрема мієліну, призводить до демієлінізації та порушення аксонального транспорту [1].

Наступною складовою у патогенезі ДН є оксидантний стрес [8]. Генерація вільних радикалів відбувається за рахунок аутоокиснення глюкози з переходом в енольну форму, активацією поліолового шляху та неферментативним глікозилюванням білків [8,17].

Також важливу роль відіграє одночасне пригнічення антиоксидантної системи організму [8], особливо коли в ЦНС активність цієї системи значно нижча, ніж в інших тканинах організму [26]. Вільні радикали викликають порушення структури ферментних білків, ліпідів, клітинних мембран [1,8]. За умов недостатності антиоксидантної системи посилюються процеси ПОЛ

[1], різко зростає кількість вільних радикалів, які викликають пошкодження ДНК і, як наслідок, загибель клітини [17]. Метаболічні зміни при експериментальному ЦД відповідають змінам у хворих на інсулінозалежний ЦД [13].

При зниженні рівня глутатіону зменшується кількість оксиду азоту (NO) [8], що призводить до пошкодження ендотелію судин, що, в свою чергу, викликає наступну ланку патогенезу ДН – «судинну»: порушення реологічних властивостей крові (посилене тромбоутворення, підвищений судинний тонус) [1,22]. На думку багатьох авторів, мікроангіопатія *vasa nervorum* є однією з головних причин виникнення ДН, яка розвивається за рахунок зниження кровопостачання нерва та дегенерації нервових волокон, а також не виключається значення аутоімунних механізмів – у хворих виявляють аутоантитіла до нервової тканини, а також підвищення осадження Ig G і M на мієліні [1].

Для вивчення функціонального стану як центральної, так і периферичної нервової системи застосовуються електрофізіологічні методи дослідження, що дозволяють дослідити активність цих утворень ще до появи клінічних проявів невропатії, а це дає змогу встановити початок розвитку порушень та своєчасно призначити адекватну профілактику чи лікування [24]. Як було сказано вище, діабетичну невропатію поділяють на автономну та соматичну [51]. Так звана автономна невропатія проявляється дисфункцією дрібних волокон симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, між ними спостерігається дисбаланс у вигляді підвищення тонуусу симпатичного відділу та зниження тонуусу парасимпатичного [2]. Автономна діабетична невропатія охоплює всі відділи автономної нервової системи – кардіоваскулярна невропатія, гастроінтестинальна, сечостатева, еректильна дисфункція, статевая дисфункція у жінок чи навіть анемія [7,24].

Електрофізіологічні дослідження соматичної нервової системи є високоінформативними методами через можливість їх застосування як у людей (неінвазивним шляхом), так і в експерименті з тваринами (інвазивно) [24].

Особливого значення надають електронейроміографії (ЕНМГ) як методу, що є доступним для дослідження у людей. Електроміографія - це метод полімодального дослідження явищ біоелектричної активності периферичного нервово-м'язового апарату під час збудження м'язових волокон [27].

При дослідженні периферичного нервово-м'язового апарату дослідники визначають, що ДН

має сенсорний характер, особливо на початкових етапах захворювання, це в першу чергу стосується слабкомієлінізованих та немієлінізованих волокон (A<sub>Δ</sub> і C) [7]. Пошкодження, за умов ЦД, тонких немієлінізованих волокон викликає втрату поверхневої чутливості, больову форму невропатії (більш може бути гострим чи ниючим, виникають парестезії, алодинія) [24]. При пошкодженні товстих волокон виникає втрата глибокої чутливості (вібраційної, м'язово-суглобової) випадіння сухожильних рефлексів [22, 24, 35]. Зі збільшенням тривалості захворювання в процес починають залучатися також рухові волокна [22,24], здебільшого нижніх кінцівок (чим дистальніше – тим більші прояви невропатії) [10]. За умов ЦД при аналізі ЕНМГ відзначають зниження амплітуди М-відповіді, яке може бути наслідком аксонального пошкодження та блоку проведення, наслідком чого може бути випадіння функції, відзначають також збільшення латентного періоду та відсутність Н-рефлексу [10,21]. При дослідженні ЕНМГ у дітей з ЦД також спостерігають схожі прояви у вигляді зниження амплітуди та зменшення швидкості проведення нервового імпульсу, ці дослідження підтверджують ранній розвиток ДН рухових волокон уже в дитячому віці [19].

Дослідження на тваринах з експериментальним ЦД також показали не тільки зменшення швидкості проведення збудження по нерву, але й зменшення амплітуди потенціалу дії (ПД), збільшення латентного періоду, зниження тетанічної потенціалії (при частотному подразненні нерва відзначено, що нерв у тварин з ЦД більш стійкий до високочастотної стимуляції, тож досягти тетанусу у разі ЦД важче, ніж у здоровому м'язі) [53].

У дослідженнях функціонального стану скелетних м'язів в умовах ЦД виявлено зниження мембранного потенціалу спокою, зменшення частоти потенціалу кінцевої пластинки, що дослідники пов'язують з можливістю зміни входження Ca<sup>2+</sup> через потенціалозалежні Ca<sup>2+</sup>-канали кінцевої пластинки [38]. Доказом раннього розвитку невропатії також є те, що зниження електрофізіологічних показників виникає раніше, ніж проявляється дефект нейрофіліментів, аксональна атрофія та атрофія нервових терміналей [60]. Зміни швидкості проведення нервового імпульсу, за різними даними, починають проявлятися вже через кілька тижнів від початку діабету в експериментальних тварин та є вже достовірними на четвертому тижні захворювання, що особливо яскраво виражено у разі неадекватного глікемічного контролю, при якому

зростає рівень кінцевих продуктів гліколізування в периферичному нерві та приєднуються розлади кровопостачання нервового стовбура [56].

Належить також зазначити, що нижні кінцівки залучаються до процесу першими порівняно з верхніми, що показують дослідження швидкості проведення нервового імпульсу, яка більш достовірно знижується саме на нижніх кінцівках [30].

Окремо варто виділити значення діабетичної невропатії у розвитку такого ускладнення як діабетична стопа, прогресування розвитку якої може призвести до втрати кінцівки. В основі її розвитку лежить дистальна невропатія, що починається з втрати чутливості за типом шарпеток, а також мікроангіопатія внаслідок нейрогенної дизрегуляції, що призводить до розвитку виразок за рахунок мікротравматизації та порушення кровопостачання кінцівки [11].

ДН має здатність до прогресування та може поширюватися на всі відділи нервової системи: від дистальних до проксимальних відділів периферичної нервової системи та всі відділи ЦНС [50]. До процесу може залучатися спинний мозок, особливо його задні корінці, що спостерігається вже через місяць від початку моделювання експериментального ЦД, а вслід за ними залучаються і моторні, що пояснюють активацією перекисного окиснення ліпідів, яка призводить до корінцевої мієлінопатії [54], та пошкодженням мітохондрій, особливо їх внутрішніх крист у вигляді набрякання та розриву внаслідок нейротоксичної дії глюкози, що спостерігається і у клітинах Шваннівської оболонки [41]. Сенсорний та руховий дефіцит на таких ранніх термінах захворювання дослідники пов'язують також з мікросудинною патологією – ангіопатія *vasa nervorum* [47]. Помітну роль у сповільненні нервової провідності, дисфункції нервових волокон та аксональної атрофії крупних волокон відіграє підвищення 12/15- ліпооксигенази у периферичних соматичних нервах, у цих же дослідженнях відзначають, що сповільнення нервової провідності спостерігається вже на 4-8 тижнях захворювання у експериментальних тварин та зумовлене порушенням ендоневрального кровотоку, а з 12 тижня відзначається помітна кореляція між товщиною мієлінової оболонки та сповільненням швидкості проведення [35].

Особливого значення набуває дослідження функціонування нейронів задніх рогів СМ в умовах ЦД через їх внесок у формування невропатичного болю, що значно порушує якість життя хворих на ДН. Це підтверджують дані про

те, що підвищення експресії mGluR5 призводить до підвищення глутаматергічного входу у аферентні нейрони задніх рогів, і це також може сприяти формуванню невропатичного болю [29]. Амплітуда постсинаптичних збуджуючих токів, викликаних з дорсальних корінців, і частота спонтанних збуджуючих постсинаптичних токів достовірно вища у діабетичних тварин порівняно зі здоровими, наслідком чого є гіперактивність нейронів цих корінців, що призводить до підвищеної стимуляції ноцицептивного входу та до розвитку механічної гіперчутливості [44], що в кінцевому варіанті призводить до таких клінічних проявів як алодинія, гіперестезія, парестезія, відчуття оніміння чи поколювання, що значно порушують якість життя хворих [35]. Ще однією причиною вважають те, що у нейронах задніх рогів підвищується активність потенціалзалежних  $Ca^{2+}$ -каналів, через це знижується вихід  $Ca^{2+}$  з цитоплазми в ендоплазматичний ретикулум, тож ці канали відіграють важливу роль як підсилювачі ноцицептивного сигналу [40]. Зміни осмолярності плазми крові й позаклітинної рідини також можуть сприяти збільшенню симптомів хронічного болю при ДН, що демонструють дослідження на лабораторних тваринах *in vivo* при перфузії гіпертонічним розчином глюкози заднього корінця спинного мозку на рівні L<sub>5</sub>, та отримували при цьому механічну гіпералгезію на іпсилатеральній стороні [46]. Певний внесок у розвиток больової невропатії також вносить підвищення функції тетродотоксинчутливих і тетродотоксиннечутливих  $Na^{+}$ -каналів, що призводить до збільшення току  $Na^{+}$ , а це, свою чергу, призводить до формування больових відчуттів [36]. Окремо можна виділити краніальну невропатію, що може проявлятися у сенсоневральній втраті слуху як наслідок атрофії спірального ганглію та/або мієлінопатію VIII пари черепних нервів, невропатію лицьового нерву; її визначають по подовженню латентного періоду рефлексу моргання, що може бути наслідком зниження швидкості проведення по лицьовому нерву [30].

Належить зазначити, що при подальшому прогресуванні ДН порушується провідність по центральних аферентних шляхах, зменшується швидкість центральної провідності, знижується контроль за периферією, що призводить до подальшого прогресування невропатії [12]. Особливо помітним є подовження часу центральної провідності у структурах спинного мозку, що пов'язано зі зниженням кількості мієлінізованих волокон, особливо важливим є той факт, що подібні зміни зустрічаються у пацієнтів з без-

симптомним ураженням спинного мозку [42]. Пошкодження спинного мозку в електрофізіологічних методах дослідження відзначають при відведенні поверхневого потенціалу від тонкого пучка [37]. В експериментальних дослідженнях відзначають, що суттєві зміни в периферичній нервовій системі визначаються вже протягом першого тижня, а в ЦНС вже через 3 місяці від початку гіперглікемії [50].

Суттєвого значення набуває метод вивчення викликаних потенціалів завдяки його доступності та використанні у клінічній діагностиці, а також інформативності при проведенні оцінки стану нервової системи та прогнозуванні подальшого перебігу захворювання [28]. Методом вивчення моторних викликаних потенціалів з нижніх та верхніх кінцівок показано, що подовжується центральний час проведення, зміни більш виражені з нижніх кінцівок, що проявляється у зниженні амплітуди викликаних потенціалів первинної сенсорної кори у відповідь на стимуляцію сидничного нерва [52]. Виявляються помітні нейрофізіологічні зміни у вигляді збільшення латентності всіх піків викликаних потенціалів, збільшення їх амплітуди при дослідженні коротколатентних слухових викликаних потенціалів, які найбільш виражені в області середнього мозку, які корелюють зі збільшенням тривалості захворювання, що пов'язують з пошкодженням нейрональних мембран, яке визначається рівнем нейроспецифічної енолази крові [23]. У хворих на ЦД визначається також зниження амплітуди та збільшення інтерпікової латентності викликаних зорових потенціалів, що реєструється у четвертій частині хворих вже на доклінічному етапі [33].

В умовах ЦД також спостерігається таламічна дисфункція, про що свідчать дослідження магнітно-резонансної спектроскопії [5]. В окремих дослідженнях відзначають, що аберантні рівні спонтанної активності вентральних задньолатеральних нейронів таламуса можуть сприяти розвитку невропатичного болю [39].

У деяких дослідженнях звертається увага на ушкодження гіпокампальної області у вигляді різноманітних змін: зниження швидкості проведення у гранулярних клітинах гіпокампу, підвищення кількості збуджуючих залпів обох перфорантних шляхів і моховитих волокон [31]. Показано, що викликана відповідь на частотну стимуляцію гіпокампа у діабетичних тварин значно знижена, що пояснюють змінами пре- і постсинаптичних частин, а ці зміни відіграють важливу роль у змінах пластичності гіпокампа [58]. Порушення функції гіпокампа призводить

до зниження здатності до навчання, яку виявляють у дослідженнях з просторового навчання тварин з ЦД, морфологічне пояснення цьому знаходять у зниженні щільності дендритних шипиків у гіпокампальних пірамідальних клітинах, це призводить до порушення можливості отримання інформації одним нейроном від групи нейронів, що, в свою чергу, викликає порушення координації між популяцією клітин, наслідком чого є порушення формування пам'яті [45].

Стан головного мозку за умов ЦД демонструють електроенцефалографічні дослідження [20]. У хворих на ЦД виявляють значні зміни ритмів: збільшення інтенсивності повільного  $\Delta$ -ритму, зниження інтенсивності  $\alpha$ -ритму, і чим більший термін захворювання, тим більші порушення біоелектричної активності головного мозку. Припускають, що причиною цього може бути дисфункція мезодіенцефальних структур, яка може призводити до порушення роботи ретикулярної формації як активатора електрогенезу кори великих півкуль [18]. За іншими

даними, можна зустріти протилежну картину, таку як дезорганізований тип електроенцефалограми з перевагою  $\theta$ - і  $\Delta$ -активності [20].

### ПІДСУМОК

Актуальність вивчення питання розвитку ЦД і діабетичної невропатії не втрачає свого значення на сьогоднішній день, оскільки з кожним роком продовжує зростати кількість хворих на діабет і зростає кількість його ускладнень, що призводять до збільшення інвалідності та смертності. Комплексного підходу до вивчення рефлекторної дуги спинного мозку практично не було, зустрічаються поодинокі дослідження окремих її ланок, що не дає змоги зробити конкретні висновки щодо ураження нервової системи. Застосування електрофізіологічних методів дасть змогу комплексно підійти до вивчення проблеми діабетичної невропатії в експериментальних моделях, дасть змогу відслідкувати всі ланки рефлекторної дуги та дати повнішу картину уражень нервової системи, особливо на ранніх строках виникнення діабету.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №10. – С.57-64.
2. Балаболкин М.И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета / М.И.Балаболкин, Т.Е.Чернышева // Терапевт. архив. – 2003. – №10. – С.11-16.
3. Воспроизводимость экспериментальной модели сахарного диабета 1 типа / А.Н. Пужалин, Т.И. Пономарева, А.Н. Мурашев [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т.8, №1. – С.214-214.
4. Генетические и иммунологические аспекты сахарного диабета 1-го типа / И.И.Дедов, В.А.Петеркова, Т.Л. Кураева [и др.] // Успехи физиол. наук. – 2003. – №1. – С.45-61.
5. Гурьева И.В. Применение дулоксетина – двойного ингибитора обратного захвата в лечении болевой диабетической невропатии / И.В. Гурьева // Сахарный диабет. – 2009. – №1. – С.55-58.
6. Дзяк Л.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) / Л.А. Дзяк, О.А. Зозуля // Междунар. неврол. журнал. – 2008. – №4. – С.86-92.
7. Жулев С.Н. Комплексная нейрофизиологическая диагностика полиневропатического синдрома / С.Н. Жулев // Вестник Рос. воен.-мед. академии – 2009. – № 2(26). – С.110-117.
8. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современ. технологии в медицине. – 2010. – №3. – С.104-112.
9. Зеликсон Ю.И. Диабетическая полинейропатия / Зеликсон Ю.И. // Новая аптека. – 2010. – №6. – С.40-41.
10. Зиновьева О.Е. К оценке функционального состояния периферического нейромоторного аппарата у больных сахарным диабетом/ О.Е. Зиновьева, Ф.Е. Горбачева, В.А. Парфенов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, №4. – С. 18-22.
11. Калинин А.П. Диабетическая невропатия / Калинин А.П., Рудакова И.Г., Котов С.В. // Альманах клинич. медицины. – 2001. – №4. – С.95-107.
12. Карпович Е.И. Роль центральных механизмов в развитии и прогрессировании диабетической полиневропатии у подростков / Е.И. Карпович, О.В. Колпашникова, Н.Н. Степанова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2005. – Т.105, №6. – С.4-9.
13. Кокошкина О.А. Биохимические изменения и их фармакологическая коррекция при сахарном диабете / О.А. Кокошкина, С.Г. Коломойчук // Ученые записки Таврич. нац. ун-та. Серия “Биология”. – 2003. – Т.16(55), №3. – С.91-97.
14. Колесник Ю.М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю.М. Колесник, М.А. Орловский // Проблемы эндокринологии. – 2004. – №2. – С.3-10.
15. Кривко Ю.Я. Диабетична ретинопатія. Обмін сорбітолу в кристалику ока шурів при стрептозоциновому діабеті / Ю.Я. Кривко // Експерим. та

- клініч. фізіологія і біохімія. – 2001. – №2(14). – С.80-82.
16. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании / Т.Р.Бурса, И.А.Строков, М.В. Новосадова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 1. – С.9–13.
17. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете - клинические проявления и лечение / Б.Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С.27-32.
18. Маньковский Б.Н. Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом / Б.Н. Маньковский // Лікарська справа – 1993. – № 5-6. – С. 98–101.
19. Мейгал А.Ю. Параметры потенциала действия двигательных единиц у больных сахарным диабетом при накожном отведении электромиограммы / А.Ю. Мейгал, А.Л. Соколов, Т.В. Варламова // Физиология человека. – 2007. – №1. – С.92-96.
20. Михайличенко Т.Е. Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных сахарным диабетом методом ЭЭГ-картирования / Т.Е. Михайличенко, Е.В. Бессмертная // Питання експерим. та клініч. медицини. – 2011. – Т.3, № 15. – С.139-142.
21. Неретин В.Я. Клинико-электрофизиологическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов / В.Я. Неретин, С.В. Котов, Л.В. Петина // Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова. – 1997. – №2. – С.34-38.
22. Пирадов М.А. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // Русский. мед. журнал. – 2006. – Т. 14, № 23. – С.1649 – 1652.
23. Пузикова О.З. Нейрофизиологические аспекты формирования церебральных нарушений у подростков при сахарном диабете 1го типа / О.З. Пузикова, А.А. Афонин, А.Я. Бабианц, Л.С. Михайличенко // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №3. – С.27-31.
24. Сивоус Г. Клиническая характеристика диабетической периферической полиневропатии у детей и подростка / Г.Сивоус // Врач. – 2004. – №2. – С.43-45.
25. Состояние цитозоматических мембран при экспериментальном сахарном диабете / Н.П. Микаэлян, Ю.А. Князев, А.Е. Гурина [и др.] // Сахарный диабет. – 1999. – №3(4). – С.1-6.
26. Тржецинський С.Д. Стан гормонального, вуглеводного, ліпідного обміну та вільнорадикального окислення у тварин з експериментальним діабетом / С.Д.Тржецинський, М.П.Красько // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2001. – Т.14, №2. – С.83-88.
27. Хамдони А.А.Б. Электромиография как метод объективизации результатов физической реабилитации травм связочного аппарата коленного сустава после хирургического лечения А.А.Б.Хамдони / Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2008. – №1. – С.8-11.
28. Швыркова Н.А. Состояние ЦНС при экспериментальном сахарном диабете / Н.А. Швыркова // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 2, №1. – С.39-45.
29. Altered synaptic input and GABAB receptor function in spinal superficial dorsal horn neurons in rats with diabetic neuropathy / X-L. Wang, H-M. Zhang, S-R. Chen, H-L. Pan // J. Physiol. – 2007. – Vol.579, N 3 – P.849–861.
30. Brainstem Auditory Evoked Potentials Study in Patients with Diabetes Mellitus / C-R. Huang, C-H. Lu, H-W. Chang [et al.] // Acta Neurol Taiwan. – 2010. – Vol.19. – P.33-40.
31. Candy S.M. Neuronal excitability and conduction velocity changes in hippocampal slices from streptozotocin-treated diabetic rats / S.M. Candy, M.S. Szatkowski // Brain Res. – 2000. – Vol.863, N1-2. – P.298-301.
32. Carsten R.E. Impairment of spinal cord conduction velocity in diabetic rats. / R.E. Carsten, L.R. Whalen, D.N. Ishii // Diabetes. – 1989. – Vol.38, N 6. – P.730-736.
33. Comi G. Visual evoked potentials in diabetic teen-agers: influence of metabolic control and relationship with peripheral neuropathy. / G. Comi, V. Martinelli, G. Galardi [et al.] // Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol. – 1986. – Vol.9, N 2-4. – P.85-7.
34. Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, R.E. Maser, B.D. Mitchell, R. Freeman // Diabetes Care. – 2003. – Vol.26. – P.1553–1579.
35. Different roles of 12/15-lipoxygenase in diabetic large and small fiber peripheral and autonomic neuropathies / I.G.Obrosova, R.Stavniichuk, V.R.Drel [et al.] // Am. J. Pathology. – 2010. – Vol.177, N 3. – P.1436-1447.
36. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in tetrodotoxin-sensitive and -resistant sodium channels in dorsal root ganglion neurons in the rat / S. Hong, T.J. Morrow, P.E. Paulson [et al.] // J. Biological Chemistry. – 2004. – Vol.279, N 28. – P.29341–29350.
37. Electrophysiological study of dorsal column function in streptozocin-induced diabetic rats: comparison with 2,5-hexanedione intoxication / Terada M., Yasuda H., Kikkawa R. [and al.] // J. Neurol Sci. – 1993. – Vol.115, N 1. – P.58-66.
38. Fahim M.A. Early morphological remodeling of neuromuscular junction in a murine model of diabetes / M.A. Fahim, M.Y. Hasan, W.B. Alshuaib // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol.89. – P.2235-2240.
39. Fischer T.Z. Thalamic neuron hyperexcitability and enlarged receptive fields in the STZ model of diabetic pain / T.Z. Fischer, A.M. Tan, S.G. Waxman // Brain Res. – 2009. – Vol.1268. – P.154-161.
40. In-vivo silencing of the Cav3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy / R.B. Messinger, A.K. Naik, M.M. Jagodic [et al.] // Pain. – 2009. – Vol.145, N 1-2. – P.184–195.
41. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia /

- T.-J. Huang, S.A. Price, L. Chilton [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – P.2129-2136.
42. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in diabetes mellitus / P. Varsik, P. Kucera, D. Buranova, M. Balaz // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol.7, N 4. – P.712-715.
43. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia*. – 2008. – Vol.51, N 2. – P.216-226.
44. Li J-Q. Regulation of increased glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons by mGluR5 in diabetic neuropathic pain / J.-Q. Li, S.-R. Chen, H. Chen [et al.] // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol.112, N 1. – P.162–172.
45. Liu K. Impaired neural coordination in hippocampus of diabetic rat / Liu K., Xie K.-N., Qiao Z.-M. [and al.] // *Acta Physiologica Sinica*. – 2009. – Vol.61, N 5. – P.417-423.
46. Matsuka Y. Hyperosmolar solutions selectively block action potentials in rat myelinated sensory fibers: implications for diabetic neuropathy / Y. Matsuka, I. Spiegelman // *J. Neurophysiol.* – 2004. – Vol.91. – P.48–56.
47. Morphometry of dorsal root ganglion in chronic experimental diabetic neuropathy / M. Kishi, J. Tanabe, J.D. Schmelzer, P.A. Low // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – P.819–824.
48. Nathan D.M. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? / D.M. Nathan // *Ann. Inter. Medicine*. – 1996. – Vol.124, N 1, Part. 2. – P.86-89.
49. Neither B lymphocytes nor antibodies directed against self antigens of the islets of langerhans are required for development of virus-induced autoimmune diabetes 1,2 / A. Holz, T. Dyrberg, W. Hagopian [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol.165. – P.5945-5953.
50. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment / G.-J. Biessels, N.A. Cristino, G.-J. Rutten [et al.] // *Brain*. – 1999. – Vol.122. – P.757-768.
51. Öztürk Y. Diabetic complications in experimental models / Öztürk Y., M.V. Altan, N Ari // *Tr. J. Medical Sciences*. – 1998. – N22. – C.331-341.
52. Piriz J. Independent alterations in the central and peripheral somatosensory pathways in rat diabetic neuropathy / J. Piriz, I. Torres-Aleman, A. Nunez // *Neuroscience*. – 2009. – Vol.160, N 2. – P.402-411.
53. Schiller Y. Neuromuscular Transmission in Diabetes: Response to High-Frequency Activation / Y. Schiller, R. Rahamimoff // *J. Neuroscience*. – 1989. – Vol.9, N 11. – P.3709-3719.
54. Schmeichel A.M. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy / A.M. Schmeichel, J.D. Schmelzer, P.A. Low // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – P.165–171.
55. Serra J. Microneurography in rats: a minimally invasive method to record single C-fiber action potentials from peripheral nerves in vivo / J. Serra, H. Bostock, X. Navarro // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol.470, N 3. – P.168-174.
56. Skalská S. Neuropathy in a rat model of mild diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin: effects of the antioxidant stobadine in comparison with a high-dose  $\alpha$ -lipoic acid treatment / S. Skalská, P. Kučera Z., Goldenberg // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2010. – Vol.29. – P.50–58.
57. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // *Physiol. Res.* – 2001. – Vol.50. – P.536-546.
58. Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats / A. Kamal, G.J. Biessels, W.H. Gispen, G.M. Ramakers // *Brain Res.* – 2006. – Vol.1073-1074. – P.276-280.
59. Winter W.E. Type I insulin-dependent diabetes mellitus: a model for autoimmune polygenic disorders / W.E. Winter // *Adv. Dent. Res.* – 1996. – Vol.10, N 1. – P.81-87.
60. Zochodne D.W. Accelerated diabetic neuropathy in axons without neurofilaments / D.W. Zochodne, H.-S. Sun, C. Cheng, J. Eyer // *Brain*. – 2004. – Vol.127. – P.2193–2200.



**А.В. Самойленко,  
О.Д. Салюк,  
В.Ю. Орищенко,  
В.М. Бабенко,  
Д.О. Коновалова,  
Г.Ю. Крісс**

## **ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ПРОПЕДЕВТИКИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра терапевтичної стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. А.В.Самойленко)*

**Ключові слова:** кредитно-модульна система навчання, пропедевтика, терапевтична стоматологія, практичні навички  
**Key words:** credit-module teaching system, propedeutics, therapeutic Stomatology, practical skills

**Резюме.** В статті приведено аналіз учебно-методического обеспечения преподавания пропедевтики терапевтической стоматологии в условиях кредитно-модульной системы.

**Summary.** The article is devoted to the analysis of methodical provision of Propedeutics of Therapeutic Stomatology teaching according to the Bologna credit-module educational system.

Реформування системи навчання студентів стоматологічних факультетів згідно з вимогами кредитно-модульної системи вимагає зростання ролі професійної підготовки майбутніх лікарів [1,2,4]. Специфіка стоматологічної освіти полягає в тому, що окрім теоретичних знань студентів, необхідне формування відмінних мануальних навичок, оскільки виконання маніпуляцій на обмеженому просторі у порожнині рота вимагає практично ювелірної роботи дрібним інструментом [3]. Основною вимогою стоматологічної освіти є наявність фантомного класу і клінічних баз. Відточувати мануальні навички необхідно на спеціальних фантомах-симуляторах. Тільки повне засвоєння базового набору мануальних навичок у рамках фантомного курсу дає можливість студенту впевнено відчувати себе у клініці при оволодінні технологіями та матеріалами.

Враховуючи надзвичайну важливість підготовки студента до самостійної роботи в поліклініці, курс пропедевтики на кафедрі терапевтичної стоматології був створений з першого року її існування. Одночасно на курсі пропедевтики терапевтичної стоматології мають можливість навчатися 30 студентів. Для кожного студента робоче місце обладнане портативними бормашинами. На жаль, частина обладнання для препарування каріозних порожнин була придбана ще за часів заснування кафедри, у зв'язку з чим постійно виникають проблеми з їх ремонтом через брак запчастин. До того ж нове сучасне устаткування, яким поповнився фантомний курс, значно відрізняється від попереднього ергономічними характеристиками. Але його недостатня кількість не може задовольнити потреби кафедри. При відпрацюванні практичних навичок

кожному студенту надається можливість услід за викладачем самостійно відпрацювати елементи лікарських маніпуляцій на фантомах, препаратах сухих щелеп, моделях щелеп з гіпсу. На жаль, сучасні фантоми та інноваційні системи викладання пропедевтичного курсу коштують дорого. Тому викладачі кафедри докладають значних зусиль для поповнення фантомного курсу необхідними наочними приладами. Матеріально-технічна база постійно поповнюється інструментами, пломбувальними матеріалами, гіпсовими моделями зубів, фантомами щелеп з видаленими зубами, підготовленими робітниками кафедри.

Засновник кафедри професор Григорій Іларіонович Сирота навіть в останні роки свого життя надавав особливого значення методичному забезпеченню навчального процесу на пропедевтичному курсі та особисто проводив практичні заняття. Багаторічні традиції, закладені на кафедрі при організації та проведенні практичних занять на фантомному курсі, підтримуються та примножуються до теперішнього часу. Не випадково й молоді викладачі починають свою педагогічну діяльність на кафедрі з пропедевтичного курсу.

Послідовне відпрацювання практичних навичок на фантомах проводиться й на старших курсах у клініці. Викладачі кафедри, перш ніж допустити студента, магістра, клінічного ординатора, аспіранта до прийому пацієнта з ускладненим карієсом, перевіряють правильне виконання молодим спеціалістом складних ендодонтичних маніпуляцій на фантомі.

Накопичений багаторічний досвід сприяв безболісному гнучкому переходу до навчання згідно з вимогами кредитно-модульної системи (КМС),

що проводиться на кафедрі терапевтичної стоматології з 2010-2011 навчального року.

Викладання фантомного курсу терапевтичної стоматології на цей час проводиться в рамках навчальної дисципліни «Пропедевтика терапевтичної стоматології» в умовах кредитно-модульної системи згідно з навчальною програмою, затвердженою МОЗ України (2010р.). Відповідно до цієї програми для вивчення пропедевтики терапевтичної стоматології відводиться 135 годин (з них 10 годин – лекційних, 80 – аудиторна і 45 – самостійна позааудиторна робота студентів), 4,5 кредиту. Програма з пропедевтики терапевтичної стоматології структурована в 2 модуля, у тому числі 4 змістовні модуля.

Теперішня навчальна програма порівняно з попередньою містить певні корективи, а саме: замість одного практичного заняття на вивчення будови зуба, особливо анатомо-топографічних особливостей порожнини зубів, відводиться чотири заняття. Це пов'язано з вимогами надбання студентами знань сучасної реставраційної стоматології та ендодонтичних втручань. Поряд з істотним підвищенням вимог до рівня і якості знань студентів відкрито простір для вияву й розвитку здібностей та можливостей кожного з них. З метою оптимізації процесу навчання, студентам для самостійної роботи пропонується виліпити з пластиліну зуби з урахуванням їх анатомічних особливостей будови, відновити в розрізі топографічні особливості будови порожнини зуба. Це сприяє формуванню у студентів більш чіткого об'ємного уявлення про будову зубів. Відповідно вдосконалюються навчальні методики з питань естетичного моделювання та реставрації зубів, а саме покрокове навчання формоутворення коронкової частини зубів з урахуванням їх форми, кольору та функціональних характеристик. Створені мультимедійні презентації з питань використання інноваційних технологій. Це дозволить підвищити рівень та якість підготовки студентів з питань гармонічного відновлення форми і функції зубо-щелепного апарату та застосовувати в подальшому отримані знання в клінічній практиці.

Позитивним, на наш погляд, є створення методичних вказівок для самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів. На початку кожної методичної рекомендації практичного заняття наведена структура модулів, перелік контрольних питань та практичних навичок, опанування якими є необхідним для повноцінного засвоєння теми. У теоретичній частині позааудиторної самостійної роботи студент повинен

висвітлити основні питання теми, створити тематичні рисунки та схеми.

На початку заняття викладач проводить тестування з використанням тестів, складених викладачами кафедри, та обов'язково якірними тестами у форматі МЛП «Крок-2». На другому етапі заняття перевіряється ступінь володіння студентом обсягом теоретичного матеріалу за темою заняття. Усне опитування надає студенту можливість навчитися правильно формулювати свої думки. Це, з одного боку, сприяє послідовному формуванню у студента клінічного мислення, необхідного йому протягом подальших років навчання та в майбутній роботі лікаря. А з іншого – спроба студента віртуально уявити та розповісти методику виконання певної практичної навички приведе до усвідомленого виконання ним цієї маніпуляції на фантомі згідно з заданим алгоритмом. Під час аудиторної самостійної роботи студенти на фантомах відпрацьовують практичні навички для підтвердження повноцінного засвоєння теми. Наприкінці кожного практичного заняття викладач підраховує інтегративну оцінку успішності студента на занятті. Вона складається з трьох компонентів: результатів тестування, усного опитування та практичної роботи на фантомах, що підвищує об'єктивність та допомагає стандартизувати оцінювання. Для об'єктивності контролю знань студентів до проведення модуля залучаються досвідчені викладачі та доценти кафедри.

Використання ширшої шкали оцінки знань та практичних вмінь при навчанні за КМС стимулює виконання індивідуальних завдань. На нашій кафедрі впроваджено, крім реферативних повідомлень та виготовлення моделей зубів різних груп, проведення студентами мультимедійних презентацій. Індивідуальна самостійна робота виступає як спосіб залучення найбільш талановитих студентів до виконання дослідницької роботи в студентському науковому гуртку кафедри з подальшою підготовкою доповідей на наукову конференцію.

Враховуючи невелику кількість навчальних годин, відведених на вивчення складного та важливого розділу ендодонтії, на кафедрі застосовуються фантоми з видаленими зубами для відпрацювання практичних маніпуляцій у кореневих каналах зуба протягом всього періоду навчання студента в клінічних умовах. Співробітниками кафедри оформлена і впроваджується в навчальному процесі раціоналізаторська пропозиція «Фантом коронкової і кореневої пульпи зуба при різних її станах» [5].



Для засвоєння програмного матеріалу з фантомного курсу на кафедрі терапевтичної стоматології готується до друку I частина навчально-методичного посібника, який повністю відповідає вимогам кредитно-модульної системи і суттєво допоможе в підготовці до практичних занять як вітчизняним, так і іноземним студентам.

Таким чином, вдосконалення вищої медичної освіти має велику практичну значущість, оскільки якість спеціалістів ще не досягла рівня реальних вимог, які існують у сфері професійної діяльності лікаря-стоматолога. Використання рейтингової системи оцінки знань студентів-стоматологів відповідає основним тенденціям організації навчального процесу в медичних

вищих навчальних закладах економічно розвинених країн світу і буде сприяти інтеграції до єдиного міжнародного освітянського простору. Пропедевтика терапевтичної стоматології є окремою дисципліною, за своєю сутністю тим предметом, при вивченні якого відпрацьовуються всі практичні навички, які студент буде використовувати протягом наступних років навчання в академії. Впровадження КМС організації навчального процесу позитивно вплинуло на результат засвоєння студентами практичного курсу. Вона стимулює студентів активніше працювати самостійно, відпрацьовувати низку практичних навичок, обов'язкових для своєчасного складання підсумкового модуля.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончаров С.М. Кредитно-модульна система організації навчального процесу: методичні аспекти : монографія / С.М. Гончаров, В.А. Гурин.-Рівне: НУВГП, 2008. – 626 с.

2. Ждан В.М. Підготовка стоматологів в Україні і Болонський процес/ В.М. Ждан, В.М. Бобирьов, О.В. Шешукова // Медична освіта. – 2007. – № 2. – С.37-39.

3. Косенко К.М. Методичні аспекти формування у студента-стоматолога практичних навичок та умінь /

К.М. Косенко // Вісник стоматології. – 2006. - №3. – С.89-90.

4. Медична освіта в Україні / Ю.В.Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець [та ін.]. – К.:Книга плюс, 2005. – 383 с.

5. Рац. предложение Фантом коронковой и корневой пульпы при различном ее состоянии / В.В. Миронова, О.Д. Салюк. - №27/93 от 13.12.1993 г.



УДК 616.411 – 092.9: 537. 531: 615. 37

*О.М. Шаранова*

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИМ ПОЛЕМ І НАСТУПНОМУ ВВЕДЕННІ РОЗЧИНУ ЕХІНАЦЕЇ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра урології, оперативної хірургії та топографічної анатомії  
(зав. – д. мед. н., проф. В.П.Стусь)*

**Ключові слова:** селезінка, лімфатичний фолікул, електромагнітне поле, розчин ехінацеї

**Key words:** spleen, lymphatic follicle, electromagnetic field, Echinacea solution

**Резюме.** В данній роботі представлені результати, отримані після гистологічного і морфометричного дослідження селезінки крыс, які піддалися впливу електромагнітного поля і отримували розчин імунномодулятора. В результаті проведених досліджень доведено, що після застосування розчину ехінацеї відбувається кількісне збільшення показників лімфоїдної тканини селезінки, що виражається в збільшенні діаметра фолікулів, площі лімфоїдної тканини, і, як наслідок, відбувається відновлення структури і функції данного органу.

**Summary.** *In this work author presents the results received after histological and morphological research of the rats' spleens, which underwent action of electromagnetic field and received solution of immunomodulator. Research of results proved that after Echinacea solution usage, increase of quantitative indexes of spleen lymphoid tissues happens; this is expressed in increasing diameter of follicles, area of lymphoid tissue, and as a consequence, restoration of structure and functions of organ happens.*

Електромагнітне випромінювання як у низьких, так і у високих частотних діапазонах може мати різні ефекти впливу (позитивний чи негативний) на цілий організм або його окрему структуру.

Електромагнітне поле низької частоти постійно діє на людей, які знаходяться в робочих і домашніх приміщеннях, впливає на поведінку, ендокринні та нейрофізіологічні функції організму. Komeva H.A. et al. [4] досліджували синусоїдальні магнітні поля індукцією 22 мТл і частотою 50 Гц, що діють протягом години 5 днів на утворення колоній в селезінці. Автори виявили збільшення колонієутворюючих одиниць (CPUs) у селезінці і збільшення насиченості клітинами тимуса мишей. Експерименти, проведені *in vitro*, показують, що електромагнітні поля можуть також впливати на мембрану клітини.

Дослідниками встановлено, що під впливом електромагнітного випромінювання високої частоти збільшується кількість тромбоцитів у крові, підвищується згортання та густина крові [5]. В організмі людини відбуваються зміни в складі крові: збільшується кількість лейкоцитів, вміст азоту, знижується концентрація альбуміну, руйнується білковий та вуглеводний обмін [2]. Електромагнітне випромінювання високої частоти викликає мікро- та ультраструктурні зміни в печінці, селезінці та лімфатичних вузлах, які їх оточують, що проявляється в порушенні крово- та лімфообігу в цих органах. Деструктивні процеси викликають імунну відповідь організму і розвиток аутоімунних реакцій [1].

Аналізуючи результати змін в органах, які виникають після опромінення електромагнітним полем, доведено, що при безперервному впливі виникає виражена активація процесів адаптації, про що свідчить нормалізація морфологічних показників з боку обстежуваних внутрішніх органів [3].

Метою цього дослідження було встановлення структурних змін, які відбуваються в селезінці щурів після впливу електромагнітного поля та наступному введенні розчину імуномодулятора - ехінацеї.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

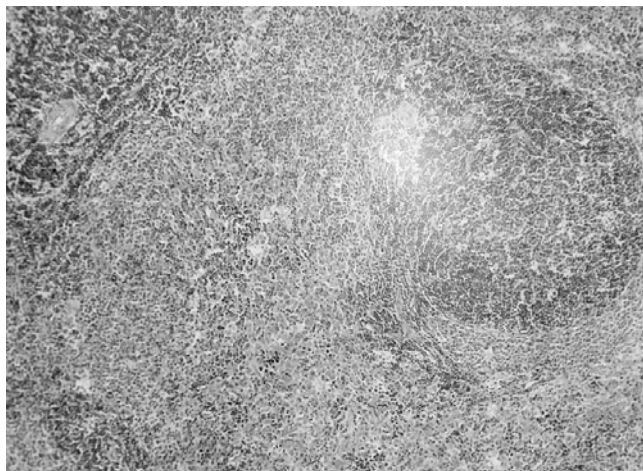
У дослідженні використано 115 щурів-самців лінії Вістар масою 180-200г, серед них контрольна група склала 25 самців. Експеримент з вивчення впливу електромагнітного поля мереж напруженістю 750 кВ на організм тварин проводився на підстанції «Дніпрообленерго» м. Дніпропетровська. Щури опромінювалися електромагнітними хвилями в діапазоні низьких частот – 50 Гц, при напруженості електромагнітного поля 23-34,5 кВ/м<sup>2</sup>. Після опромінення електромагнітним полем тваринам внутрішньошлунково вводили 7-8% спиртовий розчин ехінацеї з розрахунку 2-2,5 мл на 1 кг маси тварини. Виведення тварин з експерименту здійснювалось під легким ефірним наркозом на 14, 30, 45, 90 та 120 добу після закінчення курсу опромінення та ведення імуномодулятора. З декапітованих тварин забирали селезінки. Після макроскопічного дослідження органів зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином за Малорі-Слінченко. Пофарбовані зрізи органів вивчалися в біокулярному мікроскопі «Leica CME» та світловому мікроскопі «Біолам».

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшу частину білої пульпи селезінки щурів лінії Вістар контрольної групи займала серозна оболонка, мозкові тяжі, кровеносні судини. Різнокаліберні лімфатичні вузлики (фолікули) розподілялися рівномірно. У них чітко вимальовувалися два центри: один навколо центральної артерії (Т-зона) з дрібними лімфоцитами, інший - зародковий центр на протилежному полюсі фолікула. Діаметр лімфатичних вузликів (фолікулів) у селезінці контрольних тварин становив  $0,358 \pm 0,027$  мм. У центрі фолікула визначалася кровеносна судина (рис.1).

На 14-у добу експерименту на гістологічних зрізах чітко розрізнялися червона й біла пульпа. Макрофаги мали велике світле ядро округлої або бобовидної форми, в якому також виявлялися одне-два ядерець. У зрізах поблизу капсули селезінки постійно виявлялися плазмоцити. Всю пульпу селезінки пронизували фолікули різної величини і щільності. Діаметр лімфатичних вузликів (фолікулів) становив  $0,353 \pm 0,011$  мм, що

було нижче за показник діаметру лімфатичних фолікулів тварин контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Виявлялася інфільтрація селезінки нейтрофільними гранулоцитами й тканинними базофілами. Трабекули селезінки і стінки трабекулярних судин були інфільтровані гранулоцитами.



**Рис. 1. Селезінка контрольних білих шурів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 15x20. Фолікули відокремлюються від решти тканини селезінки прошарками сполучної тканини**

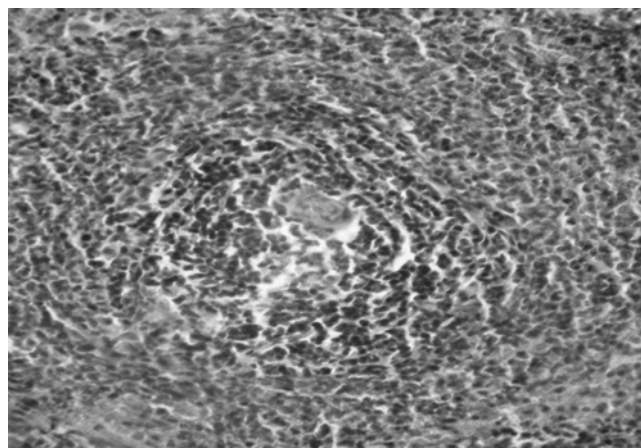
Зі збільшенням строку експерименту контури центральних артерій лімфатичних вузликів селезінки губилися в зв'язку з набряканням та інфільтрацією лімфоцитами їх стінок. У периартеріальній Т-зоні спостерігалось розрідження Т-лімфоцитів. У лімфатичних вузликах селезінки повсюди виявлялося компакте розташування лімфоцитів. Поблизу фолікула селезінки відзначалася ділянка сполучнотканинного тяжа.

На 30-у добу експерименту у білій та червоній пульпах селезінки прогресивно зростало число одноядерних і багатоядерних макрофагів. Це явище відзначалося спочатку й утримувалося до кінця спостереження. Діаметр лімфатичних фолікулів селезінки становив  $0,371 \pm 0,011$  мм у дослідній групі тварин і перевищував показники попередніх термінів спостереження ( $p > 0,05$ ). Площа лімфоїдної тканини збільшувалася, лімфатичні вузлики розташовувалися нерівномірно, зародкові центри в них не виділялися. Клітини еритроцитарного ряду мали округлу, довгасту форму, між ними знаходилися прошарки сполучної тканини.

На 45-у добу експерименту Т- і В-зони селезінки мали колишній вигляд. Переважаючими клітинами у всіх зонах органа були малі лімфоцити, які компактно розміщувалися в ман-

тійній зоні фолікулів навколо зародкових центрів, а також серед інших лімфоїдних елементів його маргінальної зони. Подекуди навколо макрофагальних елементів зустрічалися зруйновані лімфоцити. Діаметр фолікулів селезінки становив  $0,357 \pm 0,014$  мм у піддослідній групі тварин, що було нижче ніж показники 30-х діб експерименту ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

На 90-у добу експерименту Т- і В-зони селезінки були інфільтровані лімфоцитами. Кількість лімфатичних вузликів збільшувалася, істотно збільшився обсяг зародкових центрів у лімфатичних вузликах, вони були темними з компактным розподілом лімфобластів і макрофагів. Фолікули по центру й периферії в поперечному і поздовжньому напрямках пронизують кровеносні судини. Діаметр лімфатичних вузликів (фолікулів) селезінки становив  $0,397 \pm 0,009$  мм у піддослідній групі тварин, що перевищувало показники попередніх діб експерименту ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2. Селезінка на 45-у добу після використання розчину ехінацеї. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 15x40. Лімфоцитарна інфільтрація тканини селезінки**

На 120-у добу експерименту біла й червона пульпа селезінки були інфільтровані лімфоцитами. Переважна частина лімфоцитів червоної пульпи селезінки належала до клітин різного ступеня зрілості. Через фолікули, білу й червону пульпу селезінки проходили кровеносні судини в поперечному і поздовжньому напрямках, сполучнотканинні тяжі. Діаметр лімфатичних вузликів (фолікулів) селезінки становив  $0,375 \pm 0,012$  мм. Розміри лімфатичних вузликів відповідали розмірам фолікулів 30-ї доби експерименту ( $p < 0,05$ ) (рис.3).

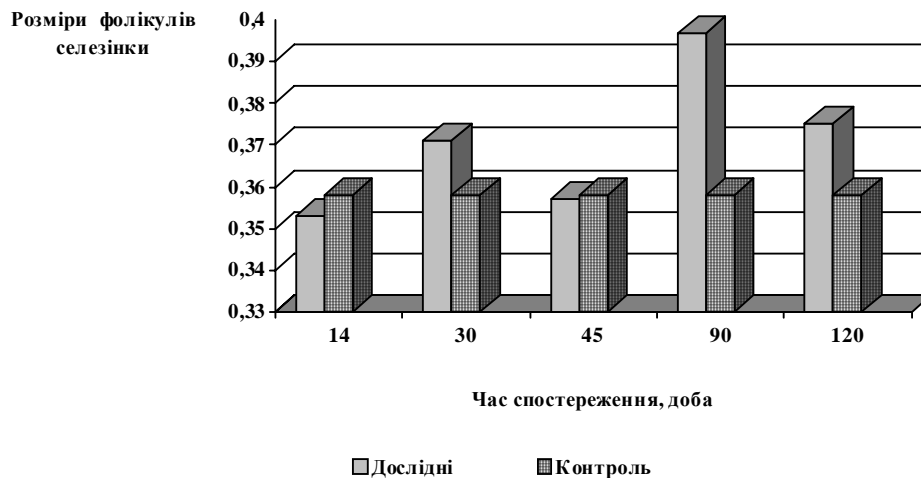


Рис.3. Зміни великого діаметра фолікулів селезінки після дії електромагнітного поля та використання розчину ехінацеї

## ВИСНОВКИ

1. З початку експерименту відбувається збільшення площі лімфоїдної тканини селезінки з деяким зниженням показників на 45-у добу. У віддалені терміни спостереження площа лімфоїдної тканини збільшується. У кількісному відношенні відбувається збіднення тканини селезінки клітинами, лімфоцити розташовувалися компактно, навколо клітин групувалися макрофаги. Лімфатичні фолікули мали різну величину, але існує тенденція до збільшення розміру фолікула.

2. Це свідчить про поновлення лімфоїдної тканини селезінки і можливість повноцінно виконувати свої функції.

3. При опроміненні електромагнітним полем та наступним веденням розчину ехінацеї відбувається виражена активація компенсаторно-присосовчих процесів у селезінці, про що свідчить нормалізація морфологічних показників у цьому органі.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бояджян А.С. Воздействие когерентных электромагнитных волн миллиметрового диапазона на содержание различных популяций иммунных комплексов в крови / А.С. Бояджян, С.С. Акопян, Д.С. Григорян // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2005.- № 2. – С.72-76.

2. Жидецький В.Ц. Основи охорони праці / В.Ц.Жидецький, В.С.Джигирей, А.В.Мельников. – Львів: Афіша, 2000. – 348с.

3. Зміни внутрішніх органів експериментальних щурів під впливом електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону / М.М. Селюк,

М.В.Хайтович, В.С.Потаскалова [та ін.] // Ліки України. - 2012. - № 1-2 (9-10). - С. 92-95.

4. Effects of low-level 50 Hz magnetic fields on the level of host defense and on spleen colony formation / Н.А.Комева, V.A.Grigoriev, E.N.Isaeva [et al.] // Bioelectromagnetics. - 1999. – Vol. 20, N 1. - P. 57-63.

5. Changes of the expression of beta-adrenergic receptor and M2-muscarinic acetylcholine receptor in rat hearts after high power microwave radiation / F.I.Wolf, A.Trosello, B.Tedesco [et al.] // Radiol. Med. Prot. – 2005. – Vol. 23, N 3. - P. 172-174.



**Л.І. Глоба,  
П.І. Гвоздяк**

## **БІОЛОГІЧНА ДЕНОКСАЦІЯ ХІМІЧНИХ ПАТОГЕНІВ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ**

*Інститут колоїдної хімії та хімії води ім. А.В. Думанського НАН України  
(дир. – академік НАН України В.В. Гончарук)  
м. Київ*

**Ключові слова:** *гігієна,  
деноксація, патогени хімічної  
природи*

**Key words:** *hygiene, denoxation,  
pathogens of chemical nature*

**Резюме.** *Рассмотрены возможности и перспективы деноксациии патогенов химической природы биотехнологическими методами для оздоровления внешней среды и охраны ее от загрязнения.*

**Summary.** *Peculiarities and perspectives of denoxation of pathogens of chemical nature by biotechnologic methods for sanation of the environment and protection from contamination are discussed.*

У гігієнічній літературі розглянуто необхідність активації деноксологічного напрямку гігієнічної науки й практики [45]. Цей напрямок зорієнтований на знешкодження (деноксацію) в навколишньому середовищі патогенів фізичної, хімічної та біологічної природи техногенного чи антропогенного походження. Термін «деноксація» (від латинського поха – шкода) запропонував відомий гігієніст академік РАМН М.Г. Шандала. У його статтях [8, 3] звертається увага, зокрема, на неефективність (відсутність) способів деноксації хімічних патогенів у сучасного довкілля.

Натомість ми вважаємо, що сучасні мікробіологія та біотехнологія мають величезний деноксологічний потенціал і практичний досвід знешкодження хімічних патогенів. З цією метою застосовують, перш за все, біологічні технології трансформації, деструкції та вилучення патогенів хімічної природи, зокрема ксенобіотиків, при очищенні стічних, зливових і природних вод.

Погоджуючись з тим, що детоксикація довкілля при зростаючому забрудненні його ксенобіотиками відбувається лише в обмежених масштабах, хочемо звернути увагу на успіхи біотехнологій очищення води й повітря від хімічних патогенів та перспективи їх подальшого успішного розвитку [8].

Деноксація хімічних патогенів біологічними методами відома з кінця позаминулого століття [12]. У ті часи вже застосовувалося біологічне очищення забрудненої хімічними речовинами води на полях зрошення та фільтрацією.

Пізніше для деноксації патогенів хімічної природи стали використовувати більш потужні біологічні системи, а саме:

1. Біоплівки;
2. Активованій мул;
3. Імобілізовані анаеробні бактерії та анаеробний гранульований мул;
4. Селекціоновані мікроорганізми – деструктори хімічних сполук;

5. Вищу водну рослинність;
6. Гідробіонти, які складають просторову сукцесію (біоконверс).

Усі ці біологічні системи тепер інтенсивно використовуються на практиці в низці різноманітних очисних споруд, таких як:

1. Біофільтри;
2. Біоконтактори;
3. Аеротенки;
4. Окситенки;
5. Анаеробні біореактори;
6. Мочари (ветленди);
7. Багатоступеневі біореактори (біоконверси) з іммобілізованими біоценозами.

Однак, на жаль, на сьогодні в Україні забруднення водного басейну різноманітними хімічними речовинами, зокрема ксенобіотиками з токсичними, канцерогенними та мутагенними властивостями, сягло межі, за якою вже чітко проглядається абсолютно реальна небезпека еколого-хімічного автогеноциду.

У 1968 році з ініціативи академіків Ф.Д. Овчаренка та Л.А. Кульського в новоствореному Інституті колоїдної хімії та хімії води АН України було організовано відділ мікробіології очищення води на чолі з визначним мікробіологом професором М.М. Ротмістровим. Колектив дослідників відділу поставив собі за мету пошук мікробів, які могли б розкласти невідомі Природі раніше синтетичні органічні речовини, що згодом отримали зловісну назву «ксенобіотики» (з грецької «чужі життю»). Справді, ці речовини, є, як правило, токсичні, канцерогенні та навіть мутагенні і тому вкрай небезпечні для всього живого на землі, в першу чергу для Людини.

У 1973 році відомий американський мікробіолог Мартін Александр опублікував солідний список хімічних сполук, що не піддаються мікробній деструкції («nonbiodegradable and other recalcitrant molecules») [46]. Це були, в основному, нітро-, галогеногранічні, гетероциклічні та деякі інші ксенобіотики. Спеціалістам з очи-

щення стічних вод було добре відомо, що активований мул не розкладає таких сполук, адже в довідниках зазначалося, що їх БПК = 0. Для мікробіологів-екологів ці списки стали значним подразником: виникло бажання знаходити (чи «створювати» генетично) мікроорганізми, здатні розкладати, мінералізувати, включаючи в кругообіг елементів у Біосфері, синтезовані Людиною, невідомі раніше Природі органічні сполуки.

На той час розв'язанням цієї науково цікавої та практично надзвичайно важливої проблеми вже впродовж декількох років займалася школа проф. М.М. Ротмістрова. У результаті подальших наполегливих пошуків удалося селекціонувати низку мікроорганізмів, в основному бактерій, а також дріжджів, здатних розкладати нітросполуки – нітроанілін [26, 29], пікринову кислоту [7, 27], нітрофенол [23], нітрохлорбензол [11, 43], нітрофталевий гідрозид [6], аліфатичні та ароматичні аміни – гексаметилендіамін [1, 18, 28, 34], анілін [9, 10], ефіри поліетиленгліколя, оксигетильовані спирти, кислоти, алкіл феноли, блоксополімери окисів етилену і пропілену [25], алкілсульфати [41], додецилсульфат натрію [20], алкілбензолсульфантрену [38], гетероциклічні сполуки [16], фенантрени [21], інші поліциклічні ароматичні вуглеводні [39] та багато інших.

Сотні культур мікроорганізмів – деструкторів синтетичних органічних сполук, що використовуються в побуті, промисловості, сільському господарстві, медицині, таких як поверхнево-активні речовини, барвники, пестициди, розчинники, дезінфектанти, фізіологічно-активні молекули речовини, вихідні, проміжні та кінцеві продукти тонкого органічного синтезу тощо, виділено в чисті культури, вивчено, визначено, а понад 30 з них депоновано у центральному музеї промислових мікроорганізмів при «ВНИИГенетика» (Москва) і заявлено у вигляді авторських свідоцтв і патентів. Відомості про ці бактерії та дріжджі різноманітних родів – *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Arthrobacter*, *Lepthotrix*, *Acinetobacter*, *Methylomonas*, *Saccharomyces*, *Candida* та інші – можна знайти у відповідних статтях і монографіях співробітників ІКХХВ АН України [17, 22, 35, 36, 40, 42].

Вивчення деструктивних можливостей цих культур, а також морфолого-культуральних та фізіологічно-біохімічних властивостей селекціонованих штамів, дослідження взаємодії «одна бактерія – одна хімічна сполука» дозволили встановити зв'язок між хімічною структурою речовин, що підлягають розкладові, і таксономічним положенням бактерій, які здатні цей розклад (цю деструкцію) здійснювати.

Наприклад, аналіз шляхів мікробної трансформації капролактаму дав можливість спрогнозувати пошук мікроорганізмів – деструкторів цієї синтетичної речовини саме серед бактерій роду *Bacillus*. Досліди блискуче підтвердили науковий прогноз: усі доступні нам новітні музейні культури бактерій роду *Bacillus*, які до цього не мали жодного контакту з вказаним ксенобіотиком, виявилися здатними використовувати капролактаму як єдине джерело вуглецю та енергії, у дуже високих концентраціях.

Виявлення нами феніл діаміну як проміжного продукту мікробної деструкції нітроаніліну ще в 1969 році однозначно вказало, що для розкладу органічних нітросполук потрібно шукати бактерії серед облигатних або принаймні факультативних анаеробів, створюючи їм відповідні анаеробні умови. Подальші експерименти з мікробної деструкції пікринової кислоти, нітрохлорбензолу тощо однозначно не підтвердили, що згодом дало нам можливість успішно організувати процес очищення дуже «важких» промислових стічних вод від тринітротолуолу та інших нітропохідних на Рубіжанському заводі «Зоря».

Коли прийшов час реального використання селекціонованих нами, адаптованих мікроорганізмів для захисту водного басейну від забруднень хімічними патогенами, що містяться в стічних чи зливових водах, виявилось, що мати навіть надзвичайно активні штами деструкторів недостатньо. Їх потрібно утримувати в очисних спорудах, зробити так, щоб вони не виносилися, не вимивалися безперервним потоком води, що очищається. Для запобігання цьому явищу необхідно прикріплювати (імобілізувати) мікроорганізми до якихось насадок всередині очисних апаратів.

Після інтенсивних, довготривалих пошуків і випробувань найрізноманітніших насадок ми створили носії з ультратонкого хімічного гладкого й текстурованого волокна, змонтованого у вигляді плоскої ВІІ, що забезпечує бездоганний масообмін і відмінну перманентну регенерацію носія, на якому розвивається біоплівка мікроорганізмів-деструкторів. Волокнисті носії типу ВІА не мають собі рівних у світі за питомою площею поверхні та найважливішими технологічними параметрами.

Дослідження з мікробної деструкції органічних сполук, окисно-відновних процесів неорганічних патогенів – амонійного азоту, нітратів, нітритів, хроматів, іонів важких металів, радіонуклідів тощо стали науковим підґрунтям для розробки, дослідно-промислової перевірки та

впровадження у практику новітніх біотехнологій очищення промислових і комунальних стічних вод, зливових і природних вод.

Наші принципово нові, багатоступеневі біотехнології очищення води, що дістали назву «біоконвеєри» [8], передбачають використання як найширшого кола гідробіонтів – від анаеробних і аеробних мікроорганізмів-деструкторів, через мікроскопічних найпростіших до вищих форм фільтра торів і хижаків, виключно з молюсками і рибами, а також оліготрофними бактеріями на останніх ступенях обробки води. Біоконвеєри дозволяють звільнити воду від будь-яких, навіть вкрай токсичних, мутагенних і канцерогенних хімічних патогенів. Саме за такими біотехнологіями нам вдалося очищати такі реальні стічні води, які до наших робіт не можна було очистити жодним відомим способом, тому їх знешкоджували термічно – «спалюванням» при температурі близько 1000°C у спеціальних печах. Прикладом таких біоконвеєрних технологій може служити очищення «мертвої води», що утворювалася при виробництві хімічного полімеру анід (най лона-66) на Чернігівському ВО «Хімволокно» [17, 30] і промстоків, що містять неіоногенні поверхнево-активні речовини, на Івано-Франківському заводі тонкого органічного синтезу [24]. Стічні води виробництва лаків і фарб на Лідському ВО «Лакофарба» (Білорусь) та Черкеському хімзаводі (РФ) також можна було очистити активованим мулом (навіть в окситенках) через високі концентрації (близько 5000 мг/л) органічних розчинників (ксилол, толуол, уайтспірит, бензол) та іонів важких металів, і тільки за допомогою біоконвеєра із застосуванням анаеробних бактерій на початкових етапах очищення вдалося прибрати ці шкідливі хімічні патогени й далі очистити воду до такого стану, при якому в ній жили риби [14, 15]. За біоконвеєрною технологією очищали промислові стічні води виробництва полізоціонатів від аніліну на Дніпродзержинському ПО «Азот» [2], стічні води та рідкі токсичні відходи коксохімічного виробництва від фенолів та інших патогенів на Макіївському коксохімічному заводі [32] та ВАТ «МК «Азовсталь» [5], стічні води від нафтопродуктів на заводах (РФ) і на АТП-13030 в м. Києві; стічні води, що містять фенол, формальдегід тощо на Свалявському лісохімічному комбінаті (Закарпатська область) та на Усть-Каменогорському заводі деревинно-волокнистих плит (РФ) [3, 4], промислові води з метанолом, діетаноламіном, нафтопродуктами, етилен- і діетиленгліколями на Оренбурзькому (РФ) і Тенгізькому (Казахстан) газових заводах

[13, 31], а також на станціях перекачки природного газу у Більче-Волиці та Дашаві (Львівська обл.) [44], стічні води Київської поліграфічної фабрики «Зоря», що містять іони важких металів хрому, міді, нікелю [19], токсичні води Болехівського шкірзаводу (Івано-Франківська область) [33, 37] і таке інше.

Наведений у цій роботі короткий перелік успішних деноксологічних біотехнологій відновлення якості антропогенно забруднених патогенами хімічної природи водних об'єктів свідчить про високий рівень можливостей деноксології в боротьбі за охорону та оздоровлення довкілля.

Біологічне очищення води від токсичних речовин-патогенів було, є і буде основним методом очищення стоків та охорони природних вод від хімічного забруднення.

У Радянському Союзі було декілька відомимих мікробіологічних центрів, де вивчалася деструкція синтетичних сполук. Це Інститут мікробіології АН Білоруської РСР (проф. А.С. Самсонова, З.М. Алещенкова), Інститут біохімії та фізіології мікроорганізмів АН ССРСР (академік Г.Н. Скрябін, проф. Л.О. Головльова, О.М. Боронін), Інститут мікробіології та вірусології АН УЗСЗ (чл.-кор. Є.І. Квасніков, к.б.н. М.І. Павленко, Г.Ф. Смірнова), Інститут мікробіології та вірусології АН Казахської РСР (академік А.Н. Лялетдінов, проф. Р.М. Алієва), Інститут мікробіології АН СРСР (проф. Ю.Н. Карасевич, В.І. Романенко), Інститут мікробіології та вірусології АН Латвійської РСР (академік М.Є. Бекер), Казанський державний університет (проф. Р.П. Наумова) тощо. Однак Президія Академії наук Радянського Союзу (академік-секретар відділення академік О.О. Басєв) офіційно визнала саме наш відділ мікробіології очищення води ІКХХВ АН України «ведущим в стране по микробиологической очистке промышленных сточных вод» (лист № 123000-2216/128 від 23.03.1988).

Таким чином, можна однозначно стверджувати, що немає підстав говорити про неефективність спроб деноксації хімічних патогенів у навколишньому середовищі. Потрібно звернути увагу також на те, що в довкіллі, як тепер достеменно встановлено міжнародною науковою спільнотою, немає хімічних патогенів, які не можна було б знешкодити за допомогою мікроорганізмів.

Насамкінець, біотехнологія дозволяє також знешкоджувати, попереджаючи медичні збитки, не тільки хімічні, а й біологічні патогени – збудники заразних хвороб – за рахунок пробіотичних бактерій, а також трофічних ланцюгів і сіток.



**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Биологическая очистка сточных вод производства анида (найлона – 66) / П.П. Гвоздяк, В.У. Никоненко, Т.П. Чеховская, С.М. Федорик // Химия и технология воды. – 1990. – Т. 12, №8. – С. 748-751.
2. Биологическая очистка сточных вод производства полиизоцианатов / П.И. Гвоздяк, Н.И. Куликов, Т.П. Чеховская [и др.] // Химия и технология воды. – 1989. – Т.11, № 5. – С. 465 – 466.
3. Биологическая деструкция фенола, формальдегида, и нефтепродуктов в промышленных сточных водах / В.У. Никоненко, Т.П. Чеховская, С.М. Федорик, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 1993. – Т. 15, № 5. – С. 389-392.
4. Биотехнология очистки сточных вод производства древесно-волоконистых плит / Н.Б. Загорная, П.И. Гвоздяк, Г.Н. Никовская [и др.] // Химия и технология воды. – 1992. – Т. 14, № 6. – С. 452-458.
5. Вимоги до стоків та реалії / П.І. Гвоздяк, Л.І. Глоба, О.О. Любовіна, В.Г. Михайленко // Збірник наук. ст. III Міжнар. наук.-практ. конф. «Екологічна безпека: проблеми і шляхи вирішення». – Харків, 2007. – С. 362-365.
6. Восстановление 3-нитрофталевого гидразида *Clostridium acetobutylicum* / П.И. Гвоздяк, И.Е. Калининченко, Н.Ф. Могилевич, Т.М. Ткачук // Микробиол. журнал. – 1990. – Т. 52, № 5. – С. 23-25.
7. Гвоздяк П.І. Відновлення тринітрофенолу денітрифікуючими бактеріями / П.І. Гвоздяк, Н.Ф. Могилевич, М.М. Ротмістров // Микробиол. журнал. – 1974. – Т.36, № 4. – С. 424-428.
8. Гвоздяк П.І. За принципом біоконвеєра. Біотехнологія охорони довкілля / П.І. Гвоздяк // Вісник НАН України. – 2003. – № 3. – С. 29-36.
9. Гвоздяк П.И. Микробная деструкция аминов / П.И. Гвоздяк, Т.П. Чеховская, В.У. Никоненко // Химия и технология воды. – 1995. – Т. 17, № 5. – С. 553-555.
10. Гвоздяк П.И. Микробное разрушение анилина / П.И. Гвоздяк, Т.П. Чеховская, В.У. Никоненко // Химия и технология воды. – 1985. – Т.7, № 2. – С. 84-85.
11. Гвоздяк П.И. Трансформация п-нитрохлорбензола *Escherichia coli* / П.И. Гвоздяк, Н.Ф. Могилевич, А.Б. Таширев // Микробиология – 1983. – Т. 52, № 1. – С. 22-26.
12. Гончарук Є.Г. Комунальна гігієна / Є.Г. Гончарук. – К.: Здоров'я, 2003. – 728с.
13. Диэтаноламин – источник азота при биологической очистке сточных вод газоперерабатывающего завода / М.Б. Цинберг, Т.А. Сургина, Г.В. Пастухова, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 1986 – Т. 8, № 4. – С.79-80.
14. Дмитренко Г.Н. Альтернативные акцепторы электронов при окислении органических веществ микроорганизмами в очистке воды / Г.Н. Дмитренко, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 1991. – Т. 13, № 9. – С. 857-861.
15. Дмитренко Г.Н. Биотехнология очистки высококонцентрированных сточных вод от органических растворителей / Г.Н. Дмитренко, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 2002. – Т. 24, № 2. – С. 185-190.
16. Дмитренко Г.Н. Микроорганизмы – деструкторы гетероциклических ксенобиотиков: автореф. дис. канд. биол. наук. – Минск, 1985. – 16с.
17. Загорная Н.Б. Коллекция микроорганизмов-деструкторов Института коллоидной химии и химии воды им. А.В. Думанского НАН Украины / Н.Б. Загорная, Л.Ф. Овчаров, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 1995. – Т. 17, № 1. – С. 92-97.
18. Имобилизация микробных клеток и ферментов с целью очистки воды от гексаметилендиамина / Н.Ф. Могилевич, Т.П. Чеховская, М.Н. Ротмистров, П.И. Гвоздяк // Биотехнология и биоинженерия. – 1978. – Т. 2. – С. 114 – 115.
19. Использование биотехнологии очистки сточных вод от ионов тяжелых металлов / Г.Н. Дмитренко, Л.Ф. Овчаров, К.М. Курдюк, П.И. Гвоздяк // Химия и технология воды. – 1997. – Т. 19, № 5. – С.544-548.
20. Кривец І.А. Ріст дрожжей на средах с додецилсульфатом натрия / І.А. Кривец, С.С. Ставская, М.Н. Ротмистров // Микробиол. журнал. – 1982. – Т. 44, № 6. – С. 29-33.
21. Мас-спектральне дослідження мікробної деструкції фенатрену / Я.М. Сорока, Л.С. Самойленко, М.І. Павленко [та ін.] // Катализ и нефтехимия. – 2003. - № 12. – С. 59-67.
22. Микробиологическая очистка воды от поверхностно-активных веществ / С.С. Ставская, В.М. Удод, Л.А. Таранова, И.А. Кривец. – К.: Наукова думка, 1988. – 184с.
23. Микробиологическая трансформация п-нитрофенола бактериями родов *Bacillus* и *Pseudomonas* / П.И.Гвоздяк, Ливке В.А., Удод В.М. [и др.] // Микробиол. журнал. – 1982. – Т.44, № 1. – С. 12-15.
24. Микробиологический метод очистки сточных вод, содержащих смесь неионогенных ПАВ / В.М. Удод, С.К. Шапар, Н.И. Подорван [и др.] // Химия и технология воды. – 1985. – Т. 7, № 1. – С. 80-81.
25. Микроорганизмы – деструкторы ряда неионогенных поверхностно-активных веществ / В.М. Удод, Н.И. Подорван, Г.С. Венгжен, П.И. Гвоздяк // Микробиология – 1983. – Т.52, № 3. – С. 370-374.
26. Микроорганизмы, разрушающие пара-нитроанилин / В.М. Удод, М.Н. Ротмистров, Ц.И. Роговская, П.И. Гвоздяк // Микробиология. – 1972. – Т.41, № 2. – С. 213-218.
27. Могилевич Н.Ф. Разрушение пикриновой кислоты микроорганизмами / Н.Ф. Могилевич, П.И. Гвоздяк // Научные основы технологии очистки воды. – К.: Наукова думка, 1973. – С. 64-65.
28. Никоненко В.У. Изучение ферментативной деструкции гексаметилендиамина бесклеточным экстрактом из *Bacillus subtilis* / В.У. Никоненко, А.А. Рой, П.И. Гвоздяк // Прикладная биохимия и микробиология. – 1981. – Т.17, вып. 1. – С. 141-143.
29. О биохимическом разрушении нитроанилина / П.И. Гвоздяк, М.Н. Ротмистров, Т.П. Чеховская,



Ж.Ф. Батагова // Водоподготовка и очистка промышленных стоков. – К.: Наукова думка, 1972 – С. 34-37.

30. Опытные – промышленные испытания микробиологического метода очистки сточных вод от гексаметилендиамина / П.И. Гвоздяк, А.А.Рой, И.Н. Даценко [и др.] // Химия и технология воды – 1982. – Т. 4, № 1. – С. 68-70.

31. Очистка дрожжами метанолсодержащих сточных вод / П.И. Гвоздяк, М.Б. Цинберг, А.Д. Денис, О.Н. Ерзикова // Химия и технология воды. – 1986. – Т. 8, № 3. – С. 93-94.

32. Очистка фенолсодержащих сточных вод закрепленными микроорганизмами / П.И. Гвоздяк, Н.Ф. Могилевич, Н.И. Куликов [и др.] // Химия и технология воды. – 1989. – Т.11, № 1. – С.73-75.

33. Рильський О.Ф. Різноманіття біоти на носіях - фактор адсорбції іонів важких металів в очисних спорудах / О.Ф. Рильський, О.В. Шерстобоева, П.І. Гвоздяк // Агроєкологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 68-72.

34. Ротмистров М.Н. Бактериальное разложение гексаметилендиамина / М.Н. Ротмистров, А.А. Рой, П.И. Гвоздяк // Прикладная биохимия и микробиология – 1977. – Т. 13, вып. 3. – С. 479-482.

35. Ротмистров М.Н. Микробиология очистки воды / М.Н. Ротмистров, П.И. Гвоздяк, С.С. Ставская // К.: Наукова думка, 1978. – 268 с.

36. Ротмистров М.Н. Микробная деструкция синтетических органических веществ / М.Н. Ротмистров, П.И. Гвоздяк, С.С. Ставская. – К.: Наукова думка, 1975. – 224с.

37. Саблій Л.А. Дослідження кінетики процесів біологічного очищення висококонцентрованих стічних вод шкірзаводів / Л.А. Саблій, О.М. Бунчак, П.І. Гвоздяк // Вісник Київ. нац. ун-ту технологій та дизайну. – 2010. – Т. 3, № 5. – С. 36-42.

38. Селекция микроорганизмов-деструкторов алкилбензолсульфатов / С.С. Ставская, Л.А. Таранова, О.С. Радченко, М.Н. Ротмистров // Химия и технология воды. – 1982. – Т. 4, № 4. – С. 368-370.

39. Сорока Я.М. Штами *Pseudomonas fluorescens* 3 та *Arthrobacter* sp.2 – деструктори полі циклічних ароматичних вуглеводнів / Я.М. Сорока, Л.С. Самойленко, П.І. Гвоздяк // Мікробіол. журнал. – 2001. – Т. 63, №3. – С. 65-70.

40. Ставская С.С. Биологическое разрушение анионных ПАВ. / С.С. Ставская. – К.: Наукова думка, 1981. – 116с.

41. Ставская С.С. Влияние условий культивирования на деструкцию алкилсульфатов *Pseudomonas* sp. 2 Т/1 / С.С. Ставская, Л.А. Таранова // Прикладная биохимия и микробиология. – 1985. – Т. 17, № 2. – С. 300-304.

42. Ставська С.С. Мікроорганізми для очистки стічних вод від поверхнево-активних речовин / С.С. Ставська, Л.А. Таранова // Вісник АН УРСР. – 1982. - № 8. – С. 79-80.

43. Таширев А.Б. Микробная очистка воды от п-нитрохлорбензола в анаэробных условиях / А.Б. Таширев, С.А. Тихненко, В.И. Нездойминов // Химия и технология воды. – 1982. – Т.4, № 5. – С. 473-480.

44. Трансформация диэтиленгликоля микроорганизмами в многосекционном биореакторе / П.И. Гвоздяк, Л.И. Несынова, В.М. Удод [и др.] // Химия и технология воды. – 1990. – Т. 12, №7. – С. 652-654.

45. Шандала М.Г. Гигиена как научная и практическая основа профилактической медицины / М.Г. Шандала // Медичні перспективи. – 2011. - № 6. – 4-7.

46. Alexander M. Nonbiodegradable and other recalcitrant molecules / M. Alexander // *Biootechnol. Bioeng.* – 1973. – 1973. – Vol. 15, N 4. – P. 611-647.



УДК 615.453.2:582.681.71:615.276:616-092.9

**К.В. Монатко,  
О.А. Подплетня,  
В.Ю. Слесарчук**

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЮФІЛЬНОГО ПОРОШКУ КАВУНА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра загальної та клінічної фармації  
(зав. – д.фарм.н., проф. О.А. Подплетня)*

**Ключові слова:** запалення, карагенін, зимозан, формалін, ліофільний порошок кавуна, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, диклофенак натрій, Канефрон Н

**Key words:** inflammation, karrahenin, zymosan, formalin, lyophilized powder of watermelon, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, Canephron N

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження протизапальної активності ліофільного порошку арбуза порівняно з класичним представителем групи НПВП - диклофенаком натрія у комбінованому засобі рослинного походження Канефроном Н в умовах моделювання каррагенинового, формалінового та зимозанового отеку у крыс. Виявлено, що ліофільний порошок арбуза має антиексудативний ефект, поступає за силою диклофенаку натрія, але має переваги за тривалістю дії над комбінованим препаратом Канефрон Н.

**Summary.** The article presents the results of studies of anti-inflammatory activity of lyophilized powder of watermelon compared with classical

*representative of NSAIDs - diclofenac sodium and combination of vegetable origin Canephron H in modeling of karrahenin, formalin and zymozan edema in rats. It was revealed that the lyophilized powder of watermelon has anti-exudative effect, inferior in strength to diclofenac sodium, but has benefits over combined preparation Canephron H as for the duration of action.*

Все більшу увагу науковців привертають лікарські рослини – джерело численних біологічно активних речовин, які здавна використовувались народною медициною [3, 12]. Фітотерапія має безліч переваг, які пов'язані з низькою токсичністю фітопрепаратів та полівалентністю дії [13, 14]. Часто фітопрепарати поєднують цінні види фармакологічної активності: сечогінну, антимікробну, протизапальну та ін. [1]. Не є винятком і *Citrullus lanatus* (кавун звичайний). Техніка сублімації дозволила науковцям Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського отримати порошок м'якоті кавуна [11] з високим вмістом стабільних біологічно активних речовини [10], що дало підстави прогнозувати широкий спектр фармакологічної активності.

Нашими дослідженнями [2, 6, 8] були підтверджені діуретичні властивості ліофільного порошку м'якоті кавуна (ЛПК), експериментально вивчена антимікробна активність [5], обґрунтована доцільність використання ЛПК при гострій нирковій недостатності [7]. Узагальнюючи дані літературних джерел, було встановлено наявність фітонутрієнтів (флавоноїдів, полісахаридів) у м'якоті кавуна [8], які, як відомо, мають протизапальну активність. Тому метою нашої подальшої роботи стало вивчення впливу ліофільного порошку кавуна на ексудативну фазу запалення, викликаного введенням різних флогогенів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проводилися на білих нелінійних щурах самцях масою 180-220 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [9].

У досліді використовувались три моделі ексудативного запалення: карагенінового, формалінового та зимозанового. Для кожного виду запалення тварини були розділені на 4 групи по 6 щурів: 1 група – контрольна, що отримувала воду; 2 групі вводили препарат ЛПК внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг; 3 та 4 групи отримували препарати порівняння – Канефрон Н в дозі 27 мг/кг та диклофенак натрію в дозі 5 мг/кг відповідно.

Модель гострого асептичного запалення відтворювали при субплантарному введенні 0,1 мл 2% суспензії зимозану, 1% розчину карагеніну та

2 % розчину формаліну [4]. Препарати вводили піддослідним тваринам за годину до введення флогогенного агента. Про розвиток набряку судили за збільшенням розмірів стопи, який вимірювали в динаміці через одну, дві та три години після введення флогогенів. Активність досліджуваної речовини визначали за його здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з вихідним станом і запаленням, що утворилося, виражали у відсотках, які показували наскільки речовина в цій дозі пригнічувала розвиток набряку.

При статистичній обробці дані представляли у вигляді середня  $\pm$  стандартна помилка середньої ( $M \pm m$ ); статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При спостереженні за експериментальними тваринами в контрольній групі щурів протягом перших трьох годин після введення карагеніну слід відзначити розвиток запалення кінцівок: відзначалося поступове збільшення об'єму набряку з піком на 120 хвилині. Результати впливу досліджуваного препарату і препаратів порівняння на інтенсивність карагенінового набряку представлено в таблиці 1.

Так, на моделі карагенінового запалення протинабряковий ефект ліофільного порошку кавуна у дозі 150 мг/кг проявлявся вже на 60 хвилині після введення флогогену. На фоні введення ЛПК розміри запаленої кінцівки збільшувалися лише на 28,2% ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного стану. При цьому препарати порівняння - класичний нестероїдний протизапальний засіб диклофенак натрію та препарат рослинного походження Канефрон Н пригнічували процес запалення на 60 хвилині практично однаково: відсоток відхилення від вихідного стану становив 22,0% та 22,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Через 120 хвилин після початку експерименту показники протизапальної активності у всіх групах практично зрівнялись.

Через 3 години після введення карагеніну величина набряку кінцівок у групі тварин, що отримувала ЛПК, відхилялася лише на 29,2% ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного стану. Проте в групах препаратів порівняння запалення було більш вираженим.

**Протизапальна активність ліофільного порошку кавуна  
на моделі карагенінового набряку у щурів**

Група	Показник	Термін спостереження			
		вихідний стан	через 60 хвилин	через 120 хвилин	через 180 хвилин
Контрольна група	M±m	0,92 ± 0,15	1,34 ± 0,08*	1,52 ± 0,31*	1,36 ± 0,17*
	% відх. від вих.стану		+48,8	+68,3	+51,6
ЛПК 150 мг/кг	M±m	0,92 ± 0,06	1,18 ± 0,18*	1,32 ± 0,17*	1,19 ± 0,22*
	% відх. від вих.стану		+28,2	+43,6	+29,2
Канефрон Н 27 мг/кг	M±m	1,09 ± 0,16	1,33 ± 0,30	1,54 ± 0,31*	1,43 ± 0,30*
	% відх. від вих.стану		+22,0	+41,3	+32,2
Натрію диклофенак, 5 мг/кг	M±m	0,87 ± 0,13	1,06 ± 0,15*	1,24 ± 0,10*	1,15 ± 0,28
	% відх. від вих.стану		+22,9	+44,0	+32,1

Примітка. \* - вірогідні відмінності по відношенню до контролю (p<0,05 за критерієм t Стьюдента)

При моделюванні формалінового запалення протягом перших трьох годин після введення флогогену ми спостерігали збільшення об'єму набряку лапки як в експериментальних, так і в контрольній групах тварин. Результати впливу досліджуваного препарату і препаратів порівняння на інтенсивність формалінового набряку представлено в таблиці 2. Належить зазначити, що в контрольній групі пік розвитку запалення реєструвався на 180 хвилині, на відміну від показників при моделюванні карагенінового запалення. Цікавим виявився той факт, що через

годину після введення формаліну в групі препарату ЛПК та препарату порівняння диклофенак натрію було отримано рівнозначний протинабряковий ефект. До фіналу дослідження до 180 хвилини більш високий протизапальний ефект виявив, як і слід було очікувати, класичний НПЗЗ – диклофенак натрію. Проте препарат ЛПК продемонстрував також достатньо виразні антиексудативні властивості (за цей проміжок часу розмір запалених кінцівок тварин був збільшений всього на 37,1%).

**Протизапальна активність ліофільного порошку кавуна на моделі формалінового набряку у щурів (n=6)**

Група	Показник	Термін спостереження			
		вихідний стан	через 60 хвилин	через 120 хвилин	через 180 хвилин
Контрольна група	M±m	0,83 ± 0,10	1,34 ± 0,27*	1,41 ± 0,29*	1,45 ± 0,22*
	% відх. від вих.стану		+62,79	+69,0	+74,1
ЛПК 150 мг/кг	M±m	0,85 ± 0,25	1,27 ± 0,31*	1,26 ± 0,18*	1,12 ± 0,21
	% відх. від вих.стану		+52,0	+55,0	+37,1
Канефрон Н 27 мг/кг	M±m	0,85 ± 0,13	1,31 ± 0,17*	1,36 ± 0,26*	1,18 ± 0,15*
	% відх. від вих.стану		+55,3	+60,3	+39,7
Натрію диклофенак, 5 мг/кг	M±m	0,88 ± 0,13	1,32 ± 0,15*	1,36 ± 0,12*	1,17 ± 0,14*
	% відх. від вих.стану		+52,0	+57,8	+34,6

Примітка. \* - вірогідні відмінності по відношенню до контролю (p<0,05 за критерієм t Стьюдента)

Наступним етапом у наших дослідженнях було моделювання зимозанового запалення у щурів. Наші дослідження показали, що введення зимозану контрольній групі тварин призводило до збільшення кінцівки щурів в 1,94 разу на 120 хвилину експерименту. Зазначимо, що до цього

часу розвиток запалення відзначався в усіх піддослідних групах. Через три години спостережень у контрольній групі щурів змін практично не реєструвалось – в 1,9 разу був збільшений об'єм набряклої лапи (табл.3).

Таблиця 3

**Протизапальна активність сублімованого порошку кавуна на моделі зимозанового набряку у щурів**

Група	Показник	Термін спостереження			
		вихідний стан	через 60 хвилин	через 120 хвилин	через 180 хвилин
Контрольна група	M±m	0,90 ± 0,21	1,37 ± 0,13*	1,75 ± 0,26*	1,72 ± 0,24*
	% відх. від вих.стану		+57,91	+98,81	+95,96
ЛПК 150 мг/кг	M±m	0,95 ± 0,15	1,43 ± 0,26*	1,49 ± 0,19*	1,37 ± 0,13*
	% відх. від вих.стану		+55,10	+61,26	+46,85
Канефрон Н 27 мг/кг	M±m	1,02 ± 0,10	1,53 ± 0,28*	1,80 ± 0,33*	1,64 ± 0,36*
	% відх. від вих.стану		+51,13	+80,10	+63,13
Натрію диклофенак, 5 мг/кг	M±m	1,15 ± 0,11	1,75 ± 0,29*	1,77 ± 0,31*	1,52 ± 0,36
	% відх. від вих.стану		+53,36	+54,08	+32,50

Примітка. \* - вірогідні відмінності по відношенню до контролю (p<0,05 за критерієм t Стьюдента)

Експериментально встановлено, що через 3 години спостережень препарати ЛПК та диклофенак натрію демонстрували свої протизапальні властивості. На тлі застосування препаратів набряк був збільшений лише у 1,4 та 1,3 разу відповідно відносно вихідного стану.

**ПІДСУМОК**

Таким чином, ліофільний порошок кавуна виявляє протизапальні властивості, що пояснюється його хімічним складом біологічно активних речовин (фітонутрієнтів – флавоноїдів, полісахаридів). Належить зазначити, що більш виражену антиексудативну активність ЛПК демон-

струє при моделюванні карагенінового та формалінового набряку, основним патогенетичним ланцюгом розвитку якого є активація ферменту циклооксигенази. При використанні як прозапального агенту зимозану, який вважається активатором 5-ліпооксигенази, досліджуваний порошок кавуна продемонстрував також антиексудативну активність, кращу ніж у препараті порівняння Канефрон Н. Отже, ймовірно протизапальний ефект ЛПК ґрунтується на інгібуванні ЦОГ та зниженні активності ферменту 5-ліпооксигенази, що пригнічує синтез медіаторів запалення.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вивчення впливу деяких рослинних екстрактів на ексудативну фазу запалення, викликаного введенням різних флогогенів / Л.М.Вороніна, Г.Б.Кравченко, А.Л.Загайко [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. – № 1 (61). – С. 66-68.
2. Вивчення діуретичних властивостей ряду доз ліофілізованого порошку кавуна звичайного при одноразовому введенні / К.В. Монатко, О.А. Подплетня, В.Ю. Слесарчук, Л.В. Соколова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 213-214. [IV

- нац. з'їзд фармакологів України, 10-12 жовтня 2011 року, м. Київ.]
3. Гудзенко А.В. Гостра токсичність та протизапальна активність спиртових екстрактів кульбаби лікарської / А.В. Гудзенко, О.Е. Ядловський // Соврем. проблемы токсикологии. – 2007. – № 3. – С. 39-42.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (мет. рекомендації) / за ред. Стефанова О.В. – К.: Вид. дім "Авіцена", 2002.- 527с.
5. Исследование антимикробной активности лио-

фильного порошка мякоти арбуза / Е.В. Монатко, И.П. Кошева // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки: I междунар. интернет-конф. молодых ученых и студентов (г. Запорожье, 23-25 октября 2012 г.). – Запорожье, 2012. – С.113-114.

6. Монатко К.В. Экспериментальне дослідження ліофільного порошку кавуна як потенційного засобу діуретичної дії / К.В. Монатко, О.А. Подплетня // Буковин. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 166-167.

7. Монатко К.В. Экспериментальне обґрунтування доцільності використання ліофільного порошку кавуна при гострій нирковій недостатності / К.В. Монатко, О.А. Подплетня, К.В. Циганков // Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини: зб. тез. наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 вересня 2012 року): – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2012. – С. 81-84.

8. Монатко К.В. Ліофільний порошок кавуна – перспективний засіб фітотерапії / К.В. Монатко // Охорона та захист здоров'я людини в сучасних умовах: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Одеса,

28-29 вересня 2012 року): – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2012. – С. 19-22.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. – К., 2002. – 155 с.

10. Соколова Л.В. Органолептичні та фізико-хімічні властивості відновленого соку кавуна порівняно зі свіжим / Л.В. Соколова // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 53-55.

11. Теорія і практика сублимаційного сушіння: посібник / Л.В. Соколова, О.М. Барна, Н.М. Белей [та ін.]; за ред. доц. Л.В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 129с.

12. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія / І.С. Чекман. – К.: Вид. АСК, 2003. – 550 с.

13. Barnes J. Herbal medicines / J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. – 710 p.

14. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals / M. Wichtl. – Stuttgart: Medpharm Scientific publishers, 2004. – 704 p.



УДК 613.644:616.831-005-616-092.4

**Ю.Ю. Шимкус,**  
**И.Д. Сапегин**

## **ВЛИЯНИЕ БЕТАГИСТИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ**

*ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского"  
МЗ Украины  
г. Симферополь*

**Ключевые слова:** *вибрация, мозговое кровообращение, антигистаминные средства, бетагистин*

**Key words:** *vibration, cerebral blood flow, antihistamine drugs, betahistine*

**Резюме.** У хронічних експериментах на ненаркотизованих кроликах з імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталамус гольчатими платиновими електродами методом водневого кліренсу вивчено зміни локального мозкового кровотоку, дилаторної реактивності судин на гіперкапнію та вазоконстрикторної реактивності на гіпероксію, а також методом полярографії – напругу кисню в тканинах вказаних структур при моделюванні дії загальної широкосмугової вібрації без використання препаратів, а також на тлі профілактичного введення центрального селективного блокатора H<sub>3</sub>-гістамінових рецепторів бетагістину (2 мг/кг внутрішньовінно). Бетагістин за рахунок судинорозширюючої дії в результаті блокади H<sub>3</sub>-гістамінових рецепторів сприяв зменшенню викликаного вібрацією уповільнення кровотоку. У результаті покращення кровообігу, а також, можливо, за рахунок вестибулопротективного ефекту, досліджений препарат перешкодив зниженню напруги кисню у тканинах під дією вібрації. Покращення вазоконстрикторної реактивності під впливом бетагістину може бути зумовлено як покращенням енергозабезпечення скорочення гладеньких м'язів судин, так і збільшенням можливого діапазону констрикції за рахунок попереднього розширення судин.

**Summary.** *In chronic experiments in conscious rabbits with implanted platinum needle electrodes into cerebral cortex, thalamus and hypothalamus there were studied changes in the local cerebral blood flow and dilatator vascular reactivity in relations to hypercapnia and constrictor reactivity in relations to hyperoxia by methods of hydrogen clearance and oxygen tension in the tissues of these structures as well as by polarographic method in case of modeling whole body wide-frequency vibration, without application of drugs and in prophylactic introduction of central selective blocker of histamine H<sub>3</sub>-receptor betahistine (2mg/kg intravenously). Due to its vasodilator action as a result of the blockade of histamine H<sub>3</sub>-receptors betahistine contributed to attenuation of deceleration of blood flow caused by vibration. As a result of improvement of circulation and probably via vestibular-protecting effect the studied drug prevented decrease of oxygen tension in tissues induced by vibration. Improvement of vasoconstrictor reactivity under the influence of betahistine may be due to improvement in energy supply of smooth muscles contractivity and increase of the possible range of constriction due to initial vasodilatation.*

Среди профессиональных заболеваний вибрационная болезнь занимает одно из ведущих мест. При этом основное внимание исследователей направлено на разработку фармакотерапии нарушений кровообращения конечностей при местной вибрации и остается недостаточно изученным действие общей вибрации на мозговое кровообращение. Особенностью нарушений мозгового кровообращения при действии общей вибрации является, во-первых, развитие непосредственно в момент действия вибрации. Во-вторых, в отличие от укачивания, к действию вибрации невозможна адаптация. Показано, что при действии общей вибрации возникает трудноустраняемый спазм сосудов и замедление мозгового кровотока, ведущие к развитию гипоксии мозга, дополнительно усиливаемой гиперактивностью нейронов [1, 9, 10, 11, 12, 13]. Как следствие, снижается преимущественно умственная работоспособность, нарушается зрение, возникают вестибулярные расстройства и другие негативные изменения со стороны центральной нервной системы. Анализ литературы показывает, что классические сосудорасширяющие средства не способны устранить возникающие нарушения регуляции кровообращения и для этой цели предлагались ганглиоблокаторы [5]. Средства метаболической коррекции уменьшают гипоксию, но дополнительно усиливают ангиоспазм [15]. Объяснить эти явления можно с позиций жидкокристаллической теории, которая ставит на первое место непосредственное повреждающее действие виброускорения на макромолекулы – белки, мукополисахариды и т.п. [7]. В результате, с одной стороны, нарушется функция мембран и рецепторов сосудистой стенки, что является основой развития ангиоспазма. С другой стороны, повреждение миелиновых оболочек мембран ведет к нарушению проведения

нервных импульсов [21]. Попытка устранения имеющихся на фоне вибрации вестибулярных расстройств скополамином приводит к дополнительному замедлению мозгового кровотока, в то время как применение эфедрина несколько ускоряет кровоток [12, 16].

Помимо центральных холиноблокаторов и симпатомиметиков, хороший вестибулопротекторный эффект при укачивании проявляют антигистаминные средства, например дипразин [2]. Данная группа средств на фоне вибрации не исследовалась, но наличие вестибулярных расстройств при вибрации доказано [12]. Однако, для большинства эффективных при болезни движения H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов характерен седативный эффект. Поэтому наше внимание привлек новый селективный H<sub>3</sub>-гистаминоблокатор – бетагистин, являющийся одновременно частичным агонистом H<sub>1</sub>-гистаминорецепторов. Такой спектр действия на гистаминовые рецепторы определяет его избирательность в отношении H<sub>3</sub>-рецепторов внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС и отсутствие седативного эффекта [18]. Кроме того, бетагистин является ингибитором диаминооксидазы – фермента, инактивирующего гистамин. Стабилизируя образующийся в организме гистамин, бетагистин оказывает гистаминоподобное действие [18]. Кроме вестибулопротекторного, препарат вызывает расширение мозговых сосудов и избирательное улучшение кровотока в капиллярах внутреннего уха, как в вертебрально-базиллярной, так и в каротидной системах, что предположительно обусловлено блокированием гистаминовых рецепторов и, возможно, воздействием на пресинаптические адренорецепторы [3, 4]. Препарат показал свою эффективность при вестибулярных расстройствах и нарушениях слуха в клинике [3, 4, 18], при вибрации не исследован. Следова-

тельно, целью данного исследования является изучение защитного действия бетагистина при нарушениях кровообращения и кислородного баланса мозга, вызванных моделированием общей широкополосной вибрации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на беспородных кроликах обоего пола массой 2,5-3,5 кг. Общую широкополосную вибрацию (ОШВ) моделировали при помощи сконструированного в нашей лаборатории специального стенда [13]. Для регистрации изучаемых показателей использовали предварительно вживленные в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатые платиновые электроды [14]. Координаты указанных структур определяли по атласу стереотаксических координат мозга кролика [20]. Изучение объемной скорости локального кровотока (КТ) и реактивности сосудов осуществляли методом регистрации клиренса водорода [6]. Вычисление объемной скорости локального мозгового кровотока (КТ) осуществляли по известной формуле [19], полученные данные выражали в мл·минуту<sup>-1</sup>·100 г ткани<sup>-1</sup>. Оценку реактивности сосудов проводили по вазодилаторному и вазоконстрикторному коэффициентам реактивности [17]. Вазодилаторный коэффициент реактивности (КрСО<sub>2</sub>) определяли как отношение КТ на фоне ингаляции 7% смеси углекислого газа с воздухом к исходному значению КТ на данный период времени. Вазоконстрикторный коэффициент реактивности (КрО<sub>2</sub>) получали аналогично с помощью ингаляции чистого кислорода. Напряжение О<sub>2</sub> в мозге (рО<sub>2</sub>) регистри-

ровали полярографическим методом [8], а изменения оценивали в % к исходным значениям. Бетагистин (препарат "Вестибо" фирмы "Actavis") в дозе 2 мг/кг вводили в краевую вену уха кролика непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных показателей. Динамическую регистрацию показателей проводили в течение 2 часов воздействия вибрации. Математическую и статистическую обработку вычисленных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное замедление КТ в коре и, несколько меньше, в гипоталамусе (рис. 1). Указанные изменения были максимальными на 30-й минуте наблюдения с последующим частичным возвращением к исходным значениям и тенденцией к стабилизации на сниженном уровне. В таламусе после достоверного, но меньшего, чем в коре и гипоталамусе, замедления КТ на 30-й минуте также следовало возвращение к исходному уровню, но достоверных изменений показателя больше не наблюдалось. Менее значительные изменения КТ в таламусе мы объясняем преобладанием в этой структуре проводящих путей над телами нейронов, что обуславливает менее развитое кровоснабжение, а также перераспределением крови в пользу таламуса из других структур, где спазм сосудов более выражен. Бетагистин уменьшал замедление кровотока в коре больших полушарий и вызывал его ускорение в гипоталамусе.

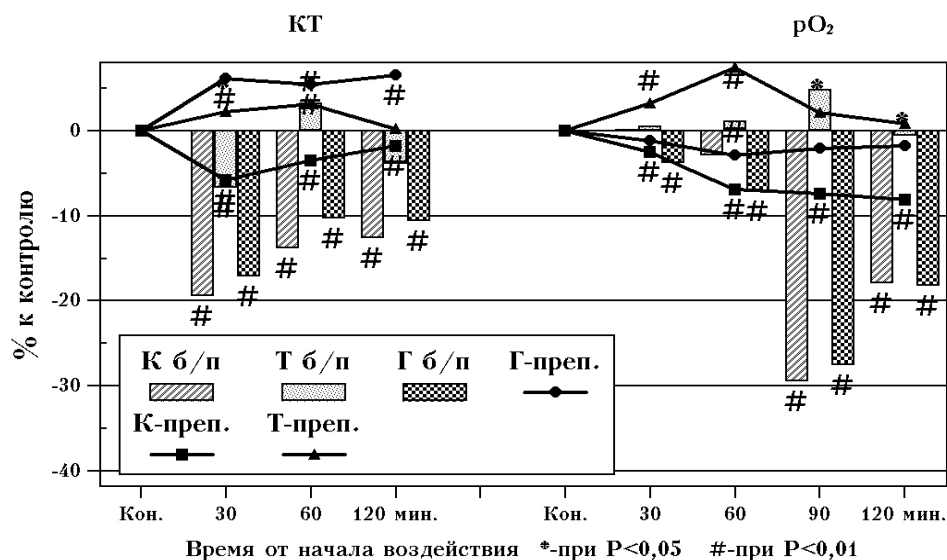
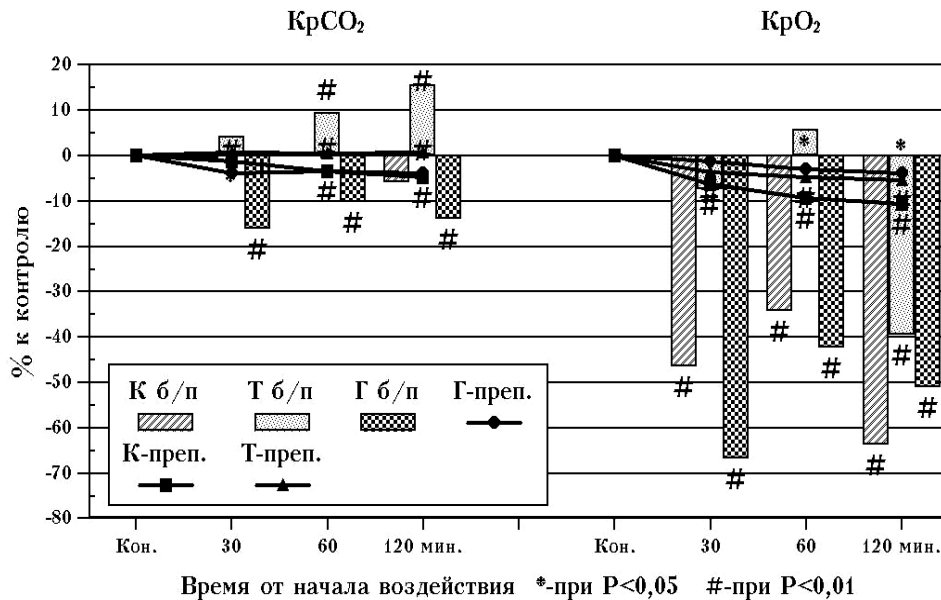


Рис. 1. Динамика локального мозгового кровотока (КТ) и напряжения кислорода (рО<sub>2</sub>) в коре больших полушарий (К), таламусе (Т) и гипоталамусе (Г) бодрствующих кроликов при вибрации в ±% к исходному уровню без применения препаратов (б/п) и на фоне действия бетагистина (преп)

ОШВ без применения препаратов вызвала достоверное уменьшение  $pO_2$  в коре больших полушарий и в меньшей степени – в гипоталамусе с максимумом на 90-й минуте наблюдения (рис. 1). В то же время на 90-й минуте отмечено частичное возвращение показателя к

исходным значениям. В таламусе, наоборот, отмечена тенденция к росту показателя, вызванная, по нашему мнению, перераспределением крови. Бетагистин уменьшал снижение  $pO_2$  в коре больших полушарий и гипоталамусе, вызывая абсолютный рост показателя в таламусе.



**Рис. 2.** Динамика вазодилаторного ( $KpCO_2$ ) и вазоконстрикторного ( $KpO_2$ ) коэффициентов реактивности в коре больших полушарий (К), таламусе (Т) и гипоталамусе (Г) бодрствующих кроликов при вибрации в  $\pm\%$  к исходному уровню без применения препаратов (б/п) и на фоне действия бетагистина (преп)

ОШВ без применения препаратов достоверно уменьшала на протяжении всего эксперимента  $KpCO_2$  в гипоталамусе и увеличивала его в таламусе, в последнем достоверно только на 60 и 120 минутах. В коре отмечено недостоверное снижение показателя (рис. 2). Под действием бетагистина наблюдается снижение  $KpCO_2$  в коре и гипоталамусе. При этом, по сравнению с ОШВ без применения препаратов, в гипоталамусе выявлено уменьшение угнетения вазодилаторной реактивности, в коре существенных изменений не произошло, а в таламусе показатель снизился до контрольных значений.

При ОШВ без применения препаратов значительно более выражено угнетение вазоконстрикторной реактивности по сравнению с вазодилаторной. Так  $KpO_2$  достоверно уменьшался в течение всего эксперимента в коре и гипоталамусе и в меньшей степени в таламусе, где он становился достоверным только через 2 часа наблюдения (рис. 2). На фоне действия бетагистина снижение  $KpO_2$  во всех исследованных структурах не превышала 10 % к контролю.

Таким образом, причиной замедления мозгового кровотока при вибрации является реф-

лкторная вазоконстрикция в ответ на механическое раздражение эндотелия сосудов [7], в результате чего, а также за счет повреждения миелиновых оболочек нервов [21] и нарушения нервной регуляции, реактивность сосудов, особенно констрикторная, снижается. Снижение кровоснабжения одновременно с повышением активности нейронов и ростом их окислительного метаболизма [11], обусловленным как их непосредственным раздражением, так и стимуляцией вестибулярного анализатора [12], приводит к падению напряжения кислорода.

Бетагистин за счет сосудорасширяющего действия [3, 4] не только препятствовал вызванному вибрацией замедлению кровотока в коре больших полушарий, но и вызывал его абсолютный рост в подкорковых структурах. Уменьшение под действием препарата гипоксии в коре больших полушарий и гипоталамусе, а также абсолютный рост напряжения кислорода в таламусе мы связываем не только с улучшением кровоснабжения, но и с уменьшением потребления кислорода за счет вестибулопротекторного действия [18]. Улучшение вазоконстрикторной реактивности под действием бетагистина может быть



обусловлено как улучшением энергообеспечения сокращения гладких мышц сосудов, так и увеличением возможного диапазона констрикции за счет исходного расширения сосудов.

### ВЫВОДЫ

1. Общая широкополосная вибрация вызывает замедление локального мозгового кровотока,

угнетение реакций сосудов, особенно констрикторных, и падение напряжения кислорода в тканях.

2. Бетагистин уменьшает вызванные вибрацией замедление кровотока, угнетение констрикторной реактивности сосудов и гипоксию тканей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асадулаев М.М. Клинико-реовазографические и реоэнцефалографические параллели при вибрационной болезни / М.М. Асадулаев // Гигиена труда. – 1985. – №9. – С.39-41.
2. Бекетов А.И. Влияние антигистаминных средств на кровоснабжение головного мозга при раздражении вестибулярного аппарата / А.И. Бекетов, Н.А. Скоромный // Фармакология и токсикология. – 1983. – Т.46, №4. – С. 29-33.
3. Веселаго О.В. Опыт применения Вестибо в лечении вестибулярных расстройств при вертебрально-базилярной недостаточности / О.В. Веселаго // Рус. мед. журнал. – 2009. – №20. – С.1308-1310.
4. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе / Н.В. Верещагин // Consilium medicum. – 2001. – Приложение. – С. 13.
5. Демидов Н.А. Вибрационная патология у горнорабочих при открытых способах добычи полезных ископаемых (условия труда, клиника, лечение, экспертиза трудоспособности и профилактика): метод. рекомендации. – 1977.
6. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса / И.Т. Демченко // Физиол. журнал СССР. – 1981. – Т.67, №1. – С.178-183.
7. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы) / В.С.Айзенштадт, Н.П.Карханин, М.С. Есин, А.В. Каришников // Гигиена труда. – 1986. – №6. – С.41-43.
8. Коваленко Е.А. Полярографическое определение кислорода в организме / Е.А.Коваленко, В.А.Березовский, И.М.Эпштейн. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.
9. Лагутина Г.Н. Церебральный ангиодистонический синдром в клинической картине вибрационной болезни / Г.Н. Лагутина // Гигиена труда. – 1985. – №7. – С.25-28.
10. Минасян С.М. Влияние вибрации на электрокортикографические сдвиги при выключении специфической и неспецифической афферентных систем мозга / С.М.Минасян, С.Г.Саакян, И.И. Адамян // Гигиена труда. – 1991. – №11. – С.28-30.
11. Минасян С.М. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм в различных структурах мозга / С.М.Минасян, О.Г.Баклаваджян, С.Г.Саакян // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1989. – №12. – С.22-26.
12. Роль вестибулярных ядер и энцефалической ретикулярной формации в изменении электрической активности головного мозга при вибрации / С.М. Минасян [и др.] // Гигиена и санитария. – 1990. – №2. – С.14-16.
13. Сапегин И.Д. Влияние общей широкополосной вибрации на кровообращение, напряжение кислорода и водно-электролитный баланс в тканях мозга бодрствующих кроликов / И.Д. Сапегин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 1999. – Т.35, Ч.1. – С.264-271.
14. Сапегин И.Д. Влияние пикамилаона и фенибута на мозговое кровообращение при моделировании гемодинамических нарушений, связанных с болезнью движения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / И.Д. Сапегин. – К., 1993. – 20с.
15. Сапегин И.Д. Влияние тиотриазолина на кровоснабжение и кислородный мозг при моделировании действия общей вибрации / И.Д. Сапегин // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2001. – №2. – С.35-37.
16. Сапегин И.Д. Порівняльна оцінка впливу скополаміну та ефедрину на кровопостачання, кисневий та водно-електролітний баланс мозку при моделюванні дії загальної вібрації / І.Д. Сапегін // Ліки. – 2001. – №5-6. – С.24-27.
17. Унификация исследований мозгового кровообращения: метод. рекомендации / А.И. Бекетов, Г.Б. Вайнштейн, Б.В. Гайдар [и др.] / под ред. Ю.Е. Москаленко. – Л.: Наука, 1986. – 36 с.
18. Della Pepa C. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis / C.Della Pepa, G.Guidetti, M.Eandi // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 208-215.
19. Vibrational spectra and structure of myelin membranes / G. Ayala, P. Carmona, M. de Cozar, J. Monreal // Eur. Biophys. J. – 1987. – Vol.14, N4. – P.219-225.
20. Lassen N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85 / N. Lassen, D.N. Ingvar // Experientia. – 1961. – Vol. 17. – P.42-45.
21. Monier M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit / M. Monier, M. Gangloff. – Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1961. – 145p.

УДК 616.311.2:576.31:616.334-002-092.9

**О.Г. Романенко**

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЛИЗОВІЙ  
ОБОЛОНЦІ ЯСЕН У ЩУРІВ З  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ  
ГАСТРОДУОДЕНІТОМ**

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра дитячої стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)

**Ключові слова:** слизова оболонка, ясна, хронічний гастродуоденіт  
**Key words:** mucosa, gums, chronic gastroduodenitis

**Резюме.** В роботі изучена морфологія тканин десни в умовах моделювання хронічного гастродуоденіта. Хронічний гастродуоденіт моделювався у крыс пубертатного віку лінії Вистар шляхом інтрагастрального введення 50% розчину жовчі. Гістологічне дослідження тканин десни проводилося на 40-і доби експерименту. В результаті проведених досліджень встановлено, що у крыс з експериментальним гастродуоденітом в слизовій оболонці дёсен відбуваються зміни, пов'язані з погіршенням трофіки та порушенням процесів диференціювання та дозрівання клітин епітелію. Товщина епітелію дёсен нерівномірна, присутні явища дискератоза, неповного ороговіння. Відзначаються дистрофічні зміни в зернистому шарі. Зменшення товщини шару шипуватих клітин свідчить про зниження регенеративної здатності епітелію. Підвищена митотична діяльність в базальному та парабазальному шарі епітелію, в шарі шипуватих клітин - явища амітоза. Клітини базального шару набувають циліндричну форму. Коллагенові волокна в власній пластинці десни утолщені та ущільнені. Відкриті дистрофічні зміни в епітелії в районі його прикріплення, в формі истончення епітелію, дистрофічних змін шипуватого та базального шарів, що свідчить про ранню стадію формування пародонтальних карманів. Первинні дистрофічні зміни в власній пластинці десни обумовлюють зниження захисних можливостей багатошарового плоского епітелію десни відносно дії місцевих факторів ризику виникнення гінгівіта.

**Summary.** Morphology of gum tissue on a model of chronic gastroduodenitis was studied. Chronic gastroduodenitis was simulated in pubert rats of Wistar line by intragastric administration of 50% solution of bile. Histological examination on the gum tissue was performed day 40 of the experiment. The studies revealed that in rats with experimental gastroduodenitis in gum mucosa changes, associated with the deterioration of the trophic and irregularities in the differentiation and maturation of cells of the epithelium occur. Gingival epithelial thickness is not uniform, the presence of dyskeratosis phenomenon, incomplete keratinization take place. Marked degenerative changes in the granular layer are noted. Reducing thickness of the layer of ribbed cells testifies to the decline in regenerative capacity of the epithelium. Enhanced mitotic activity in the basal and parabasal layer of the epithelium, in the layer of ribbed cells are amitosis phenomena. The cells of the basal layer become cylindrical. Collagen fibers in the proper gum lamina are thickened and dense. Revealed degenerative changes in the epithelium near its attachment in the form of thinning of the epithelium, dystrophic spinosus and basal layers, indicate to the early stage of periodontal pockets formation. Primary degenerative changes in the proepr gum lamina cause reduction of protective features of stratified squamous epithelium of the gum under the action of local factors of risk of gingivitis development.

Запальні захворювання пародонту часто зустрічаються у пацієнтів з органічною патологією. На сьогоднішній день є дані про синтропії захворювань пародонту та шлунково-киш-

кового тракту і можливу спільність патофізіологічних і патоморфологічних процесів у слизовій оболонці шлунка й пародонті [3,6,7].

До останнього часу визначальним етіологічним чинником виникнення захворювань пародонту вважалася мікрофлора зубної бляшки та ініційоване нею запалення [10]. У той же час ряд дослідників вважають, що виникнення і перебіг захворювань пародонту залежить від морфофункціонального стану епітелію слизової оболонки ясен [2,5]. Очевидно, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту знижується бар'єрна роль ясен, пов'язана з низкою послідовних біохімічних і морфологічних змін. Як наслідок - патологічний процес у тканинах ясен стає генералізованим і погано піддається існуючим методам лікування. Дані про морфологічні зміни в епітелії ясен, що відбуваються на тлі патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, дозволять розробити нові, більш ефективні методи профілактики й лікування гінгівіту.

У клінічних умовах у дітей не використовують інвазивні процедури щодо взяття тканин ясен для встановлення діагнозу та контролю результатів лікування. Крім того, основною «ареною битви» є власне не епітелій, а сполучна тканина, щільно зрощена з окістям альвеолярного відростка щелепи. Експериментальна модель гастродуоденіту у щурів пубертатного віку дозволяє екстраполювати результати досліджень на пацієнтів дитячого віку.

Мета дослідження - вивчити морфологічні зміни в слизовій оболонці ясен у щурів пубертатного віку з експериментальним гастродуоденітом.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Модель хронічного гастродуоденіту відтворювалася на щурах обох статей лінії Вістар масою 70-90 г (28 тварин). Контрольну групу склали 10 інтактних тварин. Лабораторним щурам протягом 40 днів вводили 50% медичну жовч інтрагастрально в кількості 1 мл на 100 г ваги тварини один раз на добу (заявка на патент № u201209763 від 13.08.12). У контрольній групі щурів інтрагастрально вводили стерильний фізіологічний розчин. При виконанні експерименту дотримувалися рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції [9]. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію [4]. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом тотального кровопускання із серця. Для морфологічного дослідження брали шлунок і

дванадцятипалу кишку, ділянки ясен в області різців і молярів верхньої та нижньої щелеп тварин. Фіксація препаратів проводилася протягом доби в 10% водному забуференому розчині формаліну. З метою приготування гістологічних препаратів з фрагментів тканин були зроблені блоки стандартної величини з подальшою провідкою тканин в етиловому спирті висхідної концентрації і заливкою в парафін. Препарати, що містили фрагменти кісткової тканини, були декальціновані в кислотах. Забарвлення препаратів проводилася гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати оцінювались методом світлової мікроскопії мікроскопом Axioskop 40 (ZEISS).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експеримент дозволив виявити суттєві зміни морфофункціонального стану слизової оболонки ясен. Товщина епітелію ясен нерівномірна, присутні явища дискератозу, неповного ороговіння. Відзначаються дистрофічні зміни в зернистому шарі (рис.1).

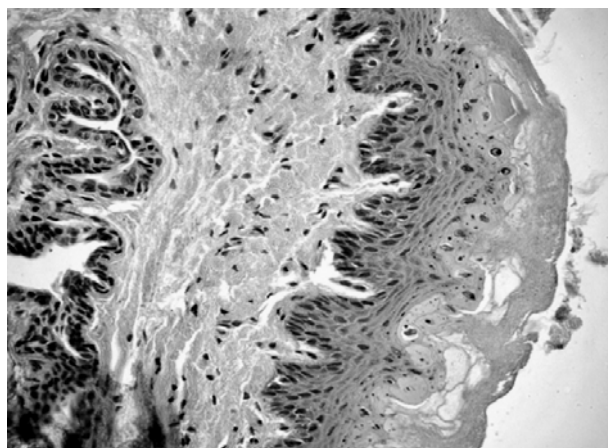
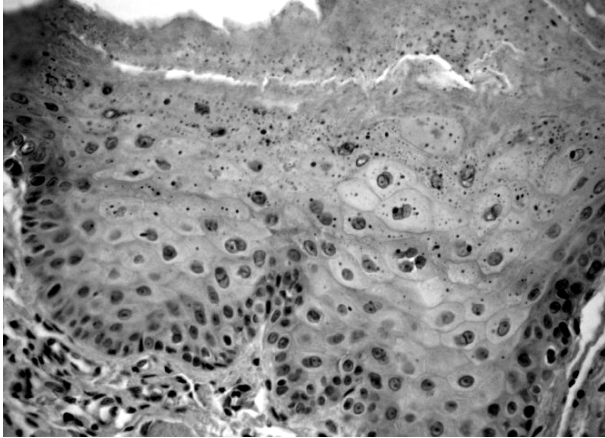


Рис. 1. Слизова оболонка ясен щура. Гіперкератоз. Збільшення 200х. Фарбування-гематоксилін-еозин

У зернистому шарі розташовані гранули з кератогіаліном. На думку дослідників, кератогіалін бере участь у формуванні міжклітинного цементу і бар'єру проти проникнення чужорідних матеріалів і бактерій у підлеглі тканини. При дефіциті кератогіаліну порушуються процеси ороговіння в епітелії, збільшується його проникність і, в результаті, знижується бар'єрна роль слизової оболонки ясен.

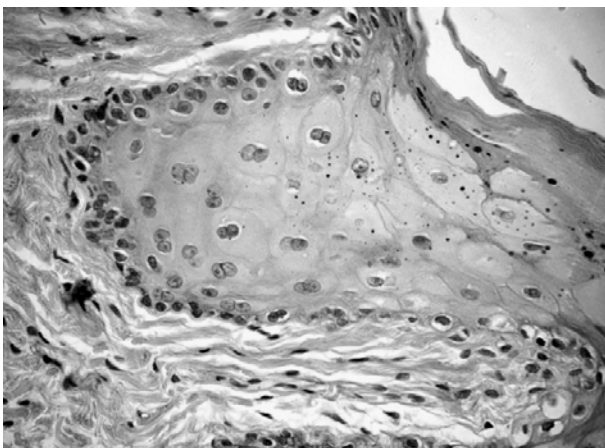
Базальний шар епітелію місцями представлений двома рядами клітин (рис. 2), що свідчить про порушення трофіки епітелію і клітинного поділу. Саме базальний шар першим сприймає поживні речовини, що надходять в епітелій ди-

фузним шляхом або за допомогою піноцитозу зі сполучної тканини через базальну мембрану. Базальна мембрана відіграє важливу роль у регенерації тканини епітелію. При пошкодженні епітелію базальна мембрана створює "підмостики" для мігруючих клітин, змінюючи архітектоніку пошкодженої тканини.



**Рис. 2.** Слизова оболонка ясен щура. Базальний шар клітин. Збільшення 400х. Фарбування-гематоксилін-еозин

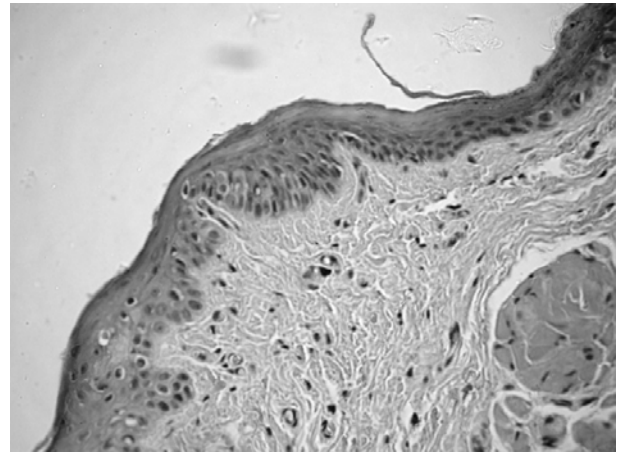
Зменшення товщини шару шипуватих клітин свідчить про зниження регенераторної здатності епітелію. Посилена мітотична діяльність у базальному і парабазальному шарі епітелію. У той же час у шарі шипуватих клітин присутні явища амітозу. Клітини базального шару набувають циліндричної форми. Колагенові волокна у власній пластинці ясен потовщені й ущільнені (рис.3).



**Рис. 3.** Слизова оболонка ясен щура в ділянці нижніх молярів. Базальний шар клітин. Збільшення 400х. Фарбування-гематоксилін-еозин

У ділянці різців визначається зниження товщини епітелію ясен за рахунок зменшення шару ороговіння. Базальний шар клітин нерівномірної

товщини, місцями явища легкого ступеня дисплазії. У власній пластинці ясен - виражений фіброз сосочкового шару, на великому протязі сосочки згладжені (рис.4), що свідчить про зменшення площі мікросудинного русла, яке живить епітеліальний пласт. Капіляри визначаються в глибоких шарах сполучнотканинної пластинки.



**Рис. 4.** Слизова оболонка ясен щура в ділянці нижніх різців. Базальний шар клітин. Збільшення 200х. Фарбування-гематоксилін-еозин

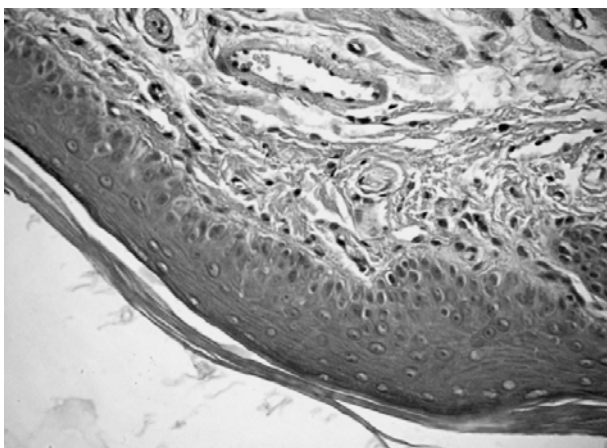
Збільшується кількість опасистих клітин у власній пластинці ясен, що є раннім провісником запальної реакції.

Важлива характеристика структурно-функціональної перебудови власної пластинки ясен - виражене дифузне фіброзування. У деяких випадках колагенові волокна були зібрані в протязні масивні пучки, які утворювали шари, орієнтовані під кутом один до одного. Фіброзування власної пластинки було настільки значним, що в ряді випадків відзначалась обтурація просвіту кровоносних судин і капілярів пучками колагенових волокон і основної речовини («заростання» капілярів).

Сильно виражений фіброз сосочкового й сітчастого шару власної пластинки ясен поєднувався з вогнищами нерізко вираженого плазматичного просякання (рис.5).

Вогнищева базофілія свідчить про накопичення глікозамінгліканів. Мукоїдне набухання - збільшення кількості і перерозподіл глікозаміногліканів (за рахунок відщеплення їх від білка) в основній речовині сполучної тканини. Накопичення глікозаміногліканів завжди починається з пошкодження судин мікроциркуляторного русла, що призводить до розвитку тканинної гіпоксії, активації гіалуронідази і послаблення зв'язку між глікозаміногліканами й

білком. Враховуючи порушення трофіки ясен внаслідок гіпоксичних явищ, припускаємо, що в тканинах пародонту процеси розпаду білка переважають над його синтезом. Виявляється слабо виражена лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки ясен, що свідчить про хронічний перебіг патологічного процесу.



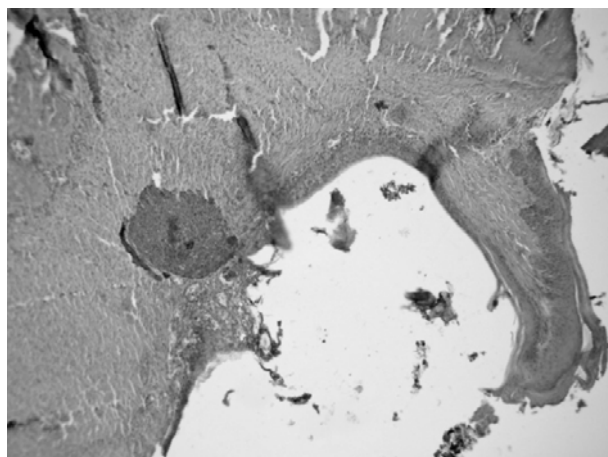
**Рис. 5.** Слизова оболонка ясен щура в ділянці верхніх різців. Згладженість рельєфу сосочків сполучнотканинної пластинки ясен. Збільшення 200х. Фарбування-гематоксилін-еозин

Прийнято вважати, що для подальшого формування пародонтальних кишень найбільш важливим фактором є наявність зубних відкладень, а темпи розвитку пародонтальних кишень залежать від мікрофлори зубного нальоту. Проте у нашій роботі, при відсутності зубних відкладень, у ряді випадків виявлені дистрофічні зміни в епітелії в районі його прикріплення у вигляді стоншування епітелію, дистрофічних змін шипуватого й базального шарів, що свідчить про ранні стадії формування пародонтальних кишень (рис.6).

Виявлені зміни є відображенням виражених судинно-стромальних порушень, їх прийнято розглядати як прояви хронічних дистрофічно-запальних захворювань пародонту. До стромально-судинних диспротейозів зараховують мукоїдне набухання, фібриноїдне набухання (фібриноїд), гіаліноз [8]. У патогенезі дистрофічних

процесів у пародонті особливе значення має гіаліноз сполучнотканинної пластинки ясен.

Нерідко мукоїдне набухання, фібриноїдне набухання і гіаліноз є послідовними стадіями дезорганізації сполучної тканини; в основі цього процесу лежать накопичення продуктів плазми крові в основній речовині в результаті підвищення тканинно-судинної проникності (плазморагії), деструкція елементів сполучної тканини й накопичення білково-полісахаридних комплексів [1].



**Рис.6.** Слизова оболонка ясен щура в ділянці нижніх молярів. Руйнування зубо-ясеневого з'єднання. Збільшення 200х. Фарбування-гематоксилін-еозин

## ВИСНОВКИ

1. Дистрофічні зміни в яснах щурів пов'язані з капілярно-трофічною недостатністю, яка виникає у власній пластинці ясен на тлі гастродуоденальної патології. Зменшення висоти й рельєфу сполучнотканинних сосочків веде до зменшення загальної площі кровеносних капілярів і, відповідно, погіршення трофіки епітелію. Внаслідок гіпоксії порушуються процеси диференціювання і дозрівання клітин у всіх шарах епітелію ясен.

2. Первинні дистрофічні зміни у власній пластинці ясен зумовлюють зниження захисних можливостей багатошарового плоского епітелію ясен щодо дії місцевих чинників ризику виникнення гінгівіту.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриология полости рта человека: учеб. пос. 2-е изд., испр. / В.Л. Быков – СПб.: Спец. лит, 1999.-247 с.
2. Воскресенский О.Н. Нарушение обновления

клеток и защитных белков орального эпителия как начальный фактор воспалительной патологии пародонта / О.Н. Воскресенский // Вісник стоматології. – 2008.- №1. - С.9.

3. Данилевский Н.Ф. Пародонтология детского возраста / Н.Ф.Данилевский, Г.Н. Вишняк, А.М. Политун.- М.: Медицина, 1991. — 296 с.

4. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.

5. Колесова Н.В. Особенности нарушения барьерной функции эпителия десны при генерализованном пародонтите / Н.В.Колесова // Соврем. стоматология-2001.-№3. – С.42-44.

6. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В. Еремин, А.В. Лепилин, И.В. Козлова [и др.] // Саратов. науч.-мед. журнал.-2009.- Т. 5, № 3.-С.393-398.

7. Н. Рylogi-ассоциированная патология полости рта у детей (клинико-лабораторное исследование) /

В.М. Елизарова, А.В. Горелов, Е.Н. Таболова [и др.] // Стоматология.-2006.-№ 5.-С.64-68.

8. Струков А. И., Общая патология человека Т.1 / А.И. Струков, В.В. Серов, Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1990. – 447с.

9. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC) // The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. -1991. -Vol. 1. - P. 145-146.

10. Dentistry and internal medicine from the focal infections theory of the periodontal medicine concept / G. Pizzo, R. Guiglia, L. Lo Russo [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – N6. – P. 496-502.



УДК 616.711–0.89:612.766

**Н.Н. Зорин**

## **ВЛИЯНИЕ ПУНКЦИОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПОЗВОНОЧНО – ДВИГАТЕЛЬНОГО СЕГМЕНТА**

Медицинский центр «Эндоскопическая нейрохирургия»  
г. Днепрпетровск

**Ключевые слова:** грыжа межпозвонкового диска, пункционная лазерная микродискэктомия, нестабильность, позвоночно – двигательный сегмент, фибротизация

**Key words:** intervertebral disc herniation, percutaneous laser microdiscectomy, instability, lumbar motion segment

**Резюме.** Вивчено вплив пункційної лазерної микродисксектомії (ПЛМ) на стабільність хребтово – рухомого сегмента (ХРС) у 67 пацієнтів з нейрокомпресійним синдромом, зумовленим грижею міжхребцевого диска та нестабільністю ХРС. Пацієнтам до операції виконувалась функціональна спондилографія, СКТ, МРТ поперекового відділу хребта. У 1-ї групи, до складу якої увійшло 42 пацієнти з абсолютними показаннями, ознак нестабільності ХРС не виявлено. У 25 пацієнтів 2-ї групи виявилась функціональна нестабільність ХРС. Найближчий період спостережень після операції становив 6 місяців, у результаті якого було встановлено, що у пацієнтів 1-ї групи стабілізація ХРС не змінилась. У пацієнтів, у яких до операції виявлена функціональна нестабільність, через 6 місяців рівень зміщення хребців відносно один одного в 84% залишилось на тому ж рівні, що й до ПЛМ, але з клінічним покращенням стану пацієнтів у вигляді зменшення болювого синдрому. Таким чином, ПЛМ здійснює термічний вплив на хрящову тканину міжхребцевого диску, сприяє розвитку у ньому запальної реакції, процесу фібротизації і, як наслідок, тимчасовій стабілізації ХРС.

**Summary.** The influence of percutaneous laser microdiscectomy (PLM) on stability of the lumbar motion segment (LMS) in 67 patients with the intervertebral disk herniation was studied. Before surgery patients underwent X – ray radiography, CT, MRI of lumbar spine. There was no instability in the first group, in the second group there were 25 patients with instability of lumbar motion segment. Within first 6 months of observation period, no changes in the first group, and the same level of instability in the second group (84%) with better clinical outcomes was noted. Thus, PLM causes thermal effect on cartilaginous tissue of intervertebral disk, causes inflammatory reaction and in process of temporary stabilization of lumbar motion segment.

Стабильность позвоночно – двигательного сегмента (ПДС) обеспечивается такими анатомическими структурами, как: межпозвонковый диск, передняя и задняя продольные связки, межпоперечные связки, дугоотростчатые суставы, жёлтая, межостистая и надостная связки [1,3,4,5,8]. По данным литературы, дегенеративно – дистрофические процессы позвоночника, которые развиваются за период жизнедеятельности человека, изначально поражают межпозвонковый диск. На долю межпозвонкового диска в обеспечении стабильности приходится от 40 до 60% [3,4,8,6,11,15]. Структурные и функциональные изменения в диске под действием дегенеративных процессов, в конечном итоге, приводят к нестабильности ПДС и грыжеобразованию [3,4,8,10,11,12]. По классификации Н.И.Хвисяюка определяют дискогенную нестабильность, артрогенную, остеогенную и смешанную формы - дискоартрогенная и дискартро-

остеогенная. Что касается артрогенной и остеогенной нестабильностей, то лечебная тактика, как правило, сводится к хирургической стабилизации. В отношении дискогенной нестабильности тактика не однозначная. Дело в том, что любой дегенеративный процесс в диске рано или поздно заканчивается фиброзом, и, как следствием его, стабилизацией ПДС (заключительная V стадия остеохондроза по Осна) [10]. Но процесс этот растянут на многие годы. Можно предположить, что стимулирование и ускорение этого процесса во времени будет способствовать более ранней стабилизации ПДС.

Развитие микрохирургических методов дискэктомии: интерламинэктомии, фораминотомии и трансверсоартропедикулоэктомии в большинстве случаев способствуют возникновению нестабильности позвонков, как на оперированном уровне, так и на смежных сегментах [1,2,4,9,11]. Это связано с тем, что после опера-

ции на межпозвоночном диске его функцию частично принимает на себя выше или нижележащий ПДС. Процесс завершается биомеханическими нарушениями смежных сегментов, вызывая их гипермобильность и перегрузку, а в дальнейшем нестабильность, требующую хирургической стабилизации ПДС [11,12]. Авторы отмечают, что результаты применения данных методик были бы лучше, если бы сохранялась структура межпозвоночного диска или возможно было бы пункционно стабилизировать оперированные сегменты. Целью пункционной лазерной микродискэктомии (ПЛМ) является внутридисковая декомпрессия, дерцепция межпозвоночного диска, приводящая к устранению болевого синдрома и ускорению развития фиброза, что, по мнению многих авторов, является лучшей формой стабилизации позвоночного сегмента [3,6,8,14,16,21]. В естественных условиях фиброз завершает развитие дегенеративных изменений пораженного диска и поэтому считается наиболее благоприятным исходом этого процесса [7,13, 16,17,18,20]. Отмечено, что при этом сохраняется минимальный объем движений, и по мнению различных авторов, исключается перегрузка смежных позвоночно-двигательных сегментов. Данная методика обеспечивает до 60-80% удовлетворительных результатов [3,6,11,13,15,18]. Таким образом, большая часть пункционных операций направлена на механическую, химическую или тепловую деструкцию пульпозного ядра и развитие фиброза со стабилизацией позвоночного сегмента [18,19,22]. Однако однозначного мнения, каким образом влияет ПЛМ на стабильность ПДС, нет.

Цель работы: определить влияние ПЛМ на стабильность позвоночно – двигательного сегмента.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В медицинском центре «Эндоскопическая нейрохирургия» г. Днепропетровска влияние ПЛМ на стабильность ПДС исследовано на 67 пациентах с нейрокомпрессионным синдромом, обусловленным грыжей межпозвоночного диска. Возраст пациентов в общей группе был от 20 до 50 лет. Из них мужчин 39 (57%), женщин 28 (43%). Давность заболевания не превышала 2 года, длительность последнего обострения до 6 месяцев. Выделено 2 клинические группы: **1-я группа** – больные с абсолютными показаниями для проведения ПЛМ без признаков нестабильности ПДС (42 человека); **2-я группа** – больные с аналогичными показателями, но с наличием функциональной нестабильности ПДС,

выявленной при проведении функциональной спондилограммы (25 человек).

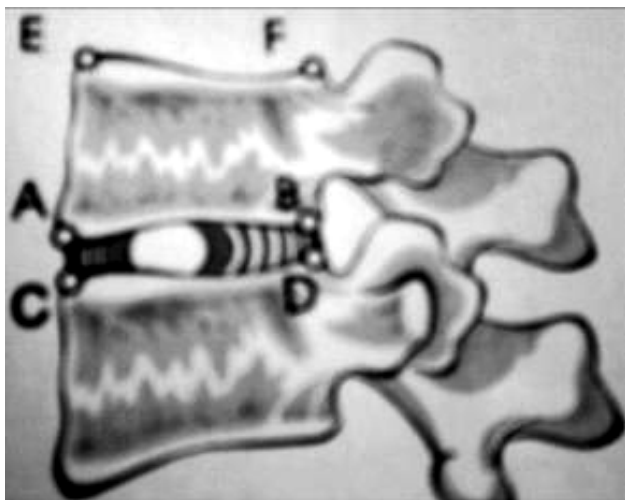
В общей группе больных отсутствовали признаки дисцита, не было признаков секвестрации, спондилолистеза, стеноза позвоночного канала, сколиотической деформации, грубого неврологического дефицита (парезы, параличи, нарушение функции тазовых органов). При оценке исходного состояния больных акцентировали внимание на локализацию боли, её интенсивность. Локально определяли наличие или отсутствие мышечно - тонического синдрома, степень ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника. Более точным методом определения степени ограничения движений в позвоночнике является измерение расстояния между остистыми отростками седьмого шейного позвонка и первого крестцового. В норме при сгибании вперед это расстояние увеличивается на 6-7 см, а при наклонах назад уменьшается на 5-6 см. Существует 3 степени ограничения сгибания и разгибания позвоночника: 1-я степень – расстояние между указанными остистыми увеличивается на 3-4 см, 2-я степень - на 2 см и 3-я – расстояние между остистыми не меняется. Аналогично выделены 3 степени ограничения наклона назад: 1-я степень – расстояние между остистыми уменьшается на 3- 4 см, 2-я степень – на 2 см, и 3-я степень – расстояние между остистыми не меняется. Неврологический осмотр позволял нам определить стадию болевого синдрома, степень двигательных, чувствительных и рефлекторных нарушений. Качество жизни пациентов до и после ПЛМ оценивали с помощью шкал: OSWESTRY, Nurick.

На проведенных спондилограммах с функциональными нагрузками оценивали величину смещения позвонков относительно друг друга, высоту межпозвоночной щели (индекс высоты диска), который вычисляли по следующей формуле:  $S \text{ тела} = AB \times BF$ ;  $S \text{ диска} = AC + BD / 2 \times AB + CD / 2$ ;  $S_{\text{диска}} / S_{\text{тела}} = 1$  диск [12], рисунок 1. В норме индекс высоты диска 0,35 – 0,45. Также оценивали наличие или отсутствие склероза замыкательных пластин, костных остеофитов, расположение позвонков относительно друг друга в сагиттальной и фронтальной плоскости. Пациенты с выраженными явлениями дегенеративных изменений на рентгенограммах также не включались в исследование.

По данным СКТ и МРТ поясничного отдела позвоночника определяли уровень локализации грыжи, размер и форму грыжи, расположение её в позвоночном канале относительно средней линии. При выполнении ПЛМ использовался



Nd:YAG лазер на аппарате Dorinier Medilas Fibertom с длиной волны 1,06 мкм. Одноразовая минимальная лазерная нагрузка была 1200 Дж, максимальная лазерная нагрузка 1800 Дж, мощностью 15 Вт, в импульсном режиме 1с. При установке иглы осуществлялся рентген – контроль с помощью операционного флюороскопа.



**Рис.1. Измерение индекса диска [8] АВ - переднезадний размер диска; ВF – высота тела позвонка; АС – высота переднего отдела диска; ВD – высота заднего отдела диска; S диска – площадь диска; S тела – площадь тела позвонка**

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения ПЛМ пациентов **1-й группы** беспокоила боль, преимущественно в поясничном отделе позвоночника, тупого, ноющего характера, которая усиливалась при увеличении двигательной или физической нагрузки. Курсы консервативной терапии, которые пациенты проходили до ПЛМ, приносили кратковременный положительный эффект. Интенсивность боли по VAS была  $6,1 \pm 0,2$ . Мышечно – тонический синдром наблюдался во всех случаях при выполнении динамических нагрузок. При сгибании и разгибании у 35(83%) пациентов выявлена 1-я степень ограничения, у 7(17%) – 2-я степень. Положительные симптомы натяжения с угла 45 - 50° наблюдались в 35(83%) случаях и с угла 35-40° выявлено в 7(17%) случаях. Болевой синдром в виде люмбалгии выявлен у 24(57%) пациентов, люмбадикулопатии - у 10(24%). Признаки радикулопатии в виде гипестезии и снижение коленного рефлекса было у 3(7%) и ахиллового - у 5(12%). Признаков нестабильности при проведении спондилографии с функциональными пробами не выявлено. Средняя величина индекса

высоты межпозвонкового диска составила  $0,37 \pm 1,2$ .

При анализе СКТ и МРТ: грыжи на уровне L3 – L4 определялись у 7(17%) пациентов, L4 – L5 – 14(33%) и L5 – S1 – у 21(50%). Размер грыжи составил  $5,7 \pm 0,2$  мм. Срединные грыжи у 19 (45%), парамедианные у 23(55%). По шкале OSWESTRY качество жизни пациентов до операции составило в среднем  $65,6 \pm 3,6\%$ . **Во 2-й группе** локализация боли была в поясничной области с распространением по корешковому типу в одну или обе ноги. Боль была постоянной, ноющего характера. При физической нагрузке приобретала острый оттенок. Консервативная терапия этим пациентам не приносила положительного эффекта. Интенсивность боли по VAS была  $6,3 \pm 0,2$ . Мышечно – тонический синдром определялся также во всех случаях. В данной группе 1-я степень ограничения сгибания и разгибания у 22(85%) пациентов, и у 3(15%) – 2-я степень. Положительные симптомы натяжения с угла 35 - 40° отмечены у 6(23%), с угла 45 - 50° в остальных случаях. Люмбалгия выявлена у 14(56%) пациентов, люмбадикулопатия у 11(24%). Умеренная нестабильность, которая не превышала 3 мм при функциональных спондилограммах в переднезаднем направлении (в среднем  $2,6 \pm 0,35$  мм), выявлена у 12(46%) пациентов. У 13 пациентов (54%) амплитуда смещения позвонков составляла от 3 до 5 мм (в среднем  $4,5 \pm 0,28$  мм). Индекс высоты межпозвонкового диска составил  $0,35 \pm 1,5$ . На СКТ поясничного отдела позвоночника размер грыжи составил  $5,5 \pm 0,1$  мм. Локализация грыжи на уровне L4 – L5 выявлена у 11 (42%) и L5 – S1 у 14 (58%), срединные грыжи – у 15 (58%), парамедианные – у 10 (42%). Уровень качества жизни до операции по OSWESTRY в данной группе составил  $67,6 \pm 5,6\%$ .

Изменение состояния пациентов оценивали через 6 месяцев, после ПЛМ. Отсутствие болевого синдрома в **1-й группе** отмечено у 39(93%) пациентов. Ноющий, непостоянный характер боли в виде люмбалгии выявлен у 3(7%) пациентов. Интенсивность болевого синдрома по VAS, в среднем по группе, составила  $1,2 \pm 0,1$ . При объективном осмотре отсутствие мышечно – тонического синдрома и отсутствие ограничения сгибания и разгибания в поясничном отделе позвоночника отмечено у 39(93%) пациентов. Ограничение движений 1-й степени у 3(7%). Индекс высоты диска не изменился. Размер грыжи, согласно данным СКТ и МРТ, через 6 месяцев после ПЛМ у 19(45%) уменьшился на  $1,5 \pm 0,4$  мм и составил в среднем  $5,1 \pm 0,2$  мм. В остальных

случая не изменился. Уровень качества жизни по OSWESTRY у 40 (95%) больных составил  $20 \pm 5,4\%$  и у 2 (5%) –  $38 \pm 3,4\%$ . На спондилограммах с функциональными нагрузками признаков нестабильности через 6 месяцев не определялось. **Во 2-й клинической группе** через 6 месяцев после ПЛМ отсутствие боли отметили 21(84%) пациентов. Непостоянную боль в пояснице и периодически в ногах отметили 4(16%). Интенсивность болевого синдрома в этой группе была равна  $1,4 \pm 0,2$ . Отсутствие напряжения паравертебральных мышц и ограничения движений при наклонах отмечено у 20 (80%), 1-я степень ограничения выявлена у 5 (20%) После проведения спондилограмм с функциональными нагрузками в обеих подгруппах через 6 месяцев индекс высоты диска не изменился. Нестабильность на уровне 3 мм отмечена у 10 (83%) пациентов, увеличение смещения от 3 до 5 мм отмечено у 2 (17%) из 12 человек с умеренной нестабильностью. То есть, в среднем по подгруппе неста-

бильность с  $2,6 \pm 0,35$  увеличилась до  $2,8 \pm 0,42$  ( $p \geq 0,5$ ), что статистически недостоверно.

У пациентов с исходной нестабильностью 3-5 мм через 6 месяцев в 11 (85%) случаях увеличение размера смещения позвонков не выявлено. Увеличение смещения позвонков в среднем на  $1,3 \pm 0,2$  мм отмечено в 2 (15%) случаях. В среднем по группе амплитуда смещения позвонков при функциональных нагрузках увеличилась с  $4,5 \pm 0,28$  до  $4,9 \pm 34,6$  ( $p \geq 0,5$ ), что так же статистически не достоверно.

По данным СКТ размер грыжи уменьшился на  $2,0 \pm 0,3$  мм у 19 (76%) и составил  $5,6 \pm 0,1$ мм, не изменился у 6 (24%). Улучшение качества жизни по OSWESTRY отмечено у 21(84%), до уровня  $24,7 \pm 1,5\%$  и низкий уровень качества жизни через 6 месяцев наблюдался у 4 (16%) пациентов и составил  $52,6 \pm 2,1\%$ .

Динамику клинического состояния пациентов по группам в раннем послеоперационном периоде определяли по шкале Nurick (табл.).

**Оценка ранних послеоперационных результатов лечения по методике ПЛМ (6 месяцев после операции) по шкале Nurick**

№ группы	Уровень по шкале Nurick							
	1		2		3		4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – я группа	40	95	2	5	-	-	-	-
2 – я группа	21	84	4	16	-	-	-	-

Таким образом, у пациентов 1-й группы через 6 месяцев после ПЛМ явления нестабильности ПДС отсутствовали с клиническим улучшением состояния в 95%. Во 2-й клинической группе в 84% после ПЛМ размер нестабильности оставался на исходном уровне, но с клиническим улучшением состояния пациентов в виде уменьшения болевого синдрома. Увеличение нестабильности выявлено в 16% случаев, но различия эти статистически недостоверны. По вышеуказанным данным можно судить о том, что ПЛМ, с одной стороны, не способствует возникновению нестабильности ПДС, если до ее проведения признаки нестабильности отсутствовали. С другой стороны, в случаях, когда ПЛМ выполнялась у больных с исходной функциональной нестабильностью ПДС, выраженность ее оставалась на прежнем уровне за счет ранней фибротизации межпозвонкового диска.

**ВЫВОДЫ**

1. В раннем периоде (6 месяцев) после ПЛМ у пациентов с абсолютными показаниями для её

проведения нестабильность в ПДС не развивается, и в 95% отмечено улучшение состояния пациентов.

2. У пациентов с функциональной нестабильностью через 6 месяцев после применения ПЛМ у 84 % пациентов отмечалось улучшение состояния в виде уменьшения болевого синдрома и размер нестабильности оставался на исходном уровне.

3. Эффективность ПЛМ в группе больных с исходной нестабильностью заметно ниже, чем в группе больных с абсолютными показаниями для ПЛМ, что обусловлено более выраженными процессами дегенерации ткани межпозвонкового диска, слабостью связочного аппарата межпозвонковых суставов.

4. Отсутствие увеличения размеров смещения позвонков при функциональных нагрузках объясняется ускоренным развитием фибротизации в оперированном диске.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басков В.А. Применение лазерных технологий в лечении дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков: дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.18 – «Нейрохирургия» / В.А. Басков. – М., 2010. – 163с.
2. Васильев А.Ю. Пункционная лазерная вапоризация дегенерированных межпозвонковых дисков / А.Ю.Васильев, В.М. Казначеев. - М.: Объединенная редакция МВД РФ, 2005. - 128с.
3. Волосюк Я.О. Діагностика та хірургічне лікування нейрокомпресійних синдромів при спонділолістезі поперекового відділу: дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.05 – «Нейрохирургия» / Я.О. Волосюк – К., 2009. – 146с.
4. Зозуля Ю.А. Хирургическое вмешательства при дегенеративном спондилолистезе пояснично-крестцового отдела позвоночника / Ю.А. Зозуля, Е.Г. Педаченко, Е.И. Слынько // Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. –К., 2006. –С. 246-262.
5. Капанадзе Ю.Е. Оперативное лечение пролабирванного межпозвонкового диска передним доступом: дис. ... канд. мед. наук / Капанадзе ЮЕ.-М, 1987.- 138 с.
6. Кирпа Ю.И. Результаты лечения дискогенных поясничных радикулопатий с применением малоинвазивных технологий: дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохирургия» / Ю.И. Кирпа. – Д., 2005. – 166с.
7. Клиническая неврология (в трех томах). Т. 3, часть 2: Основы нейрохирургии / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. – М.: Медицина, 2004.- 448 с.
8. Косарева О.В. Хирургическое лечение нестабильности поясничных позвонков при дегенеративном спондилолистезе с помощью диодного лазера: дис. канд. мед. наук: спец. 14.00.27 – «Хирургия» / О.В. Косарева. – Владивосток, 2007. – 120с.
9. Ортопедические аспекты хирургического лечения больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника / В.М. Шаповалов, А.К. Дулаев, Ю.А. Шулев [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2005. – №3. – С.61-70.
10. Осна А.И. Патогенетические основы клинических проявлений остеохондроза позвоночника / А.И. Осна // Остеохондроз позвоночника: материалы науч.-практ. конф. - Новокузнецк, 1973. Ч.1. - С.7-15.
11. Педаченко Е.Г., Малоинвазивные нейрохирургические вмешательства при дискогенных пояснично-крестцовых радикулитах / Е.Г. Педаченко, М.В. Хижняк, А.Ф. Танасейчук // Современные минимально-инвазивные технологии: материалы симпозиума. - СПб., 2001. - С. 338-339.
12. Продан А.И. Дегенеративные заболевания позвоночника / А.И.Продан, В.А.Радченко, Н.А. Корж. – Харьков.: ИПП «Контраст», 2007.
13. Пункционная лазерная дискэктомия при дискогенных пояснично-крестцовых радикулитах / Е.Г. Педаченко [и др.] // Клинич. хирургия. – 1998. – №6. – С. 14-26.
14. Сабодашевский В.И. Наш опыт хирургического лечения спондилолистеза / В.И. Сабодашевский, А.И. Афаунов, В.В. Сабодашевский // Вертебрология - проблемы, поиски, решения: материалы науч. конф. (Москва, 104 27-29 мая 1998 г.): к 30-летию клиники патологии позвоночника ЦИТО. – М., 1998.-С. 196-197.
15. Хижняк М.В. Оценка биомеханики оперированного позвоночно – двигательного сегмента после микродискэктомий проведенных внеканальными доступами / М.В. Хижняк, Ю.Е. Педаченко // Междунар. неврол. журнал. – 2005. – №3. – С. 120-121. [Тез. докл. междунар. конф. «Современные вопросы и новые технологии лечения в неврологии и нейрохирургии» (Одесса, Украина 13 – 14 октября 2005). – Одесса, 2005.
16. Чижикова Т.В. Экспериментальное обоснование управляемого фиброза диска при нестабильности позвоночного сегмента / Т.В. Чижикова // Шейный остеохондроз: материалы науч.-практ. конф. / под ред. проф. А.И. Осны.- Новокузнецк, 1984.- С.22-27.
17. Эндоскопическая лазерная декомпрессия межпозвонковых дисков / Мусалатов Х.А. [и др.] // Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии: материалы науч.- практ. конф. - М., 1994.- С. 151-153.
18. Association between decreased disc signal intensity in preoperative T2-weighted MRI and a 5-year outcome after lumbar minimally invasive discectomy / Kotilainen E. [et al.] // Minim Invasive Neurosurg.- 2001.- Vol. 44. - N 1.- P.31-36.
19. Boos N. Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment / N. Boos, M. Aebi // Spinal Disorders. – Elsevier, 2008. – P. 18-56.
20. Current concepts in intervertebral disc restoration / Diwan A.D. [et al.] // Orthop. Clin. North. Am. - 2000. - Vol.31, N 3. - P.453-464.
21. Significance of the mechanical environment during regeneration of the intervertebral disc / S. Zeiter, N. Bishop, K. Ito [et al.] // Eur. Spine J. - 2005.- Vol.14, N 9. – P.874-879.
22. Percutaneous lumbar disc decompression / V. Singh, R. Derby [et al.] // Pain Physician. - 2006.- N9.- P. 139-146.



УДК 618.14:616-006.36-036.87-089

**В.О. Потапов,  
М.В. Медведєв,  
Ю.В. Донська,  
Н.К. Рубан**

## ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВІВ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЇЇ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства і гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)

**Ключові слова:** лейоміома матки, консервативна міомектомія, емболізація маткових артерій, прогнозування рецидивів, органозберігаюче лікування, агоністи ГнРГ

**Key words:** uterine leiomyoma, myomectomy, uterine artery embolisation, prognosis of recurrence, conservative treatment, GnRH agonists

**Резюме.** В исследовании принимало участие 204 женщины, из них 145 была выполнена консервативная миомэктомия, 59 – эмболизация маточных артерий. Был выполнен анализ дожития, с помощью которого оценена кумулятивная вероятность рецидива лейомиомы матки в зависимости от наличия факторов, влияющих на этот процесс. Выявлены факторы, повышающие вероятность рецидивов после миомэктомии: множественная миома матки, размеры матки более 10 недель, отсутствие родов после миомэктомии, лечение а-ГнРГ по стандартной схеме; повышенные значения перфузии миометрия. К факторам, которые влияют на вероятность рецидива ЛТМ после ЭМА, относились: множественная миома матки (более 5 узлов), размер миомы более 500 см<sup>3</sup>, отсутствие кровоснабжения в центре узла; перфузия миометрия VFI > 5, лечение а-ГнРГ по стандартной схеме.

**Summary.** The study involved 204 women, 145 of them underwent conservative myomectomy, 59 - uterine artery embolization. Survival analysis was performed by means of which the cumulative probability of uterine leiomyoma recurrence were assessed, depending on the presence of factors that influence this process. The factors that increase the likelihood of recurrence after myomectomy: multiple uterine fibroids; uterine size greater than 10 weeks; lack of labor after myomectomy; treatment with GnRH agonist; higher values of myometrium perfusion were revealed. Factors that affect the rate of recurrence after UAE include: multiple fibroids (more than 5); size of fibroid uterus over 500 cm<sup>3</sup>; lack of fibroid blood supply; myometrium perfusion VFI > 5; treatment with GnRH agonist by standard scheme.

Одним з поширених факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є лейоміома тіла матки (ЛТМ) – найбільш поширена пухлина жіночої репродуктивної системи, яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок. Розповсюдженість ЛТМ становить 20-30% серед жінок репродуктивного віку. Причому сьогодні спостерігається негативна тенденція щодо «помолодіння» цього діагнозу [1,7].

Бурхливий розвиток мінімально-інвазивних технологій, спрямованих на органозберігаюче лікування лейоміоми матки, привів до виникнення ряду питань, пов'язаних з високою імовірністю рецидивів у майбутньому та неповною ефективністю існуючих консервативних методів лікування [4,5,6].

Метою дослідження була розробка математичних моделей прогнозування рецидивів ЛТМ після різних методів інвазивного лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проведено моделювання із залученням 204 жінок репродуктивного віку із симптомною ЛТМ, яким була проведена міомектомія (КМ) лапаротомним шляхом – 145 жінок або емболізація маткових артерій (ЕМА) – 59 жінок.

Враховувались анамнестичні дані, дані фізичного обстеження перед оперативним втручанням, частота рецидивів за даними трансвагінальної сонографії (УЗД) і дані про до- та післяопераційне лікування. Опитування, огляд та ультразвукове дослідження органів малого тазу проводилось у середньому кожні 12 місяців. При проведенні аналізу виживання рецидивом вважали збереження симптомів протягом трьох місяців після ЕМА, відсутність зменшення міоматозних вузлів або їх прогресування, а також повернення симптомів, що потребують подальшого лікування. Під появою нового вузла розуміли наявність підтвердженого УЗД або МРТ утворення розміром 2 см та більше.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA; Statsoft, США). З метою урахування різної тривалості періоду спостереження було використано аналіз виживання, а саме: регресійну модель Кокса, експоненційну та логнормальну регресію. Для оцінки зв'язку поміж перемінними застосовували логарифмічний ранговий критерій. У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості менше 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив  $44 \pm 4,5$  місяця. Мінімальний термін – 18 міс., максимальний – 67 міс. Групи, що

досліджувались, не відрізнялися вірогідно за тривалістю спостереження, середнім віком, індексом маси тіла, середньою кількістю видалених або пролікованих у разі ЕМА вузлів ( $p > 0,05$ ).

Всі пацієнтки відзначали зникнення геморагічного та больового синдрому після операції, але протягом періоду спостереження разом з виникненням рецидиву пухлини ці симптоми поступово з'являлися знову. Як видно на рис. 1, кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ поступово підвищувалась після операції, сягаючи 62% через 5 років. Кумулятивна імовірність мати повторне оперативне втручання через рецидив ЛТМ була значно меншою та становила через 5 років 17% (включаючи малі гінекологічні операції) та 9% (тільки крупні оперативні втручання).

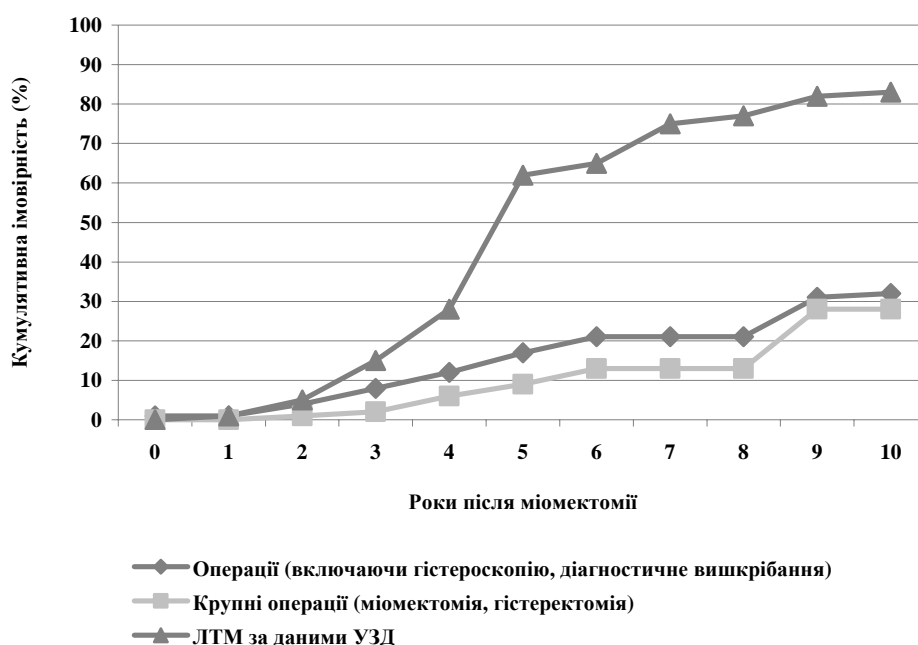
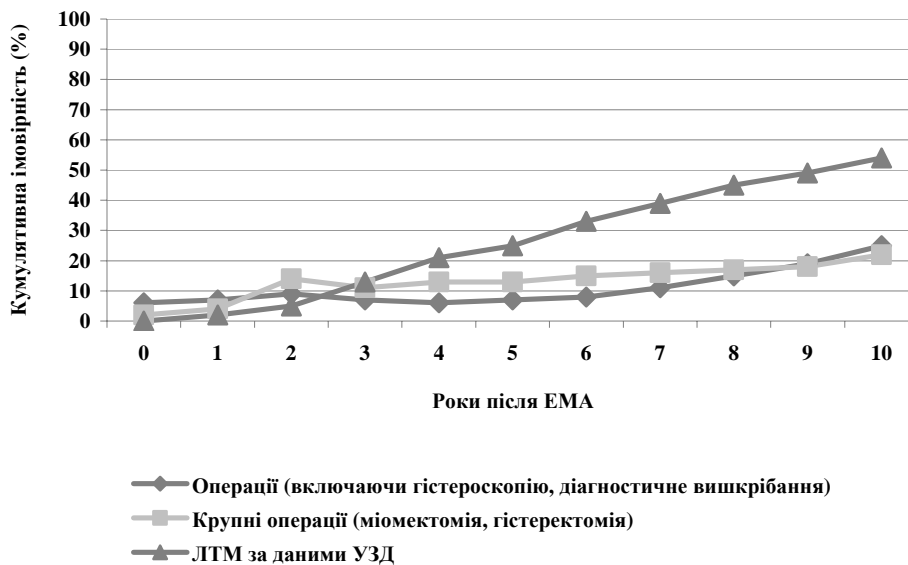


Рис. 1. Кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ та повторного хірургічного втручання після консервативної міомектомії ( $p < 0,05$ )

Як видно на рис. 2, кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ поступово підвищувалась після ЕМА, сягаючи 25% через 5 років та 54% через 10 років, що було вірогідно менше ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними для КМ (рис. 1). Кумулятивна імовірність рецидиву для групи ЕМА через 10 років після лікування була в 1,54 разу меншою, ніж у жінок після міомектомії ( $p < 0,05$ ). Кумулятивна імовірність мати повторне оперативне втручання через рецидив ЛТМ не відрізнялася статистично значущо з такою у жінок після

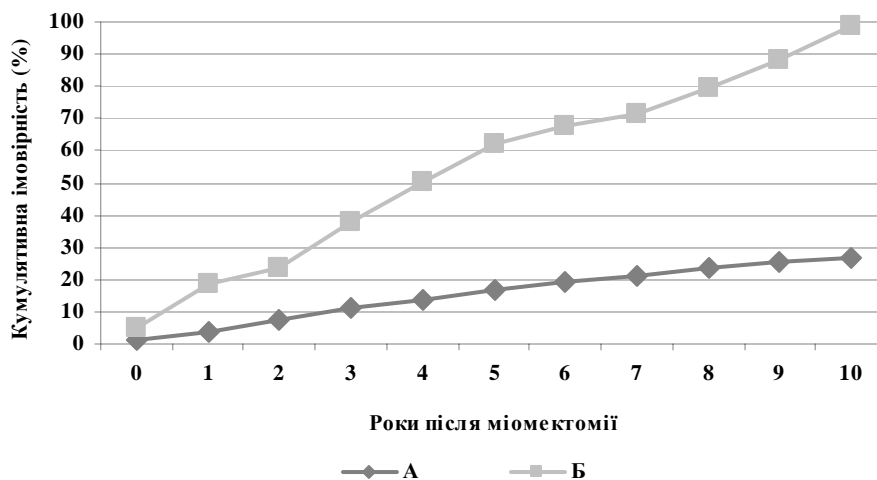
міомектомії, але була відзначена тенденція до підвищення частоти оперативних втручань у перші два роки після ЕМА. Це, на нашу думку, пов'язано з більшою частотою неефективності ЕМА порівняно з КМ та більшою частотою малих оперативних втручань, які були пов'язані з народженням вузлів або їх фрагментів після ЕМА. Починаючи з третього року спостереження, частота оперативних втручань збільшувалась повільніше.



**Рис. 2.** Кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ та повторного хірургічного втручання після емболізації маткових артерій ( $p < 0,05$ )

Проведення аналізу виживання дозволило виділити найбільш та найменш оптимальні варіанти щодо частоти рецидивів. Так, на рис. 3 представлена кумулятивна імовірність рецидивів для жінок з одиничним вузлом, розмірами матки менше 10 тижнів з нормальною перфузією міометрію, які народили після консервативної міомектомії та які отримували а-ГнРГ за запропонованою авторами схемою, що передбачувала виконання інвазивного лікування через 7 днів

після першої ін'єкції препарату на тлі так званого flare-up ефекту [2,3] (А), та для жінок з множинною міомою, розмірами матки понад 10 тижнів та підвищеною перфузією міометрію, які використовували а-ГнРГ за стандартною методикою – 2-3 депо-ін'єкції перед інвазивним лікуванням (Б). Належить зазначити, що використання запропонованої схеми лікування а-ГнРГ знижувала імовірність рецидиву міоми у жінок після консервативної міомектомії в 2 рази ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ серед жінок низького (А) та високого (Б) ризику рецидиву міоми матки ( $p < 0,05$ )

Аналогічні параметри щодо прогнозування рецидивів міоми були отримані у групі ЕМА. Так, на рис. 4 представлена кумулятивна імовірність рецидивів для жінок з одиничним вузлом, розмірами матки менше ніж 500 см<sup>3</sup>, з нормальною або зниженою перфузією міометрію та підвищеною перфузією міоматозного вузла, які використовували а-ГнРГ за 7 днів до ЕМА (А) порівняно з жінками підвищеного ризику рецидиву, які характеризувалися розмірами матки понад 500 см<sup>3</sup>, множинною міомою матки (понад 5 вузлів), відсутністю кровопостачання в центрі вузла, перфузією міометрію VFI>5, двомісячним

або більш тривалим використанням а-ГнРГ перед процедурою (Б). Належить зазначити, що використання запропонованої схеми лікування а-ГнРГ знижувала імовірність рецидиву міоми у жінок після ЕМА в 1,9 разу, що підтверджує високу протирецидивну ефективність запропонованого лікування (p<0,05). Спостерігалось підвищення кумулятивної імовірності рецидиву в жінок після стандартної схеми а-ГнРГ через 10 років після консервативної міомектомії в 1,31 разу, що свідчить про необхідність утримуватись від такого методу лікування у молодих жінок.

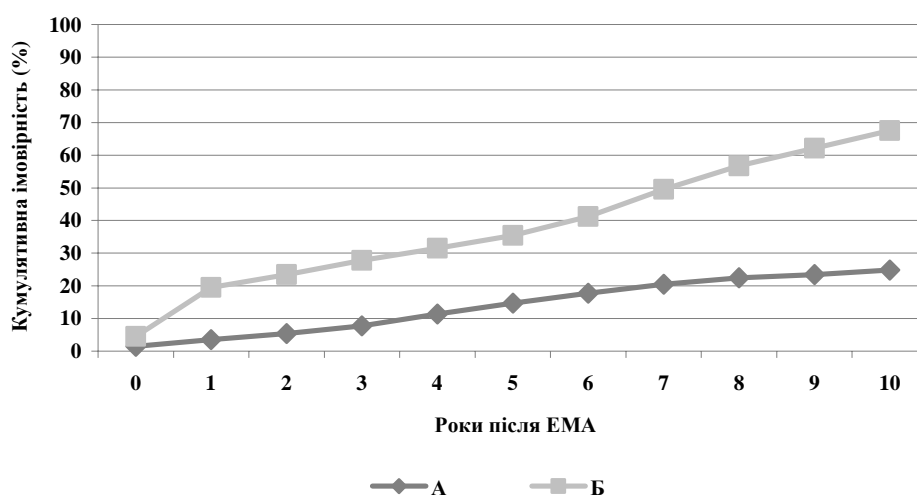


Рис. 4. Кумулятивна імовірність рецидиву ЛТМ після ЕМА серед жінок низького (А) та високого (Б) ризику рецидиву міоми матки (p<0,05)

### ВИСНОВКИ

1. Таким чином, розроблено математичні моделі прогнозування рецидивів лейоміоми матки після різних методів інвазивного лікування. Виявлено фактори з найбільш несприятливим впливом на частоту рецидивів після міомектомії: множинна міома матки; розміри матки понад 10 тижнів; відсутність пологів після міомектомії; лікування а-ГнРГ за стандартною схемою; підвищені значення перфузії міометрію. До факторів, які впливають на імовірність рецидиву ЛТМ після ЕМА, належали: множинна міома матки (понад 5 вузлів); розмір міоми понад 500 см<sup>3</sup>; відсутність кровопостачання в центрі вузла; перфузія міометрію VFI>5; лікування а-ГнРГ за стандартною схемою.

2. Найбільш точним предиктором рецидиву міоми є підвищена перфузія міометрію. У жінок з одиничною міомою та нормальною перфузією

міометрію була дуже низька кумулятивна імовірність рецидиву міоми матки – 7,4% через 4 роки, що було менше ніж у жінок з підвищеною перфузією (p<0,05).

3. Одиничний вузол та підвищена перфузія міометрію характеризує жінок, у яких лейоміома матки виявлена на ранньому етапі. Це підтверджується високою кумулятивною імовірністю рецидиву, яка становила 18,7% через 4 роки та 62,4% через 10 років спостереження.

4. З іншого боку, множинна міома матки з нормальною перфузією міометрію є стадією регресу «лейоміоматозної хвороби матки», оскільки кумулятивна імовірність рецидиву через 10 років у них була в 1,66 разу меншою, ніж у жінок з підвищеною перфузією (p<0,05).

5. Ці спостереження та розрахунки дають підстави розглядати міому матки не як окрему

доброякісну пухлину матки, а вести мову про «лейоміоматозну хворобу матки», що розширює сучасні уявлення про це захворювання та надає

нові можливості покращити результати його лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України. — 2008. — №9. — С. 58-59, 61.
2. Медведєв М.В. Нова схема перед- та післяопераційного застосування аналогів ГнРГ у жінок з лейоміомою матки / М.В. Медведєв // Здоров'я жінки. — 2011. — Т. 63, №7. — С. 32-37.
3. Медведєв М.В. Перспективи терапії агоністами гонадоліберину перед емболізацією маткових артерій / М.В. Медведєв // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, №4. — С. 92-97.
4. Медведєв М.В. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2011. — №1. — С. 157-160.
5. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після міомектомії / М.В.Медведєв, В.О.Потапов, П.І. Польшіков [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2008. — К.: Інтермед, С.193-195.
6. Потапов В.О. Оцінка ефективності алгоритму органозберігаючого лікування лейоміоми матки / В.О.Потапов, К.В.Воронін, М.В.Медведєв [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К., 2012. — С. 338-341.
7. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — Т. 25, № 1. — С. 123-129.



УДК 616-006:615.277

*І.М. Бондаренко<sup>1</sup>,  
В.Ф. Завізіон<sup>1</sup>,  
М.В. Артеменко<sup>2</sup>,  
М.Б. Завізіон<sup>1</sup>*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>1</sup>  
КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» ДОР<sup>2</sup>*

**Ключові слова:** пухлини, лікування, хіміотерапія

**Key words:** tumors, treatment, chemotherapy

### МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПРИ ЦИТОСТАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПУХЛИН

**Резюме.** Протипоухолева хіміотерапія в ряді випадків супроводжується ускладненнями, які можуть розвиватися як в час лікування, так і в перервах між курсами або після їх завершення. Адекватна терапія підтримки допомагає зменшити проявлення ускладнень або запобігти їх виникненню. Производні янтарної кислоти в ряді випадків надають кардіо-, гепато-, нефро-, нейропротекторний ефект. На прикладі реамберину вивчені літературні дані про можливість застосування сукцинатів для зменшення токсичних ускладнень цитостатичного лікування і показано цільовість застосування реамберину для підтримуючого лікування.

**Summary.** Anticancer chemotherapy is accompanied with complications, which can occur both during the treatment, between treatment cycles or after completed treatment. Adequate supportive therapy can decrease complications or prevent their occurrence. Succinic acid derivatives in some instances provide cardio-, hepato-, nephro-, neuroprotective effect. Scientific findings on possibility of succinates usage to decrease toxic complications of cytotoxicity treatment were investigated by the example of reamberin, therefore the reamberin usage is advisable for supportive treatment.



Хіміотерапія в сучасній онкології поряд з хірургічним втручанням та променевою дією є одним з найважливіших компонентів лікування злоякісних пухлин [14]. Проведення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань у частини пацієнтів супроводжується низкою ускладнень, які можуть розвинути як під час лікування, так і в перервах між курсами або після їх завершення [18, 19]. Найчастішими ускладненнями медикаментозного лікування раку є нудота та блювання [14], синдром лізису пухлин, тромбоемболічні ускладнення [18], нейтропенія, фебрильна нейтропенія, інфекційні ускладнення, кардіотоксичність, пульмотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, алопеція, вплив на статеву систему [19], нейротоксичність [20, 22] та ін. Нині не існує стандартів лікування ускладнень хіміотерапії [20]. Тому питання адекватної та ефективної терапії супроводу є надзвичайно важливим.

На фармацевтичному ринку України добре відомий препарат «Реамберин» - розчин сполуки янтарної кислоти N-(1дезоксидглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію для внутрішньовенної інфузії. Препарат має протигіпоксичні, дезінтоксикаційні, антиоксидантні, кардіо-, гепато-, нефропротекторні властивості за рахунок впливу на обмінні процеси в організмі. Реамберин інгібує реакції перекисного окиснення ліпідів в умовах гіпоксії та ішемії тканин, стимулює ферментний антиоксидантний захист. Тим самим препарат стабілізує клітинні мембрани життєво важливих органів - нирок, печінки, головного мозку та серцевого м'яза. N-(1дезоксидглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію значно збільшує компенсаторні можливості гліколізу аеробним шляхом за рахунок його активації, чинить м'яку діуретичну дію. Препарат впливає на цикл Кребса в мітохондріальних структурах клітин за рахунок інгібування окисних реакцій та збільшення енергетичного потенціалу завдяки накопиченню креатинфосфату і аденозинтрифосфату. Реамберин не акумулюється в організмі після введення, оскільки витрачається в процесі обміну речовин. У випадку ураження гепатоцитів стимулює регенераторні можливості клітин печінки. Після виникнення ділянки ішемії в серцевому м'язі N-метиламонію сукцинат натрію активує репаративні процеси [26]. В основі лікувально-профілактичної дії янтарної кислоти та її сполук лежить також модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму – клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. При цьому амплітуда та направленість модифікацій залежить від

початкового функціонального стану тканин, а її кінцевий результат виражається в оптимізації параметрів їх функціонування. Такі властивості дозволяють зарахувати янтарну кислоту до лікувально-профілактичних препаратів нового покоління – так званих «розумних ліків» [9]. Завдяки таким властивостям реамберин добре зарекомендував себе в практиці лікування критичних станів [9, 24]. Застосування препарату зумовлюється його впливом на основні ланцюги патогенезу критичних станів, які, незважаючи на поліетіологічність їх виникнення (крововтрата, асфіксія, шок, ендотоксикоз та ін.), мають єдину патофізіологічну основу, що складається з трьох основних процесів – гіпоксії, інтоксикації, імуносупресії. Головну роль відіграють гіпоксія та інтоксикація, які самі по собі можуть призвести до критичних та термінальних станів, що супроводжуються порушенням метаболізму та енергообміну в клітинах організму [9].

Хіміотерапія злоякісних пухлин є не що інше, як медикаментозно індукований критичний стан організму, оскільки усі хіміопрепарати є отрутою, що застосовується з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту. Максимальна пошкоджуюча дія хіміопрепаратів направлена на пухлинні клітини. На жаль, не існує хіміопрепаратів, які б не мали хоча б мінімального негативного впливу на нормальні клітини. Більшість хіміопрепаратів, діючи циклоспецифічно, чинять максимально шкідливу дію на клітини, що швидко діляться. У цю категорію, крім пухлинних, потрапляють нормальні клітини-попередники гемопоезу, епітелій кишечника і волосяних фолікулів, а також клітини деяких інших тканин з високою регенеративною активністю. Як наслідок, серед найпоширеніших побічних ефектів застосування цитостатиків є мієлотоксичність, мукозити, алопеція, а також нудота та блювання [14]. Мієлотоксичність здебільшого коригується призначенням гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (філграстим, пегфілграстим), еритропоетинів (епоетин альфа, дарбепоетин альфа). Нудота та блювання коригуються антагоністами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів серотоніну (ондансетрон, палонсетрон) [14], антагоністами NK<sub>1</sub> рецепторів (еменд) [28]. Алопеція не потребує якихось медикаментозних втручань та зазвичай повністю проходить після лікування.

Більш підступними є такі побічні дії цитостатиків, як кардіотоксичність, гепатотоксичність, нейротоксичність, нефротоксичність.

Кардіотоксичний вплив здебільшого мають препарати антрациклінового ряду. Кардіотоксич-

ний ефект антрациклінових антибіотиків проявляється розвитком кардіоміопатії. Так, субклінічні форми порушення систолічної функції лівого шлуночка, за даними електрокардіографії, виявляють у 14% хворих через 4 – 6 років по закінченню хіміотерапії доксорубіцином, у 24% випадків – через 7 – 9 років та у 38% – протягом 10 років. Клінічні ознаки застійної серцевої недостатності виникають у 8% хворих через 7 – 9 років і у 15% – через 10 років [27]. Саме тому в інструкції до доксорубіцину зазначено, що сумарна доза препарату не повинна перевищувати 550 мг/м<sup>2</sup>. За такої кумулятивної дози застійна серцева недостатність розвивається менше ніж у 7% хворих, проте «критична доза» доксорубіцину, що може викликати застійну серцеву недостатність, може бути набагато нижчою, ніж загальноприйнята 550 мг/м<sup>2</sup>, а саме 300 мг/м<sup>2</sup> [3].

У клінічній практиці при використанні антрациклінів ризик кардіотоксичності далеко не завжди проявляється та осмислюється в період лікування, виявляється непорівняним з ефективністю лікування. Намагання зниження разової та кумулятивної доз призводять до зниження частоти об'єктивної відповіді на лікування. Зменшення разової дози препарату за рахунок розділення курсової дози, що зазвичай вводиться за один раз, на три введення призводить до зменшення частоти гострої серцевої токсичності та ніяк не впливає на хронічну чи пізню дію. Більш тривалі інфузії (протягом доби чи довше) призводять до розвитку інших видів токсичності, як, наприклад, мукозитів, що є неприпустимим [3].

Механізми протипухлинної дії антрациклінів полягають, насамперед, у пригніченні синтезу ДНК, формуванні її розривів, утворенні вільних радикалів кисню, інгібуючому впливі на ключовий фермент репарації ДНК – топоізомеразу II та індукцію апоптозу. З перерахованих механізмів найменше значення для цитостатичної дії на пухлину і, навпаки, найбільше для розвитку кардіотоксичної має утворення вільних радикалів кисню. Відмінність у механізмах протипухлинної і кардіотоксичної дії антрациклінів слугують передумовою застосування патогенетичних діючих протекторів кардіотоксичної дії цих препаратів без втрати протипухлинного ефекту [3]. Якраз профілактиці та лікуванню кардіотоксичного впливу реамберину при проведенні хіміотерапії присвячено більше досліджень, ніж іншим ускладненням хіміотерапії [3, 8, 12].

Сучасним кардіопротектором, розробленим для профілактики кардіотоксичної дії антрациклінів, є Дексразоксан (Кардіоксан) – ком-

плексоутворююча сполука, що є аналогом етилендіамін тетрацтової кислоти. У міокарді препарат піддається гідролізу, в результаті чого утворюється сполука, яка сприяє зниженню кількості заліза та перешкоджає утворенню радикалів кисню. Ця сполука утворює комплекси «доксорубіцин-залізо», які захищають структурні компоненти кардіоміоцитів. Кардіоксан не впливає на протипухлинну активність антрациклінового препарату. Селективність дії Кардіоксану пояснюється відмінністю в механізмах внутріклітинного метаболізму активної речовини препарату в пухлинній тканині та в міокарді [25]. Висока вартість Кардіоксану суттєво обмежує його застосування.

Можливість застосування реамберину як кардіопротектора вивчалася російськими авторами [3, 8, 11, 15]. Кардіопротекторний ефект реамберину досліджений на 103 хворих віком 18-55 років, з гістологічно верифікованим місцево розповсюдженим раком молочної залози (T3-4N1-3M0), що дали письмову згоду на участь у дослідженні. Авторами до початку лікування, окрім стандартного для раку молочної залози обстеження, проводилося вивчення стану серцево-судинної системи: ЕКГ, ЕхоКГ, холтеровський моніторинг. У дослідження були включені хворі, у яких не було виявлено достовірно значущої серцево-судинної патології. Одна група хворих (51 хвора) отримала по 4 курси хіміотерапії за схемою CAF. Інша група (52 хворих) отримувала чергування схем CAF та AVCMF, всього 4 курси. У кожній групі хворі були розділені на 2 підгрупи, в одній з яких застосовували Реамберин по 400мл внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів після хіміотерапії, в іншій – реамберин не застосовували.

У хворих, які застосовували реамберин, кардіальних скарг не було. За даними ЕКГ ознак перевантаження лівого шлуночка не зареєстровано. На ЕхоКГ у 3 хворих групи CAF (26 хворих у групі) та у 4 групи чергування схем CAF та AVCMF (26 хворих в групі) зареєстроване зниження фракції викиду лівого шлуночка. Суправентрикулярна екстрасистоія за даними холтеровського моніторингу зареєстрована у 7 хворих групи CAF та у 10 хворих групи чергування схем CAF та AVCMF. Зниження вольтажу шлуночкового комплексу в групі CAF зареєстровано у 3 хворих, у групі чергування схем CAF та AVCMF – у 6.

У хворих, які не застосовували реамберин, клінічні прояви серцевих проблем зареєстровані вже після першого курсу лікування. Так, у групі CAF (25 хворих) у 7 хворих відзначали приско-

рення серцебиття, епізоди підйому артеріального тиску, біль за грудиною і т.ін., у групі чергування схем САФ та АVСМF (26 хворих у групі) 10 хворих після першого курсу мали біль у серці після незначних фізичних навантажень. За даними ЕКГ у 3 хворих групи САФ після 3-го курсу були ознаки перевантаження лівого шлуночка. Серед хворих групи чергування схем САФ та АVСМF після 3-го курсу хіміотерапії перевантаження лівого шлуночка виявлене у 5. Зниження фракції викиду за даними ЕхоКГ у групі САФ після 4-го курсу було у 5 хворих, у групі чергування схем САФ та АVСМF – у 6. Холтеровський моніторинг у 11 хворих групи САФ показав суправентрикулярні екстрасистоли та у 10 хворих – метаболічні зміни в кінцевій частині шлуночкового комплексу у вигляді зниження вольтажу й інверсії зубця Т. У групі інтермітуючого введення хіміопрепаратів у 15 хворих були суправентрикулярні екстрасистоли та у 7 хворих – метаболічні зміни, ідентичні групі САФ.

Таким чином, застосування реамберину дозволило значною мірою знизити кардіотоксичний вплив антрациклінів на фоні хіміотерапії у хворих на місцево розповсюджений рак молочної залози.

З появою нових високоефективних протипухлинних препаратів, настанням ери високодозової хіміотерапії порушення функції печінки є провідними серед токсичних ефектів хіміотерапії. Найбільш серйозним порушенням функції печінки є пригнічення детоксикуючої функції печінки, коли збільшується період напіврозпаду цитостатиків та їх активних метаболітів у крові, що приводить до пролонгованої підтримки в організмі високих концентрацій препаратів. Основну роль у перетворенні лікарських засобів відіграють монооксидази, які одночасно забезпечують детоксикуючу функцію. Зниження ефективності вказаної ферментної системи, що настає при пошкодженні клітин печінки внаслідок низької селективності дії протипухлинних засобів, призводить до збільшення токсичності цих препаратів [5].

Деякі препарати (наприклад, метотрексат) посилюють наявні порушення функціонального стану печінки, спричинюють розвиток холестазу, при цьому не впливають на білково- та ліпідосинтезуючу функцію печінки, а також не приводять до статистично значущих збільшень у крові показників ендотоксикозу [17]. Слід, проте, зазначити, що ця робота стосується хіміотерапії псоріазу, при якій доза цитостатику значно менше, ніж при лікуванні пухлин. Та саме застосування більш високих доз хіміопрепаратів тим

більше сприяє підсиленню проявів існуючих патологічних змін печінки при лікуванні раку.

Важливе місце в розвитку цитостатичного ураження печінки мають активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту та підвищення ліпосомальних ферментів. Тому застосування гепатопротекторних засобів з антирадикальною активністю для корекції цитостатичної гепатотоксичності є очевидною [5, 23]. До таких препаратів належать похідні янтарної кислоти, зокрема реамберин.

Реамберин досить активно застосовується в клінічній практиці для лікування токсичних уражень печінки різного генезу [16, 23, 24]. Мембраностабілізуючий ефект сукцинатвмісних препаратів супроводжується зниженням рівня гідроперекисів ліпідів, метаболічний ефект проявляється в зменшенні ендогенної інтоксикації та інтенсивності ліпопероксидації, зниженню цитолізу [23]. Оскільки біохімічними маркерами цитолізу є печінкові трансамінази (АлАТ, АсАТ), тому їх моніторинг у процесі хіміотерапії є обов'язковим. Індикаторами холестазу є рівень білірубину та лужної фосфатази. Сукцинатвмісні препарати знижують рівень трансаміназ, білірубину, лужної фосфатази, що вказує на їх детоксикуючу функцію. Рівень глутатіонтрансферази при цьому може збільшуватися, що вказує на збільшення активності антиоксидантного захисту [23].

Гепатопротекторна ефективність реамберину більше вивчена у хворих на туберкульоз, які отримують специфічну хіміотерапію [2, 16]. Та спільність патогенезу ушкодження печінки при хіміотерапії туберкульозу та хіміотерапії раку дозволяє рекомендувати застосування похідних янтарної кислоти, зокрема для профілактики та лікування гепатологічних ускладнень медикamentозного лікування пухлин.

Периферійна нейропатія є одним з актуальних питань хіміотерапії пухлин. Моторна та сенсорна нейропатія притаманна таксанам, алкалоїдам барвінку, кселоді та іншим протипухлинним засобам. Значне поширення високодозової хіміотерапії та нейротоксичних комбінацій препаратів іноді призводять до центральної нейротоксичності: порушення свідомості, коми, мозочкової дисфункції, ототоксичності [13]. Доцільність застосування реамберину у хворих з клінічними проявами нейротоксичності вивчена при цукровому діабеті [4, 21], у токсикології [6, 7]. Основний ефект реамберину ґрунтується на зниженні проявів гіпоксії тканин, що проявляється збільшеним споживання кисню, коефі-

цієнта використання і утилізації кисню та артеріовенозної різниці щодо кисню. У свою чергу, це приводить до більш швидкого оновлення антиоксидантного захисту і зниження активності перекисного окиснення ліпідів. Реалізація такого механізму дії є надзвичайно актуальною також при хіміотерапії злоякісних пухлин [1, 6].

Нефротоксична дія цитостатиків проявляється перш за все у зниженні кліренсу креатиніну, що, в свою чергу, збільшує тривалість циркуляції в крові агентів, що екскретуються нирками або метаболізуються в них. Це, в свою чергу, підвищує час дії препаратів на органи і тканини і, як наслідок, сприяє посиленню усіх видів токсичності цитостатиків [10]. Найбільш виражений негативний вплив на нирки має цисплатин, дещо менший – іфосфамід, циклофосфамід, ще менший – гемцитабін, мітоміцин С, похідні метилтіосечовини. У кожного препарату свій механізм пошкоджуючої дії, проте ігнорування нефротоксичної дії може коштувати хворому життя або внаслідок неможливості подальшого лікування, або внаслідок смертельно небезпечного ступеня ускладнення. Для цисплатину основним методом профілактики нефротоксичних ускладнень є достатня гіпергідратація, тобто інфузія 1,5 – 2 літрів 0,9% розчину натрію хлориду протягом 4 – 8 годин перед введенням препарату, достатня гідратація в процесі інфузії цитостатика (введення разової дози препарату в 0,5 – 1,0 літрі фізіологічного розчину) та постгідратація (інфузія 10% 200 мл або 20% 100мл манітолу) після інфузії цисплатину. Менш бажаним є стимуляція діурезу фуросемідом, оскільки він може посилювати токсичність цисплатину. Необхідність великого водного навантаження в деяких випадках може стати на заваді застосування цисплатину, особливо у хворих з супутньою серцевою патологією. Для попередження пошкоджуючої дії іфосфаміду застосовується адекватна гідратація і 2-меркаптоетансульфонат натрію –

уромітексан. Для профілактики побічної нефротоксичної дії циклофосфаміду необхідна оральна прегідратація – 2 – 3 л води на добу. Високі дози циклофосфаміду потребують інтенсивної внутрішньовенної гідратації, призначення уромітексану. Застосування гемзару (незалежно від дози) та мітоміцину С (при перевищенні кумулятивної дози більше ніж 50мг/м<sup>2</sup>) у хворих з порушенням функції нирок може ускладнитися розвитком гемолітико-уремічного синдрому. Похідні метилтіосечовини (при застосуванні доз більше ніж 1500мг/м<sup>2</sup>) можуть спричинити інтерстиціальний нефрит, тубулярну атрофію, утворення мікроаневризм, що проявляються гіпокаліємією, проксимальним тубулярним ацидозом. Якихось стандартних рекомендацій щодо профілактики та лікування нефротоксичних ефектів гемцитабіну, мітоміцину С та похідних метилтіосечовини немає [28].

Реамберин знижує інтенсивність ацидозу, чинить діуретичну дію, покращує транспорт кисню, що приводить до зменшення проявів гіпоксії та зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну ліворуч та підвищення споживання кисню практично у всіх тканинах, підвищує пул натуральних антиоксидантів та гальмує процеси пероксидації власних ліпідів.

Механізм дії реамберину дає можливість профілактики та лікування легеневої токсичності (метотрексат, антрациклінові антибіотики), гастроінтестинальних ускладнень (більшість хіміопрепаратів) і т.ін.

### ПІДСУМОК

Таким чином, приведений огляд літератури окреслює можливості застосування похідних янтарної кислоти, передусім реамберину, у профілактиці та лікуванні ускладнень хіміотерапії злоякісних пухлин та інших захворювань, для лікування яких застосовуються хіміопрепарати.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей / В.В.Афанасьев. – СПб., 2005. – 44с.
2. Баласанянц Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков.- СПб., 2011. - 88с.
3. Влияние препарата реамберин на кардиотоксическое действие антрациклинов в лечении местно-распространённого рака молочной железы/ Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.] // <http://www.as-ma.com.ua/Library/Rmb/RmbVlianie/Rmb.pdf>

4. Волчегорский И.А. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете / И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичева, Е.Н. Чащина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова // <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/96/978/>
5. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук / Л.А. Ермолаева. – Томск, 2008. – 20с.

6. Коррекция гипоксии ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений / В.В. Шилов, Б.В. Бытоцыренов, М.В. Александров [и др.] // Терапевт. архив. – 2011. - №10, <http://www.medlit.ru/medrus/ta/ta111058.htm>
7. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г.А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин [и др.] // Клинич. медицина. – 2010. - №5. - С. 1-4.
8. Нечаева Г.И. Оценка клинической эффективности применения реамберина при проведении полихимиотерапии местнораспространённого рака молочной железы / Г.И. Нечаева, Е.А. Резникова, И.В. Друк // [http://base.polysan-ru.com/arxiv/nechaeva\\_reznikova.pdf](http://base.polysan-ru.com/arxiv/nechaeva_reznikova.pdf)
9. Оболенский С.В. Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. <http://www.critical.ru/consult/pages/reamberin.htm>
10. Онкология: руководство для врачей. В 2 т. Т.1. Общая онкология / под ред. Б.Е. Шахова, А.В. Алясовой, И.Г. Терентьева. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. академии, 2010. – 480с.
11. Оценка кардиотоксических эффектов химиотерапии рака молочной железы и возможности их коррекции / В.Н. Меркулов, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2010. - №7. - С.36 – 39.
12. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III – IV стадии / В.Г. Черенков, А.Б. Петров, А.А. Шпенкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – №1. – С. 110-114.
13. Противоопухолевая химиотерапия: Руководство / под ред. Роланда Т. Скила; [пер. с англ. В.С. Покровского]; под ред. С.В. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032с.
14. Птушкин В.В. Профилактика осложнений химиотерапии // <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18944>
15. Резникова Е.А., Влияние антрациклинсодержащих схем на сердечно-сосудистую систему при лечении местнораспространённого рака молочной железы: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук / Е.А. Резникова. - Омск, 2005. – 19с.
16. Суханов Д.С. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулёзом органов дыхания / Д.С. Суханов, М.Г.Романцов // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 10. – С. 40-50.
17. Угрюмова Е.В. Оптимизация терапии больных псориазом при многократном применении метотрексата: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук / Е.В.Угрюмова. – М., 2010. - 27с.
18. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань/ І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.] // Здоров'я України. – 2009. – №1/1. – С. 34.
19. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань / І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.] // Здоров'я України. – 2009. – №1/2. – С. 29.
20. Фактори прогнозу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, Г.О Губарева [та ін.] // Клинич. онкология. – 2012. – №6(2). – С.1-3.
21. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы / В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, С.В. Иванов, А.А. Соболев // Вестник Санкт-Петербургской мед. академии им И.И. Мечникова. – 2005. - № 1. - С. 193–194.
22. Шахнович Е.Б. Нейротоксичность при противоопухолевой химиотерапии / Е.Б. Шахнович, Е.В. Челнокова // Мед. вестник. – 2011. - №30 (571), <http://medvestnik.ru/archive/2011/30/4181.html>
23. Эффективность сукцинат содержащих препаратов при хронических диффузных поражениях печени (экспериментальные исследования) / Л.Н. Александрова, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров [и др.] // <http://medsociety.com/effektivnost-suksinat-soderzhashchikh-preparatov-pri-khronicheskikh-diffuznykh-porazheniyakh-pechen>
24. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рекомендации / А.Ю. Яковлев. – СПб., 2009. – 32с.
25. [http://www.mosmed.ru/docv/Vidal\\_docs/drug\\_info\\_338800000.asp](http://www.mosmed.ru/docv/Vidal_docs/drug_info_338800000.asp)
26. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/reamberin/>
27. Fisher B. Doxorubicin – containing regimens for the stage 2 breast cancer/ В. Fisher, С. Redmond // J.Clin. Oncology. – 1989. - N7. -P.572.
28. The use of aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Wolfson Unit Claremont Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH.–2009.- 27p.



УДК. 616.13/14-004.6-085:617.58-004.6-089

О.О. Ханюков

## ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У ДО- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОДИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА СУДИНАХ НИЖНІХ КІНЦІВОК

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України  
кафедра госпітальної терапії №2  
(зав. - академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В.Дзяк)

**Ключові слова:** мультифокальний атеросклероз, хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, медикаментозне лікування, оперативне лікування

**Key words:** multifocal atherosclerosis, chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, medicamentous treatment, operative treatment

**Резюме.** В роботі изучалась ефективність і безпека медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом в пред- і післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. Продемонстровано, що комбінований підхід к терапії этой категорії больних (комплексное медикаментозное лечение в пред- і післяопераційний періоди оперативних втручань, реконструктивні оперативні втручання на судинах нижніх кінцівок) способствує улучшенню качества жизни пацієнтів, увеличенню дистанції «безболівої» ходьби, уменьшенню количества и длительности ангинозных атак, а также приводит к достоверному уменьшенню уровней общего холестерина крови, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, достоверному увеличенню лодыжечно-плечевого индекса, уменьшенню толщины комплекса «интима-медиа».

**Summary.** The aim of our study was to estimate the efficiency and safety of complex medicamentous treatment of patients with multifocal atherosclerosis in pre- and postoperative periods of reconstructive operative interferences on the vessels of lower extremities. It was demonstrated that combined therapy (complex medicamentous treatment in pre- and postoperative periods of operative interferences and reconstructive operative interferences on vessels of lower extremities) of such category of patients provides the improving of life quality, increasing of distance of painless walking, diminishing the levels of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, increasing of ankle-brachial index, decreasing of thickness of "intima-media" complex.

В останні десятиріччя серцево-судинні захворювання (ССЗ), в основі розвитку та прогресування більшості з яких лежить атеросклероз, є провідною причиною інвалідності та смертності дорослого населення в Україні [5, 9]. На сьогодні в нашій країні основна увага кардіологів, невропатологів, лікарів загальної практики прикута до проблеми ефективного лікування хворих з хронічною ішемічною хворобою серця, інсультом. Набагато менший інтерес серед лікарів цих спеціальностей викликають пацієнти з клінічними проявами периферичного атеросклерозу, які також мають високий ризик виникнення фатальних ускладнень [10].

Атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (АУАНК) виявляється у 2-3% населення європейських країн та асоціюється з багато-

разовим (у 3-6 разів) зростанням ризику розвитку серцево-судинної захворюваності і смертності. З усіх пацієнтів, що страждають на це захворювання, кожний другий помирає протягом 10 років від появи перших симптомів, якщо вчасно не розпочати лікування [6, 23].

При прогресуванні АУАНК і відсутності адекватного лікування може виникнути критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК). Під КІНК розуміють появу гострого або хронічного ішемічного болю в нозі у стані спокою або розвиток гангрени, що виникла внаслідок оклюзійного атеросклеротичного процесу. Частка пацієнтів з КІНК серед усіх хворих з АУАНК становить 5-10% [7, 25].

Необхідно пам'ятати, що атеросклероз – це системне захворювання, у значній кількості хво-

рих спостерігається ураження декількох судинних басейнів (мультифокальний атеросклероз). За даними реєстру REACH ураження коронарного й цереброваскулярного басейнів мають більше 60% пацієнтів з АУАНК. У цьому ж дослідженні було показано, що у хворих з мультифокальним атеросклерозом 3-річний ризик розвитку фатальних ускладнень достовірно вище, ніж у пацієнтів з ураженням одного судинного басейну [30].

Таким чином, хворі з мультифокальним атеросклерозом потребують постійного лікування з метою зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Умовами успішного ведення цієї категорії пацієнтів є повне усунення або модифікація факторів ризику розвитку та прогресування атеросклерозу (дисліпідемія, паління, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інше), підтримка щоденної фізичної активності та дотримання неатерогенної дієти, а також застосування комплексного медикаментозного лікування з обов'язковим використанням антитромбоцитарних препаратів і статинів [12, 15, 19, 22].

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) широко використовується для лікування серцево-судинної патології, що зумовлено наявністю значної доказової бази ефективності АСК і її позитивним впливом на прогноз при ССЗ. Дані метааналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), у який було залучено 135 тис. осіб з 283 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), і ще одного (2009), у який було залучено 112 тис. осіб з 22 РКД, підтвердили ефективність АСК після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), при стабільній і нестабільній стенокардії, після аортокоронарного шунтування і коронарного стентування, після ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки, при ураженнях периферичних артерій. АСК також покращує прогноз хворих з артеріальною гіпертензією і у пацієнтів з цукровим діабетом. У пацієнтів з групи високого серцево-судинного ризику препарат доцільно застосовувати і при первинній профілактиці ССЗ [14, 16].

Належить зазначити, що під впливом АСК механізми активації тромбоцитів пригнічуються лише частково, антитромбоцитарний ефект АСК може бути нівельований іншими проагрегаційними стимулами, наприклад АДФ або тромбіном. Це пояснює доцільність використання комбінації антитромбоцитарних препаратів (зокрема з різним механізмом дії) для більш повного пригнічення агрегації тромбоцитів [2, 3, 4].

До дослідження CAPRIE було залучено 19185 пацієнтів, які нещодавно перенесли ІМ, інсульт або страждають на атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (n=6452). Хворі були рандомізовані на прийом клопідогрелю 75 мг на добу або аспірину 325 мг на добу на період від 1 до 3 років. У підгрупі хворих з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок порівняльний ризик досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (ішемічний інсульт, інфаркт або серцево-судинна смерть) був на 23,8% меншим, ніж у пацієнтів, які приймали клопідогрель [17, 18].

У дослідженні CHARISMA, у якому брали участь пацієнти з високим ризиком атеротромботичних ускладнень, було продемонстровано, що додавання клопідогрелю до АСК у групі з інструментально підтвердженим атеросклерозом давало перевагу при атеросклеротичному ураженні будь-якого судинного басейну (коронарного, церебрального, периферичного). У цієї категорії пацієнтів було виявлено достовірне зниження відносного ризику розвитку ішемічних судинних подій на 12,5% [3, 4].

Таким чином, пацієнтам, які належать до категорії високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та страждають на мультифокальний атеросклероз (ішемічну хворобу серця і атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок), повинен бути рекомендований прийом комбінованої антитромбоцитарної терапії (аспирин + клопідогрель).

Численні дослідження останніх років продемонстрували важливість і необхідність використання статинів у лікуванні хворих з мультифокальним атеросклерозом [29, 31, 32, 33]. На сьогоднішній день найбільшою доказовою базою щодо ефективності та безпеки при тривалому застосуванні у хворих з атеросклерозом має аторвастатин. Дія аторвастатину зумовлена не тільки його потужним гіполіпідемічним ефектом, але й плеїотропними властивостями, що мають антиагрегантну, антиоксидантну, вазодилатуючу, протизапальну дію, здатність покращувати реологічні властивості крові, функціональний стан ендотелію, перешкоджати проліферації гладком'язових клітин [1, 8, 10].

Аторвастатин першим довів можливість уповільнення росту та регресу атеросклеротичної бляшки мінімум у двох масштабних роботах з використанням внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (УЗД): REVERSAL і ESTABLISH [13, 21, 28].

У дослідженні ESTABLISH у пацієнтів з гострим коронарним синдромом призначення

аторвастатину у добовій дозі 20 мг привело до достовірного зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки на 13,1% вже через 6 місяців лікування [26].

У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом повинні використовуватись «агресивні» дози статинів, оскільки це буде сприяти не тільки вираженій гіполіпідемічній дії, але й найбільш повній реалізації плейотропних ефектів статинів [4, 11].

Незважаючи на сучасні можливості ранньої діагностики та ефективного комплексного медикаментозного лікування мультифокального атеросклерозу (зокрема і у пацієнтів з АУАНК і хронічною ішемічною хворобою серця), значна частина хворих вимагає проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. Існує кілька причин такої ситуації. По-перше, не варто забувати про надзвичайно низьку настороженість кардіологів та лікарів загальної практики щодо діагностики АУАНК, що може призводити до пізнього звернення пацієнтів. По-друге, велика кількість хворих з мультифокальним атеросклерозом потрапляють на первинний прийом до лікарів хірургів, які не завжди можуть призначити адекватну медикаментозну терапію (зокрема адекватні дози статинів). По-третє, значна частина пацієнтів, що потрапляють у відділення судинної хірургії з приводу ускладнень мультифокального атеросклерозу, або взагалі не лікувалися, або приймали терапію, яка не відповідає сучасним рекомендаціям [20, 24, 27].

Пацієнти, які потребують проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок, мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, як під час проведення, так і в післяопераційному періоді.

Проте необхідно пам'ятати, що проведення реконструктивних втручань пацієнтам з АУАНК буде в першу чергу сприяти покращенню якості життя хворих (зокрема збільшенню дистанції «безболісної» ходи), але ніяк не вплине на множинні фактори ризику і прогресування атеросклеротичного процесу.

Тому на сьогоднішній день вкрай важлива розробка оптимальної тактики медикаментозного лікування пацієнтів з АУАНК і атеросклеротичним ураженням коронарних артерій у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань для мінімізації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності й безпечності комплексного меди-

каментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок і хронічною ішемічною хворобою серця) у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було залучено 100 хворих (78 чоловіків і 22 жінки, середній вік –  $64,7 \pm 7,9$  року) з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІІБ-ІІІ стадія за класифікацією Покровського – поява болю в нижніх кінцівках при ходьбі на дистанцію менше ніж 200 м і поява болю в нижніх кінцівках при ходьбі на дистанцію менше ніж 25 м та/або у стані спокою відповідно) і хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги ІІ-ІІІ функціонального класу, у 28 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда), які потребували проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. 74 хворих страждали на гіпертонічну хворобу 1-3-го ступеня тяжкості, 58 пацієнтів були курцями зі стажем (досвід паління становив у середньому  $27,4 \pm 9,3$  року).

Усім хворим проводили загальнофізикальні, лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу «інтима-медіа», ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення кістчково-плечового індексу) дослідження, а також визначали дистанцію «безболісної» ходи.

Залученим до дослідження пацієнтам за 14 днів до запланованого оперативного втручання і протягом всього післяопераційного періоду було рекомендовано комплексне медикаментозне лікування: антитромбоцитарна терапія (аспірин - 75 мг на добу + клопідогрель (Тромбонет®, виробник - фармацевтична компанія Фармак®) - 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) - від 5 мг до 10 мг на добу залежно від вихідного темпу частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або периндоприл - від 5 мг до 10 мг на добу залежно від вихідних цифр артеріального тиску) і статин (аторвастатин (Аторвакор®) - 40 мг на добу).

Всім пацієнтам, які палили і були залучені до дослідження, настійно рекомендували відмовитись від паління.

Період спостереження становив 12 місяців.

Переносимість призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» - побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; «добре» - виникали побічні ефекти, що не



вимагали відміни препарату; «незадовільно» - виникали побічні ефекти, які вимагали відміни лікування.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЮВАННЯ

На тлі рекомендованого комбінованого лікування (комплексне медикаментозне лікування в до- та післяопераційний періоди, проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок) спостерігалось значне

поліпшення якості життя пацієнтів, достовірне зменшення кількості нападів стенокардії (з  $8,2 \pm 2,7$  до  $2,4 \pm 0,8$  на добу,  $p < 0,05$ ) та їх тривалості (з  $6,5 \pm 1,5$  до  $2,1 \pm 0,4$  хвилини,  $p < 0,05$ ), потреби в короткодійних нітратах (з  $3,8 \pm 1,1$  до  $0,6 \pm 0,2$  таблетки на добу,  $p < 0,05$ ), частоти серцевих скорочень (з  $87,4 \pm 7,8$  до  $64,5 \pm 6,3$  за хвилину,  $p < 0,05$ ), достовірне збільшення дистанції «безболісної» ходи (рис. 1).

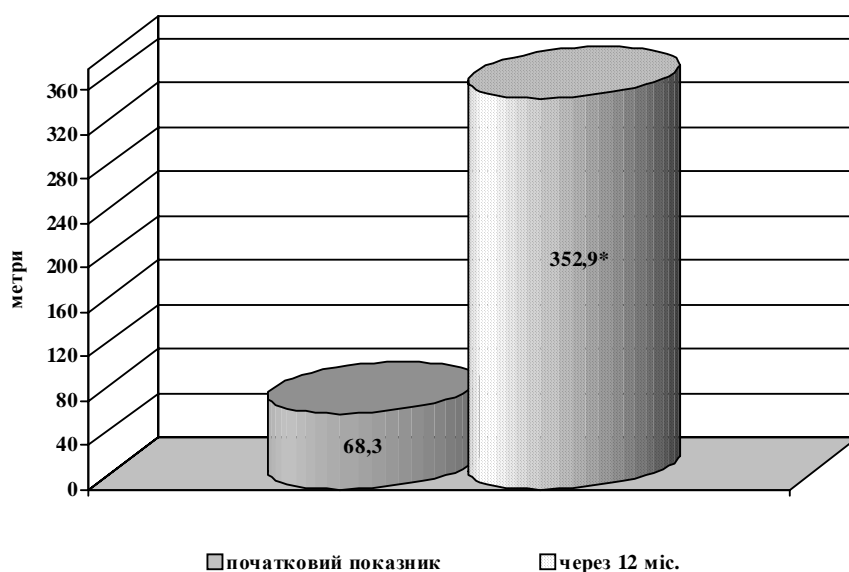


Рис. 1. Динаміка дистанції «безболісної» ходи (\* - статистично достовірною різницею між початковим показником та показником через 12 місяців,  $p < 0,01$ )

За час проведення дослідження 32 з 58 пацієнтів, які палили, повністю відмовились від цієї звички. 26 хворих, які продовжили палити, скоротили середнє число цигарок на добу з  $24,8 \pm 8,4$  до  $10,1 \pm 3,2$  штуки ( $p < 0,05$ ).

Через 12 місяців лікування 68 з 74 (91,9%) хворих, які страждали на гіпертонічну хворобу, досягли цільового рівня АТ.

У кінці періоду спостереження у пацієнтів, залучених до дослідження, зареєстровано достовірне зменшення рівня загального холестерину (ЗХ) крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (з  $6,71 \pm 0,84$  до  $3,54 \pm 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), виявлена тенденція до підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (рис. 2).

Через 12 місяців комплексного лікування спостерігалось достовірне збільшення кістчково-плечового індексу (рис. 3), достовірне зменшення товщини комплексу «інтима-медіа» (рис. 4).

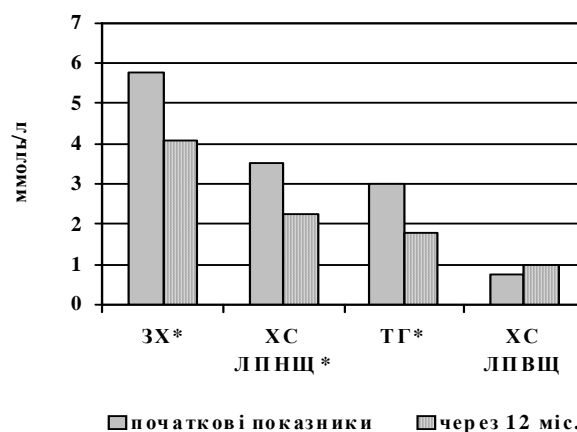
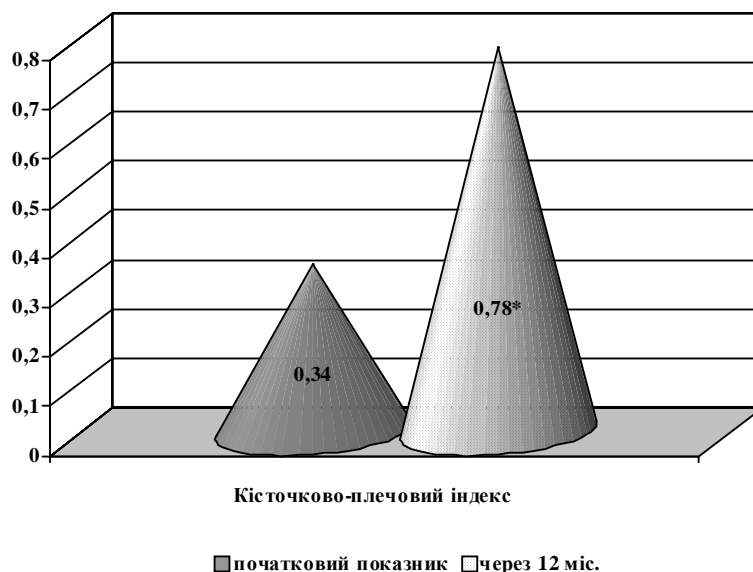


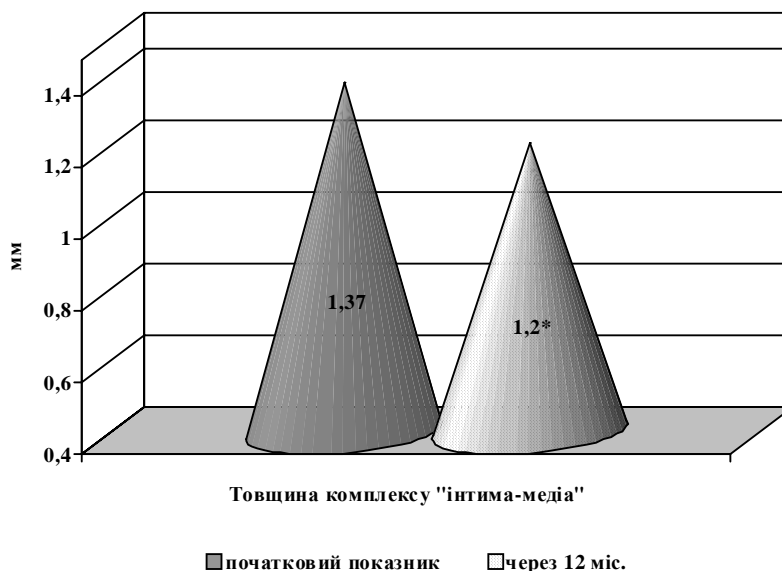
Рис.2. Вплив терапії на ліпідний спектр крові (\* - статистично достовірною різницею між початковими показниками та показниками через 12 місяців,  $p < 0,01$ )



**Рис. 3.** Динаміка кісточно-плечового індексу (\* - статистично достовірна різниця між початковим показником та показником через 12 місяців,  $p < 0,05$ )

У 7 (7%) пацієнтів протягом періоду спостереження виник тромбоз шунта, що призвело до госпіталізації, 3 хворим (3%) знадобилося повторне оперативне втручання. Основною причи-

ною розвитку цього ускладнення було недотримання лікарських рекомендацій (пацієнти або самостійно відмовлялись від призначеного лікування, або приймали препарати нерегулярно).



**Рис. 4.** Динаміка товщини комплексу «інтіма-медіа» (\* - статистично достовірна різниця між початковим показником та показником через 12 місяців,  $p < 0,05$ )

З 93 пацієнтів (93%), які повністю дотримувались призначеного режиму лікування, переносимість терапії розцінювалась як «відмінна» у 88 хворих (побічні ефекти за період спостереження не спостерігались) і «добра» у 5 хворих (на по-

чаткових етапах лікування відзначався незначний дискомфорт в епігастральній ділянці, що не призвело до необхідності скасування комплексного медикаментозного лікування).

## ВИСНОВКИ

1. Комбіноване лікування (комплексне медикаментозне лікування в до- та післяопераційний періоди, проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок) пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок і хронічною ішемічною хворобою серця) покращує якість життя хворих, сприяє істотному збільшенню дистанції «безболісної» ходи та кісточково-плечового індексу.

2. Комплексне медикаментозне лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок значно зменшує кількість та тривалість ангінозних атак, знижує потребу в короткодійних нітратах.

3. Використання цільових доз аторвастатину в комплексному лікуванні пацієнтів з мультифо-

кальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок призводить до достовірного зменшення рівня загального холестерину крові, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності.

4. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок сприяє достовірному зменшенню товщини комплексу «інтіма-медіа».

5. Комплексне медикаментозне лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок добре переноситься хворими та не викликає побічних явищ, що вимагають відміни лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнов Г.П. Научные исследования и реальная практика: как определить цели терапии для пациента с атеросклерозом / Г.П. Арутюнов // Приложение к журналу «Сердце». – 2007. - № 2. – С. 2 – 9.

2. Бабий Л.Н. Современные возможности и нерешенные проблемы антиромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца / Л.Н. Бабий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 80 – 82.

3. Багрий А.Э. Клопидогрель в 2011 году: насколько серьезны альтернативы? / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 46 – 47.

4. Багрий А.Э. Современные антиромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 1, тематичний номер з кардіології. – С. 5 – 8.

5. Братусь В.В. Атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром / В.В. Братусь, В.А.Шумаков, Т.В. Талаєва. – К., 2004. – 576 с.

6. Диагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: метод. рекомендації / за ред. проф. Мішалова В.Г. – К., 2007. – 64 с.

7. Заболевания периферических артерий / под ред. Э.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; [пер. с англ. под ред. М.В. Писарева]. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 224 с.

8. Затейщиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения / Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2006. – № 3. – С. 118.

9. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / В.Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 60.

10. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов / М.И. Лутай // Ліки України. – 2011. - № 6. – С. 40 – 44.

11. Лутай М.И. Практичні аспекти застосування статинів у пацієнтів високого ризику / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 3 – 5.

12. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. – М., 2010. – 176 с.

13. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины (обзор литературы) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. - № 7. – С. 73 – 75.

14. Терещенко С.Н. Антиромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту / С.Н.Терещенко, Н.А. Джаиани // Трудный пациент. – 2008. - № 11. – С. 5 – 10.

15. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol.47. – P. 1–192.

16. Antitrombotic Trialst Collaboration Collaborativ Meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.

17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at

risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-39.

18. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE / L.A. Harker, J.P. Boissel, A.J. Pilgrim [et al.] // Drug. Saf. – 1999. – Vol. 21. – P. 325-335.

19. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardio. Prevent & Rehabil. – 2007. – Vol. 14. – S. 2.

20. Factors affecting the diagnosis of peripheral artery disease before vascular surgery referral / R.B. McLafferty, G.L. Dunnington, M.A. Mattos [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2000. – Vol. 31. – P. 870 – 979.

21. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show / C.L. Grines // J. Interv. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3-9.

22. Hiatt W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication / W.R. Hiatt // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1608–1621.

23. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study / C. Diehm, A. Schuster, J.R. Allenberg [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 172, N1. – P. 95-105.

24. Mohler ER. Peripheral Arterial Disease. Identification and Implications / E.R. Mohler// Arch. Inter. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2306 – 2314.

25. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / M.H. Criqui, R.D.Langer, A.Fronnek [et al.] // N. Engl. J. Med.-1992.-Vol.326.-P.381-386.

26. Okazaki S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061 – 1068.

27. Quriel K. Detection of peripheral arterial disease in primary care / K. Quriel // JAMA. - 2001. – Vol. 286. – P. 1380 – 1381.

28. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen S.E., E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // JAMA. – 2004.–Vol.291.–P. 1071 – 1080.

29. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z.Reiner, A.L. Catapano // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.

30. Risk Profile and Undertreatment of Peripheral Arterial Disease – 7,013 Patients from the International REACH Registry / D.L. Bhatt, P.G. Steg [et al.] // J. Amer. College Cardiology. – 2005. – Vol. 45, N3, Suppl 1. – P. 417A.

31. Sugimoto I. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi // Inter. Angiology. – 2010. – Vol. 29, N 2, Suppl. 1. – P. 55–60.

32. TASC Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33, Suppl. 1.

33. Tendera M. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases (ESC pocket guidelines) / M. Tendera, V. Aboyans – France, 2011. – 42p.



УДК 616-022.854.2-036-053.5/.67:612.017:615.37

*В.О. Дитятковський*

## ЗМІНИ ХАРАКТЕРУ ВЗАЄМВІДНОШЕНЬ КЛІНІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ, ПІД ВПЛИВОМ АЛЕРГЕН- СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Є. Абатуров)*

**Ключові слова:** поліноз у дітей, алерген-специфічна імунотерапія, клінічні показники, імунологічні показники, кореляція

**Key words:** pollinosis at children, allergen-specific immunotherapy, clinical indicators, immunological indicators, correlation.

**Резюме.** В статті проаналізована динаміка показателів клінічної симптоматики у дітей в віці від 6 до 18 років, хворих на поліноз, при використанні подкожного і перорального методів алерген-специфічної імунотерапії (АСИТ) і стандартної терапії (СТ) фармакологічними препаратами. Установлено ефективність пропозованих в дослідженні анкет оцінки ефективності лікування для хворих дітей і їх родителів. Показано позитивне впливання обох методів АСИТ на стан клінічних показателів

как по отдельным месяцам обострения (август, сентябрь, октябрь), так и за сезон поллинии причиннозначимых растений в целом. Выявлено усиление корреляционных взаимосвязей между маркерами аллергического воспаления при поллинозе – интерлейкинами IL-4, IL-5, IL-10 и их основным антагонистом - IL-12 под влиянием АСИТ как в виде подкожных инъекций, так и в виде пероральных сублингвальных драже.

**Summary.** In the article dynamics of clinical symptomatics in children aged from 6 to 18 years, suffering from pollinosis using subcutaneous and peroral methods of allergen-specific immunotherapy (ASIT) and standard therapy (ST) with pharmacological medicines is analyzed. There has been shown the efficacy of the treatment-efficiency questionnaires for the ill children and their parents, proposed in the study. The positive effect of both ASIT methods on the state of clinical indicators has been shown both for the monthly exacerbation (August, September, October) and the season of cause-significant plants pollination in general. There has been revealed the increase of correlation relationships between markers of allergic inflammation of pollinosis - interleukines IL-4, IL-5, IL-10 and their main antagonist - IL-12 under the influence of ASIT both in the method of subcutaneous injections and peroral sublingual dragees.

Серед різних видів алергічної патології широко розповсюджені і викликають особливий інтерес захворювання, викликані сенсibiliзацією до пилку рослин – полінози [1, 2, 4]. Поліноз – це алергічне захворювання, яке викликається гіперчутливістю до пилку рослин і проявляється у вигляді ринокон'юнктивального синдрому та нападів утрудненого дихання або задухи [2, 4, 10]. Поширення полінозу зростає з року в рік, охоплюючи дітей все більш раннього віку. За останні роки захворюваність на полінози невпинно збільшується - за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на полінози хворіє до 20% населення різних країн, питома вага полінозів серед інших алергічних захворювань (АЗ) становить 29% [3, 12]. Основною причиною цього, зокрема в Україні, є погіршення екологічної ситуації, а саме забруднення атмосферного повітря. За однакової концентрації пилку, частота виникнення полінозів у осіб, які мешкають у індустріально розвинених регіонах та вздовж доріг, у 2 рази вища порівняно з мешканцями зеленої зони [9, 10]. В Україні захворюваність дитячого населення на поліноз недостатньо вивчена, а в багатьох регіонах не вивчена взагалі. Єдиним методом етіотропного лікування алергічних захворювань є алерген-специфічна терапія препаратами алергенів (АСІТ) [5, 8, 11]. АСІТ не тільки полегшує перебіг алергічних захворювань, а й чинить тривалий вплив після завершення лікування та може запобігти їх прогресуванню [5, 6, 7]. АСІТ дозволяє здійснити перемикання імунної відповіді з Th2-опосередкованого на Th1-опосередкований шлях. Методи проведення АСІТ, особливо пероральний, характеризуються високою ефек-

тивністю та безпечністю при лікуванні алергічних захворювань [6, 7].

Тим самим попереджається вивільнення медіаторів алергічного запалення у системний кровообіг і зменшуються клінічні прояви полінозу. Проте взаємозв'язок між оцінкою самопочуття хворих дітей та між цитокінами-маркерами алергічного запалення та їх антагоністами при проведенні АСІТ недостатньо висвітлений у вітчизняних наукових джерелах.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки взаємозв'язку між оцінкою клінічної симптоматики хворих дітей і їх батьків та між цитокінами, які беруть участь у двох шляхах імунної відповіді при надходженні алергенів до організму - інтерлейкінами I(L-4, IL-5, IL-10, IL-12) та інтерфероном-гама (IFN- $\gamma$ ) при проведенні АСІТ методами прийому сублінгвальних драже та підшкірних ін'єкцій.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження впливу АСІТ на перебіг полінозу ми включили 101 дитину віком від 6 до 18 років, хвору на поліноз, у формі алергічного риніту, ринокон'юнктивіту і бронхіальної астми (БА). Основну групу склали 67 дітей, з яких 46 (68,7%) хворих отримували АСІТ у формі підшкірних ін'єкцій (парентеральний метод) і 21(31,3%) дитина - у формі драже (пероральний метод). В основній групі було 45 (67,2%) хлопчиків і 22 (32,8%) дівчинки, 26 (38,8%) дітей віком від 6 до 11 років (середній вік –  $8,85 \pm 0,34$  року) і 41(61,2%) дитина віком від 12 до 18 років (середній вік –  $14,51 \pm 0,25$  року). Розподіл дітей основної групи за нозологічними формами був таким: 44 (65,7%) дитини були хворі на поліноз у формі алергічного риніту та/або алергічного

ринокон'юнктивіту (19 хлопчиків і 25 дівчаток), 23 (34,3%) дитини хворіли на поліноз у формі БА (16 хлопчиків та 7 дівчаток). Виділені підгрупи за формою АСІТ були порівняними за віком і статтю.

Групу порівняння склали 34 дитини, хворі на поліноз, які отримували тільки стандартну терапію (СТ): H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати, кромони, інгаляційні глюкокортикостероїди. З них 16 (47,1%) дітей були у віці 6-11 років (середній вік – 8,50±0,43 року), 18 (52,9%) дітей - у віці від 12 до 18 років (середній вік – 14,44±0,35 року). У групі порівняння було 23 хлопчика (67,6%) та 11 дівчаток (32,4%).

Дітям основної групи і групи порівняння проводилося клінічне обстеження, збір анамнезу хвороби й анамнезу життя. Усім дітям було проведено специфічне алергологічне обстеження методом шкірних прік-тестів з інтрадермальним введенням екстрактів пилку рослин літньо-осінньої хвилі полінації (амброзії, лободи, полину, соняшнику, кукурудзи), за результатами якого у всіх дітей основної групи та групи порівняння було виявлено або підтверджено пилкову сенсibiliзацію на підставі позитивної шкірної реакції на введення алергену. З метою контролю клі-

нічної симптоматики в динаміці під впливом лікування АСІТ серед дітей основної групи і групи порівняння проводилося анкетування. Для цього нами були розроблені анкети оцінки ефективності лікування зі шкалою симптомів, яка охоплювала два сезони цвітіння причинних трав (серпень, вересень, жовтень). Для максимальної об'єктивності отриманих результатів анкету видавали у двох екземплярах – одна для дитини, яка хворіє на поліноз, а друга – для батьків дитини. Симптоми, які виникали впродовж періоду спостереження, оцінювалися за 5-бальною шкалою: 0 балів – відсутність симптомів, 1 бал – слабо виражені симптоми, 2 бали – помірно виражені симптоми, 3 бали – симптоми середнього ступеня тяжкості, 4 бали – сильно виражені симптоми. Для визначення імунологічної динаміки під впливом підшкірної та пероральної АСІТ усім дітям основної групи проводили імунологічний аналіз сироватки крові на вміст IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN-γ до та після лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За одиницю оцінювання динаміки клінічної симптоматики ми взяли суму балів за сезон полінації до і після лікування (табл. 1).

*Таблиця 1*

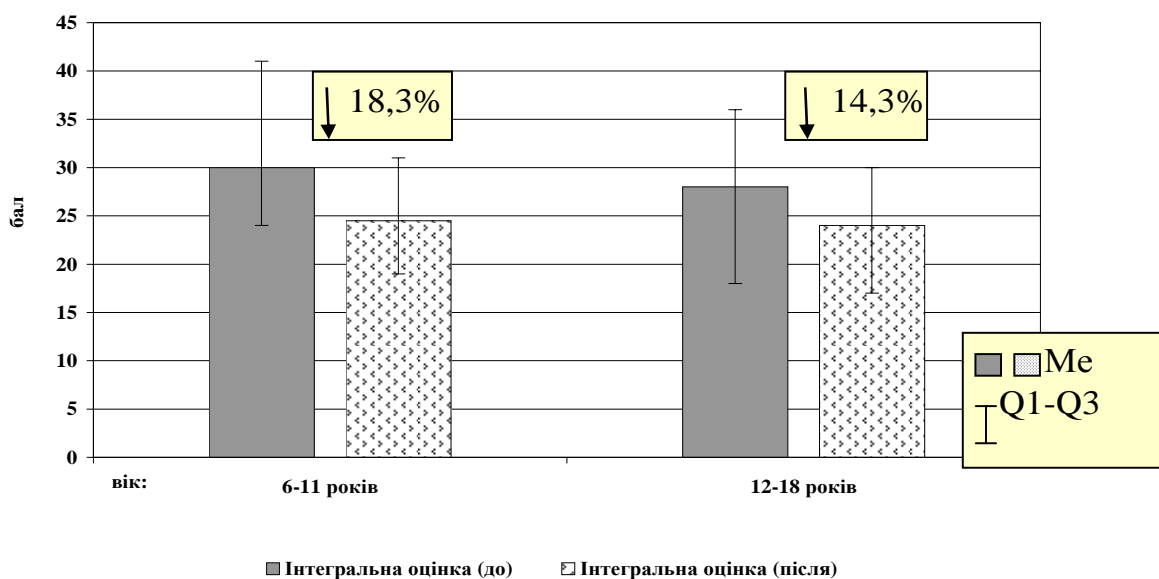
**Взаємозв'язок оцінки клінічної симптоматики полінозу хворими дітьми і їх батьками до та після лікування АСІТ**

Вид інтегральної оцінки клінічної симптоматики	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	Рівень значущості коефіцієнта кореляції (p)
Оцінка дітей (до і після)	0,86	p<0,01
Оцінка батьків (до і після)	0,85	p<0,01
Оцінка дітей і батьків (до)	0,91	p<0,01
Оцінка дітей і батьків (після)	0,86	p<0,01

Наведені значення коефіцієнта Спірмена (r>0,85) свідчать про достовірний (p<0,01) сильний прямий зв'язок між рівнем клінічної симптоматики полінозу у дітей до та після лікування АСІТ за оцінками хворих дітей і їх батьків. Це підтверджує співпадіння оцінок клінічної сим-

птоматики дітей та їх батьків і тим самим підтверджує їх об'єктивність.

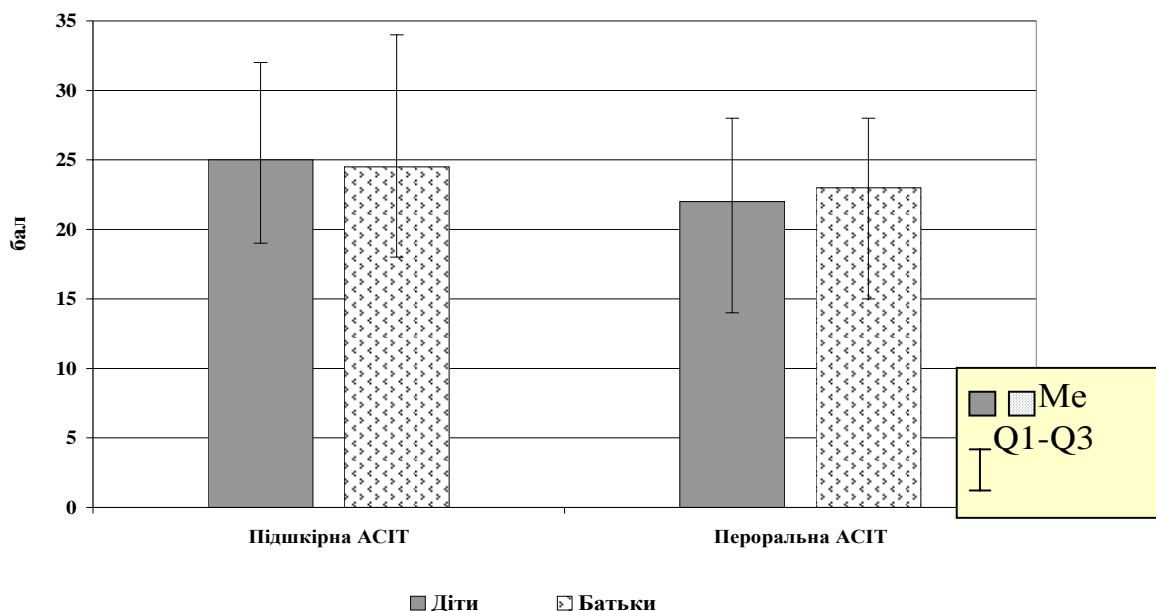
Аналогічні закономірності встановлені між дітьми різних вікових груп (рис. 1) і при різних способах введення препаратів (рис. 2).



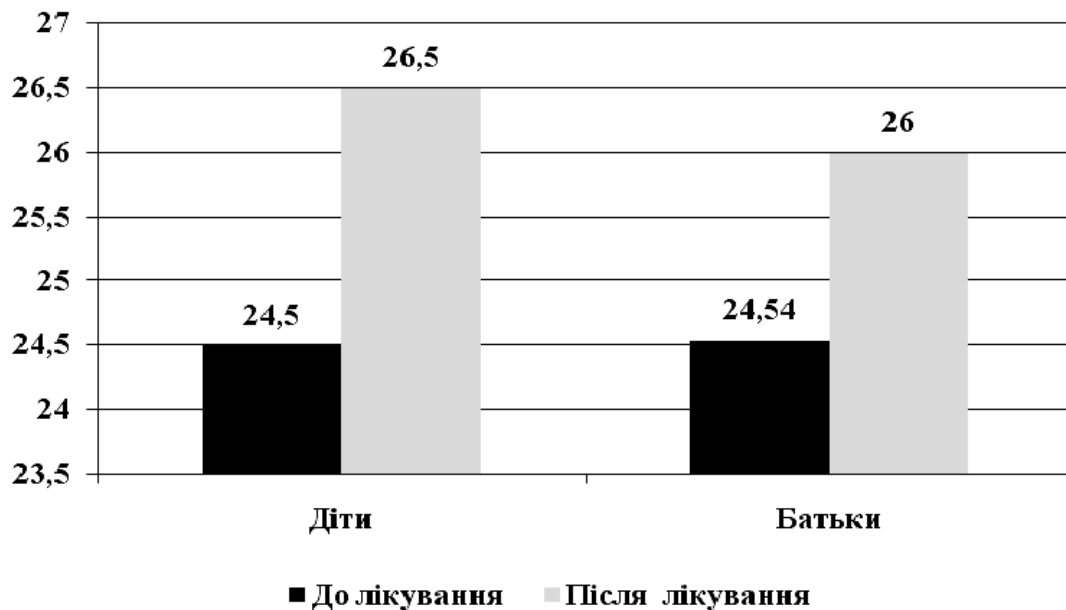
**Рис. 1.** Динаміка інтегральної оцінки дітьми різного віку клінічної симптоматики полінозу під впливом АСІТ

У дітей віком 6-11 років групи порівняння після двох сезонів спостереження до та після лікування фармакологічними препаратами клі-

нічна симптоматика збільшилася як за їх власною оцінкою, так і за оцінкою їх батьків (рис. 3).



**Рис. 2.** Інтегральна оцінка дітьми і батьками клінічної симптоматики полінозу після лікування підшкірною і пероральною формами АСІТ



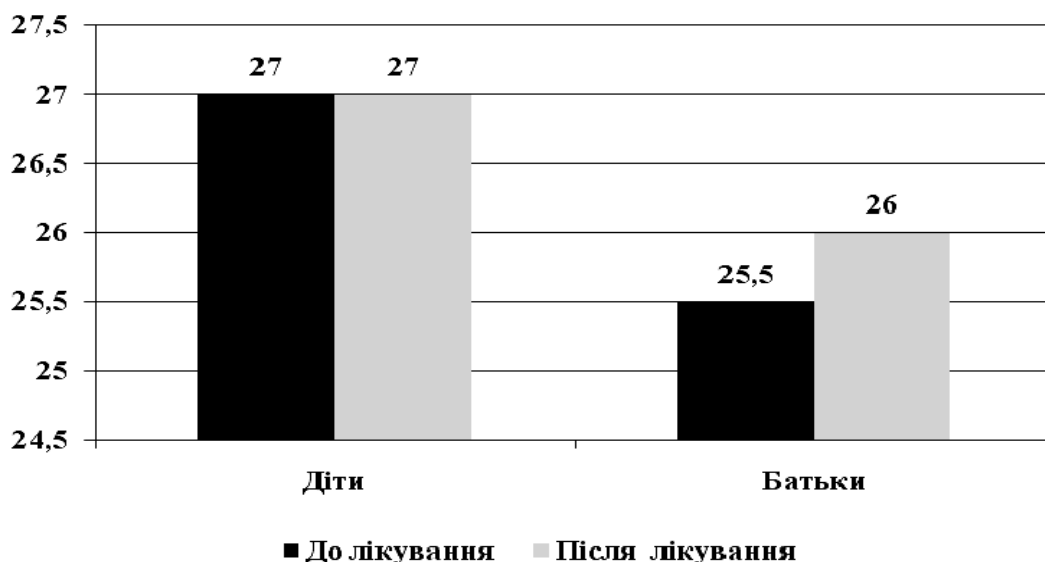
**Рис. 3.** Інтегральна оцінка дітьми 6-11 років і їх батьками клінічної симптоматики поліозу після проведення стандартної фармакотерапії

При аналізі динаміки клінічної симптоматики у дітей віком від 12 до 18 років ми отримали стан без динаміки за оцінкою дітей та збільшення клінічної симптоматики за оцінкою їх батьків (рис. 4).

Нами було проведено кореляційний аналіз динаміки клінічної симптоматики у дітей групи

порівняння до та після лікування СТ (табл.2).

Дані, наведені в таблиці 2, вказують на прямий достовірний взаємний зв'язок середньої та великої сили ( $p < 0,01$ ) між щомісячною та інтегральною оцінками динаміки симптоматики як хворими дітьми, так і їх батьками.



**Рис. 4.** Інтегральна оцінка дітьми від 12 до 18 років і їх батьками клінічної симптоматики поліозу після проведення стандартної ФТ



**Взаємозв'язок показників клінічної симптоматики у дітей групи порівняння до та після проведення стандартної фармакотерапії**

Періоди зіставлення показників клінічної симптоматики (за оцінкою хворих дітей або їх батьків)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	Рівень значущості коефіцієнта кореляції (p)
Серпень до та після лікування (оцінка дітей)	0,77	p<0,01
Вересень до та після лікування (оцінка дітей)	0,78	p<0,01
Жовтень до та після лікування (оцінка дітей)	0,56	p<0,01
Інтегральна оцінка дітей до та після лікування	0,85	p<0,01
Серпень до та після лікування (оцінка батьків)	0,91	p<0,01
Вересень до та після лікування (оцінка батьків)	0,77	p<0,01
Жовтень до та після лікування (оцінка батьків)	0,65	p<0,01
Інтегральна оцінка батьків до та після лікування	0,86	p<0,01

Також ми порівняли кореляційні зв'язки між показниками динаміки клінічної симптоматики в основній групі та групі порівняння (табл. 3).

Наведені дані слід трактувати таким чином. Клінічна симптоматика у серпні та вересні після лікування більше виражена у групі порівняння за

оцінкою хворих дітей та їх батьків відповідно. Динаміка клінічної симптоматики по місяцях сезону полінації (серпень, вересень та жовтень) та загалом за сезон після лікування краща у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння за власною оцінкою самих дітей і їх батьків.

Таблиця 3

**Результати порівняння клінічної симптоматики та її динаміки у дітей основної групи та групи порівняння**

Показники клінічної симптоматики (за оцінкою хворих дітей або їх батьків)	Група	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	Рівень значущості коефіцієнта кореляції (p)
Вересень після лікування (за оцінкою дітей)	По	-0,31	p<0,01
Серпень до лікування (за оцінкою батьків)	Ос	0,27	p<0,01
Вересень після лікування (за оцінкою батьків)	По	-0,31	p<0,01
Динаміка у серпні (за оцінкою дітей)	Ос	-0,31	p<0,01
Динаміка у вересні (за оцінкою дітей)	Ос	-0,39	p<0,01
Динаміка у жовтні (за оцінкою дітей)	Ос	-0,30	p<0,01
Динаміка за сезон полінації після лікування (за оцінкою дітей)	Ос	-0,40	p<0,01
Динаміка у серпні (за оцінкою батьків)	Ос	-0,37	p<0,01
Динаміка у вересні (за оцінкою батьків)	Ос	-0,49	p<0,01
Динаміка у жовтні (за оцінкою батьків)	Ос	-0,26	p<0,01
Динаміка за сезон полінації після лікування (за оцінкою батьків)	Ос	-0,49	p<0,01

Примітки: Ос - основна група, По - група порівняння

Важливою задачею дослідження була оцінка взаємозв'язку між імунологічними показниками і клінічним перебігом полінозу на фоні АСИТ.

По-перше, за допомогою кореляційного аналізу визначено, як взаємопов'язані між собою показники вмісту цитокінів у сироватці крові до і після проведення АСИТ (табл.4).

Таблиця 4

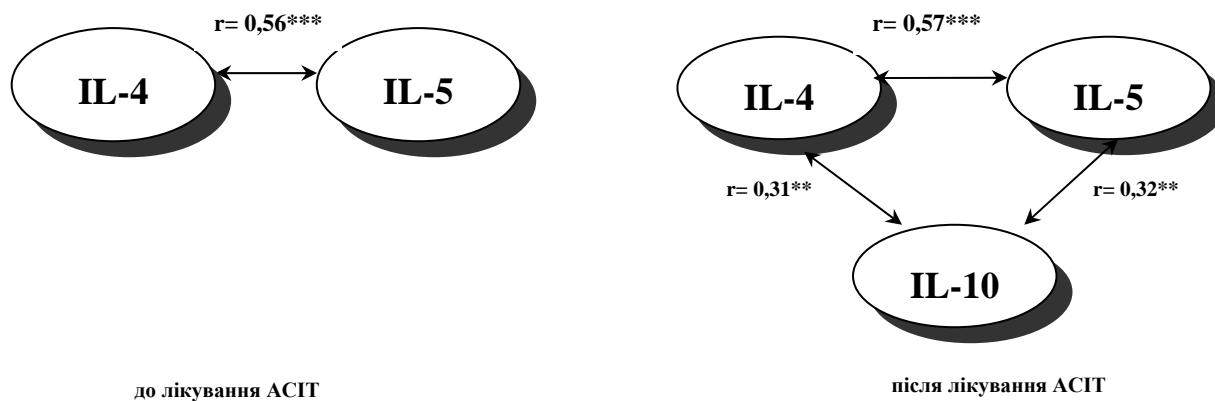
**Взаємозв'язок цитокінів у дітей, хворих на поліноз, до та після лікування АСИТ**

Показник	IL-4	IL-5	IL-10	IL-12
IL-4		0,56 p<0,01	0,19 p>0,10	0,16 p>0,10
IL-5	0,57 p<0,01		0,17 p>0,10	-0,04 p>0,70
IL-10	0,31 p<0,01	0,32 p<0,01		0,05 p>0,60
IL-12	0,02 p>0,80	0,16 p>0,10	0,07 p>0,50	

Примітка. У верхньому куті – коефіцієнти кореляції (r) Пірсона до лікування, в нижньому — після лікування

Дані, наведені в таблиці 4, свідчать, що в різні періоди спостереження змінювались як кількість, так і сила зв'язків імунологічних показників. До початку лікування встановлено достовірний (p<0,01) прямий помірний зв'язок між IL-4 та IL-5 (r = 0,56), що підтверджує спорідненість цих двох цитокінів у розвитку захворювання. Водночас нами не визначено їх достовірної кореляції з іншим маркером алергічного запалення – IL-10 (p>0,10).

При аналізі кореляційних зв'язків між цитокінами у дітей, хворих на поліноз, після лікування АСИТ, нами було зроблено висновок про те, що АСИТ як метод терапевтичного впливу на захворювання підсилює взаємозв'язок між цитокінами, які беруть участь у алергічному запаленні. Так, після курсу лікування АСИТ прямий зв'язок між IL-4, IL-5, IL-10 набуває статистичної значущості (p<0,01-0,01) (табл. 4, рис. 5). Це показує значно вищий синергізм взаємодії цих молекул у дітей після курсу терапії препаратами алергенів. Водночас, як видно з рис. 5, кореляція між цими показниками є нелінійною, але теж слабкою і зворотною (r= -0,30; p<0,05).



**Рис. 5. Кореляційні плеяди цитокінів до і після лікування АСИТ**

Примітки: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,01.

Взаємозв'язок між показниками вмісту про-тIALергічних цитокінів після лікування АСИТ показано на рисунку 6.

Наведені у таблиці 5 коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r) вказують на зворотній

слабкий зв'язок між рівнем IL-4, IL-5 і IL-10 у сироватці крові та віком дитини. Це належить інтерпретувати таким чином: чим менше вік дитини, тим до лікування вищі вихідні показники IL-4, IL-5 і IL-10 (p<0,05-0,01).

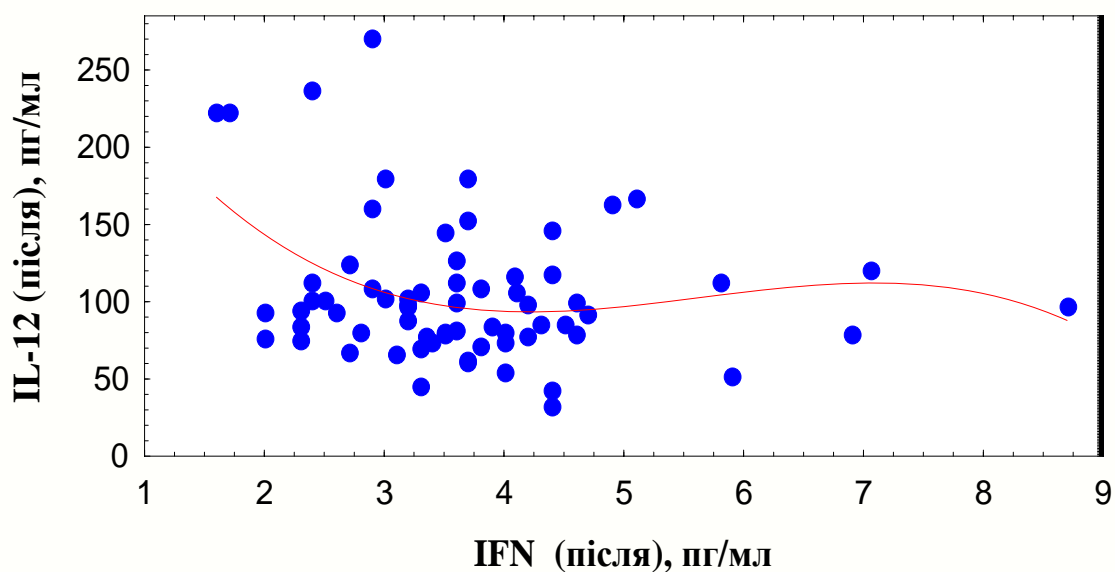


Рис. 6. Кореляція між вмістом IFN- $\gamma$  і IL-12 у дітей, хворих на поліноз, після лікування АСІТ

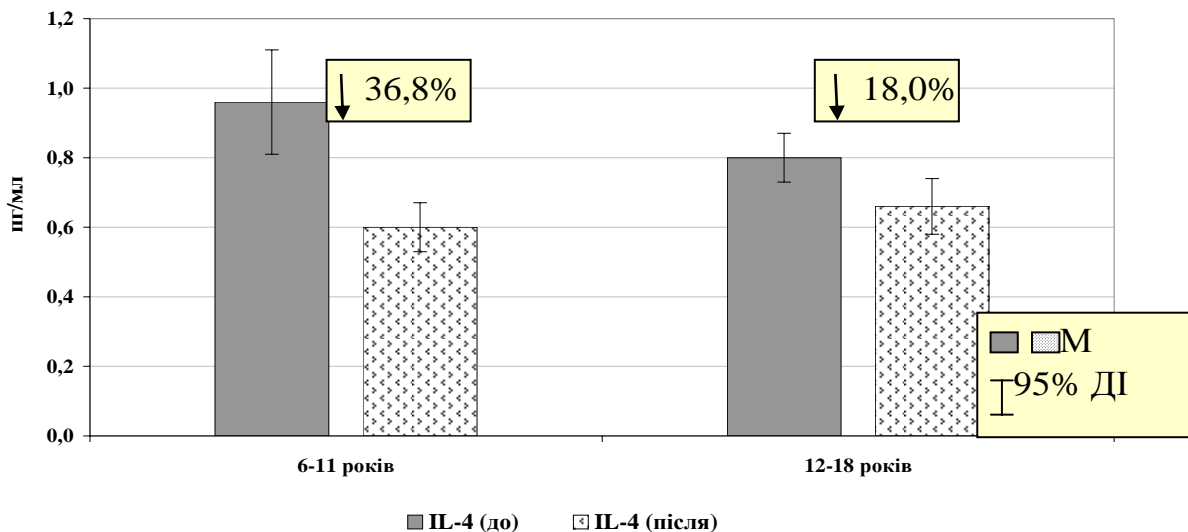
З наведених даних видно, що виявлено зворотній слабкий зв'язок між рівнем IL-4 ( $r=-0,25$ ,  $p<0,05$ ) та IL-5 ( $r=-0,27$ ,  $p<0,05$ ) і віком 6-11 років, а між IL-10 та віком 6-11 років існує зворотній помірний зв'язок ( $r=-0,31$ ,  $p<0,01$ ). Тобто вихідні показники проалергічних цитокінів у дітей цього віку вищі, ніж у дітей віком від 12 до

18 років. Окрім того, встановлений достовірний зворотній зв'язок між віком дитини і ступенем зниження IL-4 ( $r=-0,31$ ) та IL-5 ( $r=-0,26$ ) вказує, що у дітей віком 6-11 років АСІТ має достовірно більший позитивний імунологічний ефект ( $p<0,05$ ) (рис. 7, 8).

Таблиця 5

**Взаємозв'язок окремих показників вмісту цитокінів до лікування і їх динаміки під впливом АСІТ з віком дітей, хворих на поліноз**

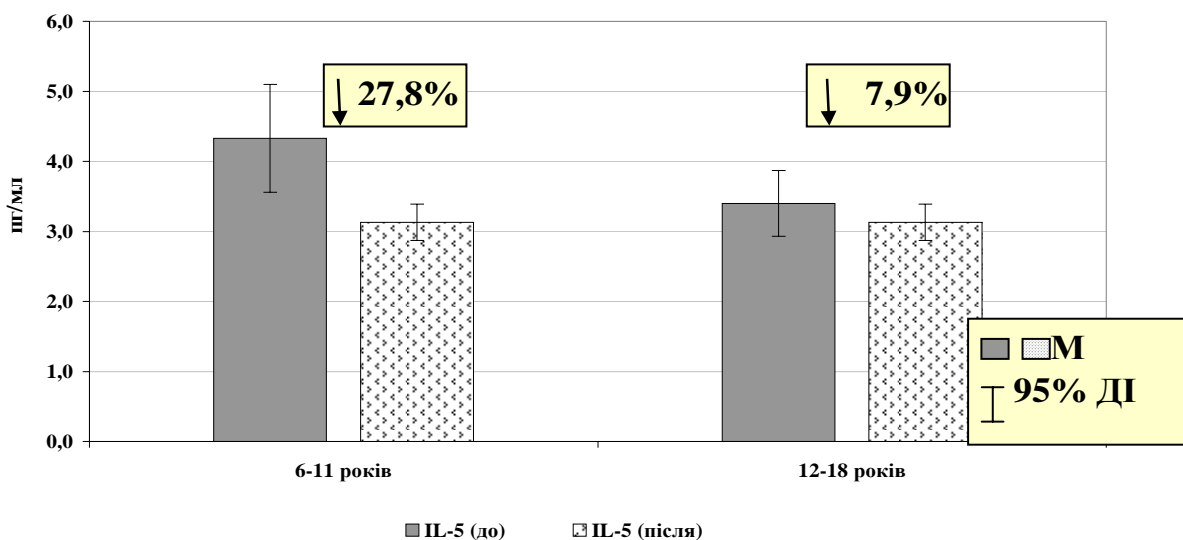
Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	Рівень значущості коефіцієнта кореляції (p)
до лікування АСІТ (діти віком 6-11 років)		
IL-4	-0,25	$p<0,05$
IL-5	-0,27	$p<0,05$
IL-10	-0,31	$p<0,01$
після лікування АСІТ(діти віком від 12 до 18 років)		
Зниження IL-4 (%)	-0,31	$p<0,05$
Зниження IL-5 (%)	-0,26	$p<0,05$



**Рис. 7.** Динаміка вмісту ІЛ-4 під впливом АСІТ у дітей з полінозом

Отримані нами результати вказують на те, що для більшого розуміння кореляційних зв'язків між клінічними й імунологічними показниками перебігу полінозу у дітей під впливом під-

шкірного й перорального методів АСІТ потрібні подальші катамнестичні дослідження протягом 3-5 років.



**Рис. 8.** Динаміка вмісту ІЛ-5 під впливом АСІТ у дітей з полінозом

**ВИСНОВКИ**

1. Інтегральна оцінка динаміки клінічної симптоматики під впливом АСІТ є достовірною, а анкети оцінки ефективності лікування, запропоновані нами у цьому дослідженні, є достовірно інформативним засобом контролю за клінічною ефективністю АСІТ.

2. У дітей віком 6-11 років динаміка клінічної симптоматики вища, ніж у дітей віком від 12 до 18 років при використанні як АСІТ, так і СТ.

3. Виявлено прямий достовірний взаємозв'язок між використанням АСІТ та динамікою зниження клінічної симптоматики у дітей віком від 6 до 18 років.

4. Діти віком 6-11 років виявляють більшу динаміку зниження ІЛ-4 та ІЛ-5 на лікування, ніж діти віком від 12 до 18 років, що пояснюється вищими вихідними показниками вмісту цих цитокінів до початку лікування.

5. Підтверджено прямий достовірний зв'язок між цитокінами алергічного запалення ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, який збільшується після використання АСІТ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алёшина Р.М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р.М. Алёшина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №2 (03). – С.4-9.
2. Балаболкин И.И. Поллинозы у детей / И.И. Балаболкин, И.П. Корюкина, Л.Д. Ксензова. – М., 2004. – 160 с.
3. Баранова И.А. Аллергический ринит: по материалам программы ARIA / И.А. Баранова // Атмосфера: пульмонология и аллергология. – 2005. – №1. – С.28-32.
4. Недельская С.Н. Поллиноз: современные аспекты изучения проблемы / С.Н. Недельская, Е.Д. Кузнецова, Т.Г. Бессикало // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №3(1), спецвипуск. – С. 19-23.
5. Пухлик Б.М. До сторіччя методу алерген-специфічної імунотерапії / Б.М. Пухлик // Алергія дитини. – 2011. – № 9-10. – С.2-3.
6. Пухлик Б.М. Результати застосування алерген-специфічної імунотерапії в регіонах України / Б.М. Пухлик // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №2, Спецвипуск. – С. 21-24.
7. Результаты ретроспективного дослідження ефективності алерген-специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях органів дихання / І.В. Гогунська, С.М. Дитятковська, Б.М. Пухлик, Т.Ю. Хлододенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №2, Спецвипуск. – С. 48-51.
8. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань / Б.М. Пухлик [та ін.]–К., Вінниця, 2008 – 43с.
9. Чураков А.Н. Распространённость бронхиальной астмы и аллергического ринита в условиях экологического неблагополучия / А.Н. Чураков, Л.П. Матвеева // Астма. – 2003. – №1. – С. 88.
10. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. Batemaan, S. Hurd, P. Barnes, J. Bousquet [et al.] // Eur. Respiratory J. – 2008. – N 31. – P.143-178.
11. Moingeon Ph. Induction of tolerance via the sublingual route: mechanisms and applications / Ph. Moingeon, L. Mascarell // Clin. Developmental Immunology. – 2012. – Vol. 24. – P.1-8.
12. Wilson D. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis / D. Wilson, M. Lima, S. Durham // Allergy. – 2005. – N60. – P.4-12.



УДК 616.314.17-036.1-092.4-085:615.24

*М.О. Ішков,  
О.Б. Бєліков,  
І.С. Давиденко*

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВЕРХІВКОВОГО ПЕРІОДОНТИТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ДІОКСИЗОЛЬ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

*Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці*

**Ключові слова:** *хронічний  
верхівковий періодонтит,  
Діоксизоль, експериментальна  
модель*

**Key words:** *chronic apical  
periodontitis, dioxyzolum,  
experimental model*

**Резюме.** *Проведено дослідження на 20 крысах лини Вистар, у которых моделировали экспериментальную модель хронического верхушечного периодонтита. Для лечения, в качестве антисептиков, использовали Диоксизоль и хлоргексидин. Установлено, что больший антисептический эффект достигается при использовании Диоксизоля.*

**Summary.** *Experimental studies on 20 Wistar rats, which underwent simulated experimental model of chronic apical periodontitis was performed. For the treatment, dioxyzolum and chlorhexedin were used as antiseptics. It is established that the greater antiseptic effect is achieved by using dioxyzolum.*

Захворювання періодонту на сьогодні є складною загальномедичною і соціальною проблемою, яка супроводжується втратою зубів у пацієнтів та несприятливим впливом осередків періодонтальної інфекції на організм у цілому. У терапевтичній стоматології проблема успішного лікування хронічних верхівкових періодонтитів все ще залишається важливою та до кінця не вирішеною [1]. За даними статистичних досліджень, 35 % від усіх відвідувань становлять пацієнти з пульпітами та періодонтитами [2,5]. Традиційні терапевтичні методи лікування хронічного періодонтиту в ряді випадків є неефективними та не дають достатньо тривалої ремісії [4].

Ендодонтичне лікування хронічних періодонтитів полягає в усуненні інфекції з корневих каналів і лікувальній дії на вогнища періапикального запалення. При цьому важливу роль у цьому процесі, поряд з механічною, відіграє і медикаментозна обробка [6,7].

Широке використання антимікробних препаратів з метою лікування різних захворювань з інфекційним компонентом бактеріальної та грибової етіології призвело до появи й широкого розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів [3,8].

Складність та трудомісткість лікарських маніпуляцій, значний процент невдач при лікуванні хронічних верхівкових періодонтитів вказує на необхідність постійного пошуку нових медикаментозних засобів та методів лікування [9,10,11].

Перспективним щодо цього є використання препаратів на поліетиленоксидній основі, зокрема, діоксизолу. Позитивні клінічні результати застосування при лікуванні різних гнійних інфекцій, у розвитку яких бере участь велика кількість мікрофлори, дають підстави для застосування його в стоматологічній практиці як антимікробного засобу при лікуванні хронічних верхівкових періодонтитів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для характеристики розвитку хронічного періодонтиту та антимікробної дії антисептичних препаратів у порівняльному аспекті була змодельована експериментальна модель хронічного періодонтиту на щурах лінії Вістар.

Експеримент проведено на 20 щурах, які були розподілені на три серії експерименту й одну контрольну. До першої серії було віднесено 5 тварин, у яких змодельовано періодонтит з додатковим інфікуванням *S.aureus* без застосування антисептиків. До другої було віднесено 5 тварин зі змодельованим періодонтитом з додатковим інфікуванням *S.aureus* і застосуванням як антисептичного засобу діоксизолу. У третій серії

було 5 щурів з експериментальним періодонтитом з додатковим інфікуванням *S.aureus* і застосуванням 0.05 % розчину хлоргексидину. Як контроль взяті щури з експериментальною моделлю періодонтиту без додаткового інфікування.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оглядовому мікроскопічному дослідженні матеріалу кісткових блоків у всіх вивчених морфологічних препаратах спостерігається неоднотипність змін, що відбуваються у кісткових тканинах і періодонті. Важливою виявленою ознакою є вираженість запальних реакцій. При певних умовах адекватна запально-репаративна реакція може перейти в хронічний патологічний процес.

У результаті дослідження гістологічних препаратів було встановлено таке.

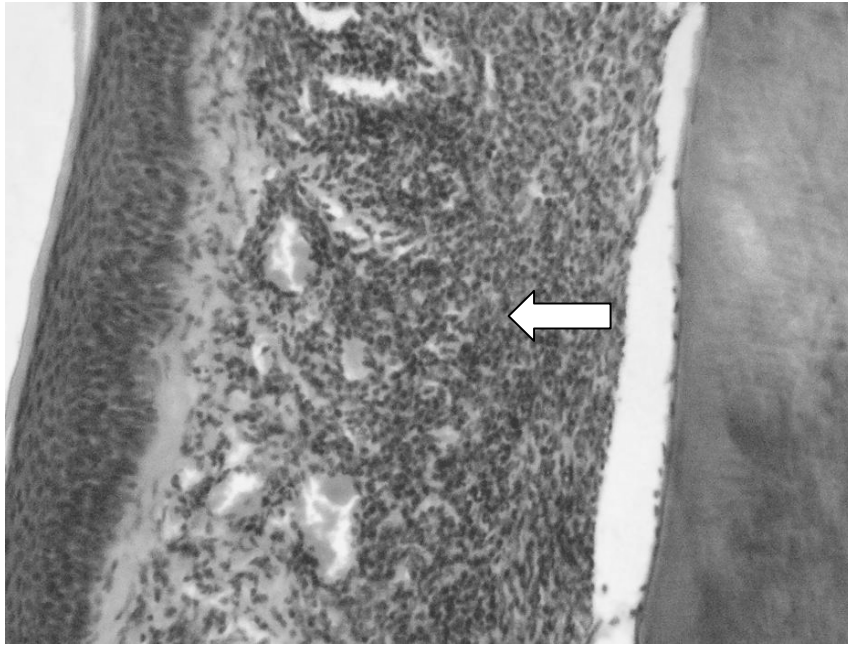
**Контрольна серія (експериментальна модель періодонтиту без додаткового інфікування).**

При дослідженні гістологічних препаратів у навколорослинній оболонці відзначалося повнокров'я, дрібні діapedезні крововиливи, набряк інтерстицію, запальна інфільтрація, яка локалізувалася переважно навколо кровоносних судин з накопиченням поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоїдних клітин, макрофагів. У лунці часто відзначалася дрібновогнищева остеокластична резорбція кісткової тканини, іноді спостерігалися явища дрібноосередкового розсмоктування цементу кореня зуба (рис.1.).

Також запальний процес відзначений і в слизовій оболонці ясен з розвитком набряку, запальної інфільтрації, гіперемії.

**Експериментальна модель періодонтиту з додатковим інфікуванням *S.aureus* без застосування антисептиків.**

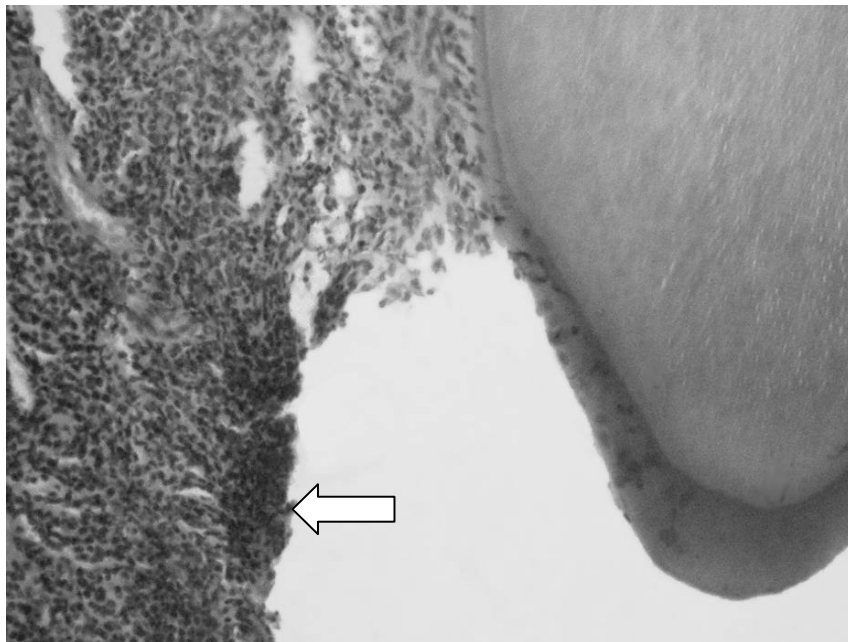
При дослідженні гістологічних препаратів у цій серії ознаки запалення були вираженими більш сильно, ніж у контрольній. Це проявлялося не тільки більш вираженим набряком та густою лейкоцитарною інфільтрацією, але й тим, що запалення мало переважно гнійний характер з утворенням мікроабсцесів, особливо навколо верхівки кореня зуба. Тканини періодонту вогнищево відшаровувалися від поверхні цементу. Також спостерігалися значні ділянки резорбції кісткової тканини коміркового відростка та поверхні цементу кореня зуба. Окрім того, інфікування *S.aureus* супроводжувалося утворенням значних осередків коліквацийного некрозу з колоніями мікробів. У сполучній тканині навколо зуба подекуди відзначалися ділянки розростання молоді грануляційної тканини з новоутвореними кровоносними судинами (рис.2.).



**Рис.1.** Експериментальний періодонтит (контрольна серія). Стрілкою позначена запальна інфільтрація біля кровоносних судин, з накопиченням поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоїдних клітин, макрофагів. Зафарбовування гематоксилином і еозином. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

При дослідженні гістологічних препаратів у цих тварин, на відміну від першої серії, не виявлено некротичних ділянок з колоніями мік-

робів та абсцесів. Запальний процес поширювався переважно на періодонт і був при цьому вираженим помірно.

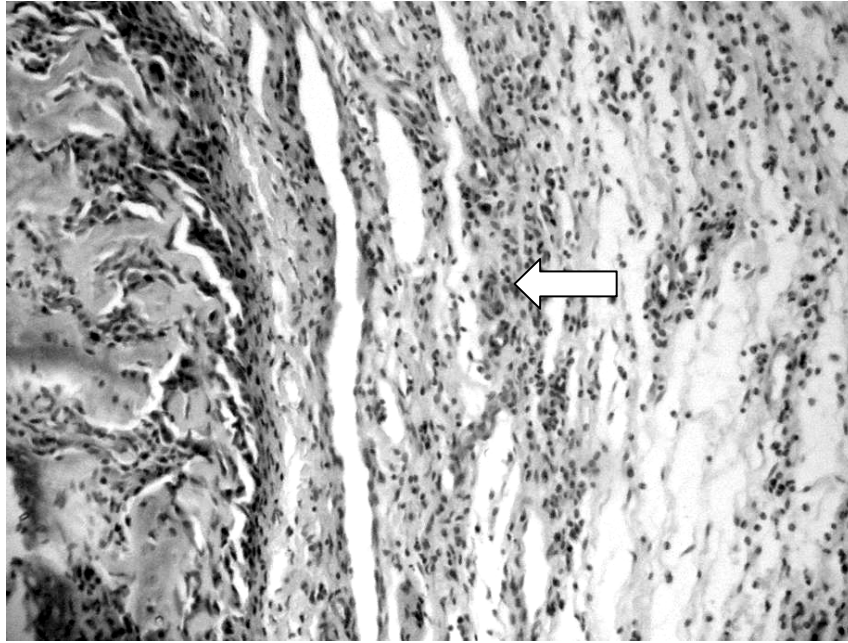


**Рис. 2.** Експериментальний періодонтит (перша серія). Стрілкою позначений фрагмент мікроабсцесу навколо верхівки кореня зуба (права частина зображення). Зафарбовування гематоксилином і еозином. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

*Експериментальна модель періодонтиту з додатковим інфікуванням *S.aureus* із застосуванням діоксизоля.*

У слизовій оболонці запальних змін не виявлено, хоча спостерігалися ознаки повнокров'я

мікроциркуляторного русла та набрякості інтерстиція. Також мали місце осередкові розростання грануляційної тканини. У цементі кореня зуба та кістковій тканині коміркового відростка не спостерігалось явищ резорбції (рис. 3.).

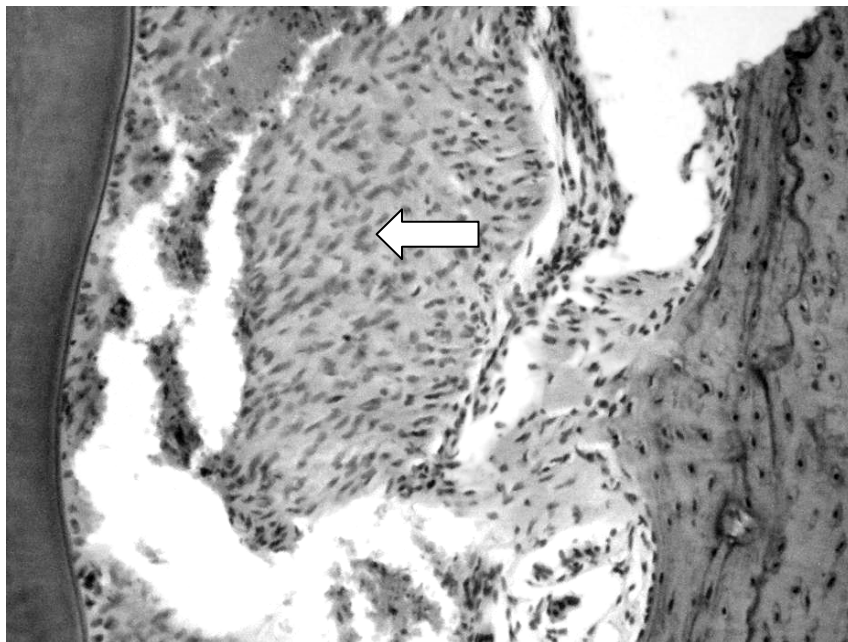


**Рис. 3.** Експериментальний періодонтит (друга серія). Стрілкою позначена зона запалення з помірним накопиченням поліморфноядерних лейкоцитів. Зафарбовування гематоксилином і еозином. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

*Експериментальна модель періодонтиту з додатковим інфікуванням *S.aureus* із застосуванням хлоргексидину.*

При дослідженні гістологічних препаратів четвертої серії було виявлено, що в різних ділянках періодонту запалення було неоднакове. В одних місцях відзначалися осередки зі слабко вираженим запаленням, дрібними вогнищами розпаду з периферійним розвитком грану-

ляційної тканини. В інших місцях знаходилися великі осередки некротичного розпаду тканини зі значними колоніями мікробів. У слизовій оболонці не спостерігалось явних ознак запалення, хоча відзначалась її набряклість. Грануляційної тканини в слизовій оболонці не виявлено. У цементі кореня зуба та кістковій тканині коміркового відростка не спостерігалось явищ резорбції (рис.4.)



**Рис. 4.** Експериментальний періодонтит (третя серія). Стрілкою позначений осередок грануляційної тканини. Зафарбовування гематоксилином і еозином. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>



Проведено дослідження на 20 шурах лінії Вістарар, в яких моделювали експериментальну модель хронічного верхівкового періодонтиту. Для лікування, як антисептики, використовували діоксизоль та хлоргексидин. Встановлено, що більший антисептичний ефект досягається при використанні діоксизолу.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчення гістологічних препаратів експериментального розвитку хронічного періодонтиту показало різний перебіг запального процесу в тканинах періодонту і слизовій оболонці. Він був найбільш виражений у першій серії, де був змодельований розвиток періодонтиту з додатковим інфікуванням *S.aureus* на відміну від контрольної серії дослідження. Запалення проявлялося повнокров'ям, дрібними діapedезними крововиливами, набряком інтерстиція, запальною інфільтрацією з накопиченням поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоїдних клітин, макрофагів тощо.

2. При дослідженні дії антисептичних препаратів у порівняльному аспекті на експериментальних моделях хронічного періодонтиту виявлена їх різна антимікробна ефективність. Так, при характеристиці експериментальної моделі періодонтиту другої серії із застосуванням діоксизолу спостерігалось суттєве зменшення вираженості запалення, порушень мікроциркуляції, покращення стану кісткової тканини й цементу кореня зуба.

3. Менший позитивний ефект досягнуто у третій серії при використанні хлоргексидину, де спостерігалися осередки зі слабо вираженим запаленням, дрібними вогнищами розпаду з периферійним розвитком грануляційної тканини.

4. Подальші дослідження дозволять підвищити ефективність лікування хронічних верхівкових періодонтитів шляхом раціонального застосування для обробки кореневих каналів діоксизолу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антанян А.А. Гидроокись кальция в эндодонтии: обратная сторона монеты. Критический обзор литературы / А.А. Антанян // Эндодонтия today.- 2007.- № 1.- С. 59-69

2. Беер Р. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии / Р. Беер, М.А. Бауман, А.М. Киельбаса / пер. с нем; под ред. Е.А.Волкова.- М.: МЕДпресс-информ, 2006.- 240 с.

3. Возможность восстановления микрофлоры после лечения периодонтита / Н.Г. Сенченко, Т.А. Чалая, Ю.Ю. Кожухарь [и др.] // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю студ., інтернів, магістрів, аспірантів та молодих вчених мед. фак. Ужгород. нац. унту. – Ужгород, 2008. – С. 25.

4. Гемонов В.В. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов: учеб. пособие для студ. стомат. вузов (факультетов) / В.В. Гемонов, Э.Н. Лаврова, Л.И. Фалин. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 256с.

5. Ивашкевич Л.Г. Анализ лечения периодонтитов различными антибактериальными средствами / Л.Г.Ивашкевич // Нова стоматологія – 1995.-№1(2).- С. 47-49.

6. Композиція для тимчасового пломбування зубних кореневих каналів / Н.К. Казимірко, І.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова [та ін.] // Деклараційний патент на корисну модель 9201 А Україна, А61К6/02. - №

200501546. заявл. 21.02.2005 р.; надрук. 15.09. 2005 р. Промислова власність. Офіційний бюлетень № 9.

7. Лукиных Л.М. Верхушечный периодонтит: учеб. пособие. – 2е изд. / Л.М. Лукиных, Ю.Н. Лившиц. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2004. – 92 с.

8. Максимовский Ю.М. Основные направления профилактики и лечения хронического воспаления в области периодонта /Ю.М.Максимовский , А.В.Митронин // Рос. стоматол. журнал.- 2004.- №1.-С. 16-19.

9. Возможность восстановления бактериальной флоры после лечения инфицированных зубов / Т.А.Чалая, Ю.Ю. Кожухарь, Н.Г. Сенченко [и др.] // Зб. наук. праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». – К., Луганськ, 2008. – Вип. 15.

10. Jungl Y. Molecular epidemiology and association of putative pathogens in root canal infection / Y.Jungl , В.К.choi , К.У.Kum [et al.] // J. Endod.- 2000.- P. 599-604.

11. Trusewicz M., The effectiveness of some methods in eliminating bacteria from the root canal of a tooth with chronic apical periodontitis / M.Trusewicz, J.Buczowska-Radlinska, S.Giedrys-Kalemba // Ann. Acad. Med. Stetin. – 2005. – Vol. 51, N2. – P. 43-48.



УДК 616.314-031.81-036.81-089.87:612.017

**А.А. Гударьян,  
А.В. Самойленко**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У  
БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ  
ПАРОДОНТИТОМ В ФАЗЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ  
КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ДО И ПОСЛЕ  
ВНУТРИКОСТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ  
ИМПЛАНТАЦИИ КАК ПРИЧИНА  
ПЕРЕИМПЛАНТИТОВ**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии  
(зав. – д. мед. н., проф. А.А. Гударьян)  
учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии, пародонтологии и инновационных  
стоматологических технологий «ИНТЕР-СТОМ»  
(генеральный директор – д.мед.н, проф. И.С. Мащенко)*

**Ключевые слова:** *денральная имплантация, переимплантит, антиоксидантная система, иммунитет, цитокиновая система*  
**Key words:** *dental implants, periimplantitis, antioxidant system, immunity, cytokine system*

**Резюме.** *Обстежено 56 осіб у віці від 35 до 52 років, які поступили в стоматологічну клініку для внутрішньокісткової денральної імплантації, серед них 22 практично здорових людини і 34 хворих на генералізований пародонтит. Проведені в передопераційному періоді клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження дозволили встановити, що ініціаторами виникнення в ясенних тканинах неактивного запального процесу є порушення з боку функціонування цитокинової системи, активного - погіршення оксидантного, антиоксидантного потенціалу сироватки крові та імунологічного статусу. Вперше показано, що стандартні хірургічні втручання, які застосовуються при установці імплантів, можуть сприяти у пацієнтів формуванню або подальшому поглибленню негативних імунних і антиоксидантних ефектів. На 2-у добу після проведення внутрішньокісткової денральної імплантації у прооперованих відзначені більш виражені зміни параметрів прота протизапальних цитокінів, підвищення активності процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження антиоксидантної активності крові. Виявлені порушення після операції носили односпрямований характер, але виявилися більш вираженими при виникненні активних запальних ускладнень у зоні рани, ніж при малоактивних проявах переїмпантита.*

**Summary.** *A total of 56 people aged 35-52 years, who came to the dental clinic for intraosseous dental implants, of which 22 healthy subjects and 34 patients with generalized periodontitis were examined. Conducted in preoperative clinical, biochemical and immunological studies revealed that the initiating factor in the occurrence of gingival tissues are inactive inflammatory disorders of the functioning of the cytokine system, active - deterioration of oxidation, the antioxidant capacity of blood serum and immune status. For the first it was shown, that standard surgical procedures used in the implant could help formation or further exacerbation of negative immune and antioxidant effects. On the 2nd day after the intraosseous dental implants, it was noted more pronounced changes of pro - and anti-inflammatory cytokines, the increase in lipid peroxidation against decrease in antioxidant activity of blood. Revealed violations after surgery were unidirectional, but were more pronounced in case of active inflammatory complications in wound area than in active manifestation of periimplantitis.*

Несмотря на постоянное совершенствование техники проведения внутрикостной денральной имплантации, использование новых имплантационных систем и профилактических медикаментозных средств (антибиотиков, антисептиков и других препаратов), частота осложнений после

оперативных вмешательств не имеет тенденции к резкому снижению и остается относительно высокой – от 8% до 12% [3,5]. Безусловно, вероятность развития воспалительных осложнений после установки имплантата связано не только с инфицированием тканей операционной раны

(прежде всего костной) микрофлорой полости рта, но и обусловлена приобретенной ранее иммунной недостаточностью, возникающей в том числе и в результате различных общесоматических заболеваний. Среди них ключевую роль может занимать генерализованный пародонтит, который протекает в выраженной или малосимптомной форме. Не исключено, что даже малоактивный хронический воспалительный процесс в пародонте является источником первичного инфицирования послеоперационной раны, и сопровождающие его иммунологические нарушения создадут основу для реализации патогенного воздействия пародонтальных микроорганизмов в формировании воспалительных осложнений.

Сказанное находит подтверждение в исследованиях, выполненных в настоящее время, показывающих важное значение иммунных механизмов в развитии и исходе воспалительных процессов различной локализации. Установлено, что нарушение сложной сети медиаторных взаимоотношений, сопровождающихся накоплением в крови противовоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) и снижением провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-4) цитокинов, является ведущим фактором патогенеза воспалительных и регенераторных процессов в организме [1,2,6]. Вместе с тем, роль различного состояния цитокинового статуса в возникновении и развитии воспалительных осложнений, имеющих место в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом, остается практически не изученной. Нуждается в разработке вопрос о влиянии уже возникшего осложнения различной активности и длительности на клинические проявления генерализованного пародонтита, продукции основных цитокинов и эндотоксинов.

Известно, что эндотоксикоз сопровождает развитие большинства манифестных форм инфекционных заболеваний, а одним из основных критериев его оценки являются концентрация в сыворотке крови средних молекул (СМ), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и С-реактивного белка (СРБ).

Учитывая ограниченность сведений в литературе по поднятой проблеме, представляются актуальными и необходимыми целенаправленные клиничко-иммунологические исследования, направленные на выявление роли цитокинов в патогенезе воспалительных осложнений при дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом.

Цель исследования – на основе комплексного исследования цитокинового профиля и маркеров синдрома эндогенной интоксикации оценить роль иммунологических нарушений в развитии воспалительных осложнений после дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом в фазе длительной клинической ремиссии.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование 56 человек – 60,7% женщин и 39,3% мужчин в возрасте от 35 до 52 лет, подписавших протокол информационного согласия о целях, характере лечения и исследования. На предварительном этапе, до операции внутрикостной имплантации, все включенные в исследование лица были распределены на две группы. Первую составили 22 практически здоровых человека, без сопутствующих соматических заболеваний, являющихся противопоказанием к дентальной имплантации. Вторую группу в количестве 34 человека составили больные генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести в стадии стойкой ремиссии (не менее 6 месяцев после проведенного комплексного лечения), не имеющих на момент обследования других патологических состояний (хронических заболеваний внутренних органов в стадии обострения, ревматической патологии, острой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда в анамнезе, язвенно-эрозивных поражений желудочно-кишечного тракта, психических и поведенческих расстройств). У всех пациентов исключались инфекции, передаваемые половым путем, сифилис и ВИЧ-инфекции.

Клиническое обследование проводили по общепринятой методике, включающей опрос и осмотр больного. Рентгенологическое исследование осуществляли у всех пациентов до операции внутрикостной дентальной имплантации, в день операции и после ее завершения. Лабораторные исследования проводились согласно протоколу, одобренному комиссией по биоэтике Днепропетровской медицинской академии.

Для объективной оценки состояния тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом до и после лечения были использованы клинические индексы: упрощенный индекс гигиены по Geen-Vermillion, пародонтальный индекс Рассела, индекс кровоточивости Muhlemann, капиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Parma [4].

В качестве объекта для лабораторных исследований использовали кровь (сыворотку), забор

которой осуществляли из локтевой вены утром натошак.

Выраженность оксидантного и антиоксидантного статуса оценивали по содержанию в крови диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК), малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и активности каталазы (КАТ).

Количественная оценка уровней ФНО-а, интерлейкина ИЛ-1β, интерлейкина ИЛ-4 и интерлейкина ИЛ-6 в крови и смешанной слюне проводилась с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Технология проведения дентальной имплантации у здоровых (I-группа) и у больных генерализованным пародонтитом (II группа) была одинаковой и проводилась в соответствии с инструкцией, которая рекомендована для применяемых имплантационных систем. Во всех случаях установка имплантатов проводилась в два этапа.

Количество выполненных хирургических операций внутрикостной дентальной имплантации у лиц обеих групп оказалось примерно равным (соответственно установлено 74 имплантата в I-группе и 128 – у представителей II группы). Пациентам одномоментно устанавливалось от 3 до 4 имплантатов. Учитывая, что в своем большинстве развитие осложнений после внутрикостной дентальной имплантации обусловлено в значительной мере теми или иными пародонтальными микроорганизмами на всех этапах лечения, мы пытались существенно снизить вероятность их контаминации в периимплантационной зоне. С этой целью за 5 суток до операции всем пациентам назначали антибиотик амоксицилин по общепринятой схеме. Перед операцией в течении 1 минуты ротовую полость ополаскивали 1% раствором гексетидина. Перед введением имплантата в костное ложе рана также промывалась названным раствором. После установки имплантата на рану наносили гель «Парагель», не допуская избыточного затекания препарата под надкостницу. Полоскание 1% раствором гексетидина и аппликации «Парагеля» продолжали осуществлять в последующую неделю после завершения операции.

В послеоперационном периоде оценку клинической картины проводили по следующим признакам, отражающим те либо иные осложнения и их активность и выраженность, учитывали их продолжительность:

1. Боль в области оперативного вмешательства.

2. Наличие повышенной температуры тела.

3. Наличие отека слизистой оболочки полости рта, в зоне операции локально или диффузного – распространяющегося на прилегающие области.

4. Наличие локальной гиперемии слизистой оболочки полости рта в области оперативного вмешательства или диффузной, распространенной на близлежащие участки от раны.

5. Наличие отделяемого из раны.

6. Увеличение региональных лимфатических узлов.

Особенности течения послеоперационного периода изучались у всех пациентов двух групп на 1-е, 2-е, 3-е и 7 сутки.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью персонального компьютера IBM PC. Использовались пакеты программ для статистического анализа “Microsoft Excel for Windows 7.0”.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Особенности течения послеоперационного периода оценивали у всех пациентов двух групп наблюдения. У 13 (59,1 %) больных I-й группы в первые сутки после оперативных вмешательств не выявлялись признаки воспалительного процесса вокруг имплантата, у 9 (40,9%) регистрировались умеренно выраженные явления периимплантита. Пациенты с послеоперационными осложнениями чувствовали себя удовлетворительно, жаловались только на боли в области раны. Практически у всех пациентов наблюдали гиперемии ткани слизистой оболочки в области швов и отечность по переходной складке. Увеличение регионарных лимфатических узлов у исследуемых I группы отмечено не было. В последующие сутки после хирургических манипуляций общее состояние у больных первой группы оставалось удовлетворительным. Небольшой отек в области операционных ран и незначительная гиперемия слизистой оболочки диагностированы у 11 (50%) пациентов, на момент снятия швов у 2 (9,1%) больных.

Анализ субъективных ощущений и объективных данных после проведения оперативных вмешательств (на 1-3 сутки) показал, что у всех больных II- группы внутрикостная дентальная имплантация протекала с осложнениями, характеризующимися наличием признаков хронического у 19 (55,9%) пациентов или острого – у 16 (47,1%) пациентов воспаления в операционной зоне.

При наличии хронически текущего перимплантита пациенты в первые сутки после операции предъявляли жалобы на боли в участках раны, у них выявлен умеренно выраженный отек слизистой полости рта по переходной складке на 2-3 сутки. Общее состояние при этом у всех больных с хроническими перимплантатами было удовлетворительным.

У подавляющего большинства больных с острыми перимплантатами на 2 сутки после проведенной операции отмечался отек мягких тканей лица в 84,2% случаев в области проведенного вмешательства. При этом кожные покровы над отеком в цвете не изменялись, в складку собирались свободно. Регистрировались увеличения регионарных лимфатических узлов у всех пациентов с коллатеральной отечностью мягких тканей челюстно-лицевой области. Практически у всех пациентов был отек и гиперемия слизистой оболочки в области операционной раны и диффузно по переходной складке. Пальпация участков поражения, как правило, сопровождалась умеренной болезненностью швов и на слизистой оболочке выявлялся фибриновый налет белого цвета, который сохранялся в течении 3-х суток.

Описанные отличия в клиническом течении раннего послеоперационного периода, по всей

вероятности, были обусловлены различным состоянием адаптационно-приспособительных процессов у больных анализируемых групп. Исходя из этого, у больных I-II групп наблюдения был проведен сравнительный анализ исходного состояния параметров перекисного окисления липидов, антиоксидантного статуса и функционирования цитокиновой системы с клиническим течением послеоперационного периода. Характерно, что у пациентов I группы (практически здоровых) констатировалось отсутствие значимых отличий уровня свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного потенциала от параметров здоровых (табл.1). Несмотря на это, у пациентов I группы, у которых выявились послеоперационные воспалительные осложнения, мы регистрировали статистически достоверное повышение в сыворотке крови, и особенно в смешанной слюне, провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1β, ИЛ-6) на фоне нормального или несколько повышенного уровня содержания интерлейкина ИЛ-4 (табл.2), одного из основных противовоспалительных цитокинов. Этим самым, по нашему мнению, обуславливается то, что возникший в послеоперационном периоде перимплантит у представителей I группы проявляется неактивным воспалением в области имплантата.

Таблица 1

**Показатели иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии и здоровых лиц после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)**

Показатели цитокинового статуса	Группы исследуемых			
	относительно здоровые лица (n = 22)		больные генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии	
	не имеющие осложнений после дентальной имплантации	с хроническими (неактивными) перимплантатами	с острым (активным) перимплантатом	с хроническим (неактивным) перимплантатом
ФНО-а, пг/мл	40,8 ±2,2	64,4±2,1	121,4±6,1	91,6±3,2
ИЛ-1β, пг/мл	24,3 ±0,8	50,2±2,4	142,5±5,7	99,3±2,9
ИЛ-4, пг/мл	27,9 ±1,7	30,1±1,4	18,3±3,8	23,1±0,8
ИЛ-6, пг/мл	44,2 ±20,	72,6±2,1	129±4,2	99,7±2,7

Комплексная оценка показателей липопероксидации у больных II группы позволила выявить более значительный дисбаланс свободнорадикального окисления и ферментативной защиты, с обратными корреляционными связями, у лиц с острым (активным) проявлением воспалительных осложнений в зоне имплантации, чем

при хроническом (не активном) (табл.1). У первых повышались в сыворотке крови параметры диеновых конъюгатов (ДК) в 1,4 раза, триеновых конъюгатов (ТК) в 1,6 раза, малонового диальдегида (МДА) в 2 раза в сравнении с группой вторых.

**Показатели перекисного окисления липидов у больных с генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии у здоровых лиц после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)**

Показатели липопероксидации	Группы исследуемых			
	относительно здоровые лица (n = 22)		больные генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии	
	не имеющие осложнений после дентальной имплантации	с хроническими (неактивными) периимплантатами	с острыми (активными) периимплантатами	с хроническими (неактивными) периимплантатами
Диеновые конъюгаты, усл.ед.	5,98 ±0,2	6,04±0,19	9,81±0,34 **	7,12±0,2 *
Триеновые конъюгаты, усл.ед.	0,75 ±0,03	0,72±0,04	1,68±0,06 **	1,03±0,16 *
Малоновый диальдегид, нмоль/мк	2,41 ±0,2	2,6±0,26	7,12±0,42 **	3,48±0,3 *
Активность супероксиддисмутазы, усл.ед	326,2 ±11,9	311,9±13,7	146,3±6,01 **	217±6,29 *
Активность каталазы, МЕх10 <sup>4</sup> /мг	7,72 ±0,42	7,33±0,51	2,9±0,16 **	5,22±0,23 *

Примечания: \* - различия достоверны (p<0,05) при сравнении с группой больных, не имеющих осложнений после внутрикостной дентальной имплантации, \*\* – различия достоверны (p<0,05) при сравнении с группой больных с неактивными периимплантитом

Сопоставление показателей антиоксидантного статуса у больных II группы с хроническим и острым переимплантитом выявило также существенно более выраженные сдвиги в группе пациентов с активной формой воспалительного осложнения, возникшего в раннем периоде после дентальной имплантации. Так, у больных, у которых выявилось осложнение по типу острого воспалительного процесса в зоне проведенной операции, средние параметры активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) оказались меньше соответственно в 1,5 и 1,8 раза по отношению к этим показателям у лиц с хроническим переимплантитом.

Анализ уровня продукции ряда основных цитокинов у больных II группы позволил установить, что универсальным механизмом, характеризующим возникшие воспалительные осложнения при дентальной имплантации при генерализованном пародонтите, является статистически достоверный подъем в крови провоспалительных цитокинов.

При активных формах переимплантитов показатели ФНО-а увеличивались в 3 раза, ИЛ-1β – в 5,9 раза и ИЛ-6-в 2,9 раза. При неактивных - их повышение было несколько меньшим (соответственно в 2,2; 4,1 и 2,3 раза (табл.2). При этом, внимание заслуживает факт, что у больных II группы не было случаев повышения уровней противовоспалительного ИЛ-4. Степень его снижения была достоверно выше у лиц с активными

воспалительными осложнениями, возникшими в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации, чем у пациентов с неактивно текущим переимплантитом (Табл.2). Таким образом, активные формы воспалительных осложнений при дентальной имплантации развиваются на фоне выраженных сдвигов в цитокиновом статусе и характеризуются значительным увеличением продукции провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных. Формирование неактивных вариантов воспалительных осложнений обусловлено более значимым увеличением провоспалительных и существенно меньшим снижением противовоспалительных цитокинов.

В связи с полученными данными следует констатировать несколько фактов: во-первых, в раннем периоде после дентальной имплантации воспалительные осложнения в области зоны оперативных вмешательств могут клинически проявиться по типу как острого (активного), так и хронического (неактивного) процессов; во-вторых, установлено, что ведущими нарушениями, способствующими появлению неактивных воспалительных осложнений после дентальной имплантации в группе относительно здоровых лиц, являются сдвиги в цитокиновом статусе пациентов со значительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1β и ИЛ-6) и существенно меньшим противовоспалительным (ИЛ-4); в-третьих, выявлено,

что в развитии активных форм воспалительных процессов после установки имплантатов у больных генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии ведущую роль играет деление процессов свободного окисления липидов, ослабление антиоксидантной защиты и выраженная разбалансировка функционирования цитокиновой системы; в-четвертых, сопоставление сдвигов в процессе липопероксидации и системе цитокинов у больных с острым и хроническим проявлением воспалительных осложнений, возникших в ранние сроки после дентальной имплантации, свидетельствует о том, что выраженность и глубина биохимических и иммунологических сдвигов при неактивном переимплантите статистически достоверно меньшая, чем при активно текущих.

## ВЫВОДЫ

1. У относительно здоровых лиц в патогенезе возникновения в раннем периоде после дентальной имплантации хронического, неактивного переимплантита ведущую роль в большей степени увеличения активности провоспалительных (ФНО-а, ИЛ-1β и ИЛ-6) в меньшей – противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов.

2. Формирование острых (активных) и хронических (неактивных) форм переимплантитов раннего послеоперационного периода связано с усилением процессов свободнорадикального окисления липидов, ослаблением антиоксидантной защиты и разбалансировкой функционирования цитокиновой системы, выраженность которых четко коррелирует с клиническими проявлениями заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безруков В.М. Результаты и перспективы исследования проблем дентальной имплантологии в России / В.М.Безруков, А.И.Матвеева, А.А.Кулаков // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 30-34.

2. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопато-генеза быстро прогрессирующего пародонтита / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 3-8.

3. Вигдерович В.А. Прогнозирование результатов хирургического этапа дентальной имплантации: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / В.А. Вигдерович. – М., 1991. – 18с.

4. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т. 69, №1. – С. 80-83.

5. Матвеева А.И. Комплексный метод диагностики, прогнозирования в дентальной имплантологии: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / А.И. Матвеева. – М., 1993. – 37с.

6. Перова М.Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика / М.Д. Перова // Новое в стоматологии. – 2002. – №5. – С. 75-84.



УДК 616.314.11/.14-053.2:616.441-006.5-036.21

*І.В. Ковач,  
Л.М. Воляк*

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З НЕКАРІОЗНИМ УРАЖЕННЯМ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ НА ТЛІ ЕНДЕМІЧНОГО ЗОБУ

*Івано-Франківський Національний медичний університет  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра дитячої стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)*

**Ключові слова:** некаріозне ураження, зуби, діти, ендемічний зуб, кісткова тканина  
**Key words:** non-carious lesions, teeth, children, endemic goiter, bone tissue

**Резюме.** У дітей с некаріозним поражением эмали зубов, больных эндемическим зобом, установлены изменения структурно-функционального состояния костной ткани в сравнении со здоровыми детьми соответствующего возраста и пола. Наиболее выраженные нарушения состояния костной ткани и больше детей с остеопенией и некариозным поражением эмали зубов установлены при тяжелой форме эндемического зоба, что определяет необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию костного

*метаболизма, которое, в свою очередь, приведет не только к улучшению структурно-функционального состояния костной ткани у детей, но и к повышению резистентности твердых тканей зубов.*

**Summary.** *In children with non-carious lesions of teeth enamel, endemic goiter patients, changes in the structural and functional state of bone tissue compared with healthy children of the same age and sex were established. The most pronounced disorders of bone and more children with osteopenia and non-carious lesions of teeth enamel were established in severe endemic goiter; this determines the necessity of treatment-preventive measures, directed at optimization of bone metabolism, which, in its turn, will result not only in improvement of structural-functional state of bone tissue in children but on the increase of resistance of dental hard tissues as well.*

Частота стоматологічної патології, зокрема уражень твердих тканин зубів, істотно збільшилася на сьогодні, і особливо це стосується групи захворювань, які виникають після прорізування зубів [5-7, 11, 12]. Однією з важливих проблем стоматології дитячого віку є профілактика й лікування некаріозних уражень твердих тканин зуба, що пояснюється досить високою поширеністю цієї патології серед дитячого населення [1, 2]. Так, виникнення гіпоплазії емалі пов'язують з порушенням обмінних процесів в організмі дитини в період внутрішньощелепного формування зубів, яке негативно відбивається на функціонуванні амелобластів [3, 4]. Вважають, що розвиток системної гіпоплазії емалі тісно пов'язаний з порушенням гомеостазу кальцію в організмі на тлі зміни функцій залоз внутрішньої секреції, яка призводить до порушень метаболічних процесів [8, 9, 10].

При цьому ультразвукова денситометрія дозволяє неінвазивно кількісно визначати мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у дітей з некаріозними ураженнями твердих тканин зуба.

Метою нашого дослідження стало вивчення показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей з некаріозним ураженням твердих тканин зубів на тлі ендемічного зобу в динаміці.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини і рівня мінералізації в ній використовували метод ультразвукової денситометрії у дітей 7-12 років з різним ступенем тяжкості ендемічного зобу. Вимірювання МЩКТ проводили в кістках, що складаються переважно з трабекулярної речовини, тому що швидкість мінерального метаболізму в ній набагато вища і становить 20-25% на рік порівняно з 1-3% в кортикальній речовині. Внаслідок цього зміни

набагато раніше спостерігаються саме в трабекулярній речовині. Тому досліджували п'яткову кістку, яка більшою мірою складається з трабекулярної речовини, за допомогою апарата SONOST-200 (рис.1).

Метод кількісної ультразвукової денситометрії характеризує кісткову тканину з точки зору швидкості проходження ультразвуку (SOS) і його широкохвильового поглинання (BUA). Для п'яткової кістки були утилізовані три різні способи, що призвели до п'яткової швидкості (п'яткова кістка плюс м'яка тканина), кісткової швидкості (тільки п'яткова кістка) і часу пролітної швидкості (TOF) з фіксованим поділом перетворювача. Метод вимірювання швидкості TOF передбачає постійну товщину кістки, отже, вимірювана швидкість залежить від істинної ширини кістки. Метод TOF вимірює транзитний час проходження ультразвуку через воду зі зразком і без нього, використовуючи фіксований поділ перетворювача.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Структурно-функціональний вік кісткової системи (СФВКС) є найбільш чітким показником ступеня загального розвитку дитини, оскільки корелює з параметрами її зрілості (зростання і темпи зростання, статевий розвиток). Результати досліджень представлені в таблицях 1-2.

У загальній групі дітей з ендемічним зобом відставання СФВКС зазначено у 37%, відповідність календарному віку встановлено в 63% випадків. Фізичний розвиток об'єктивно відображає загальний стан здоров'я дитини. При аналізі антропометричних показників при різних ступенях тяжкості ендемічного зобу встановлено, що у дітей з третім ступенем досліджувани показники нижчі, ніж у дітей з першим, що зумовлено більш виразними дисрегуляторними взаємозв'язками в органах ендокринної системи (табл. 1).



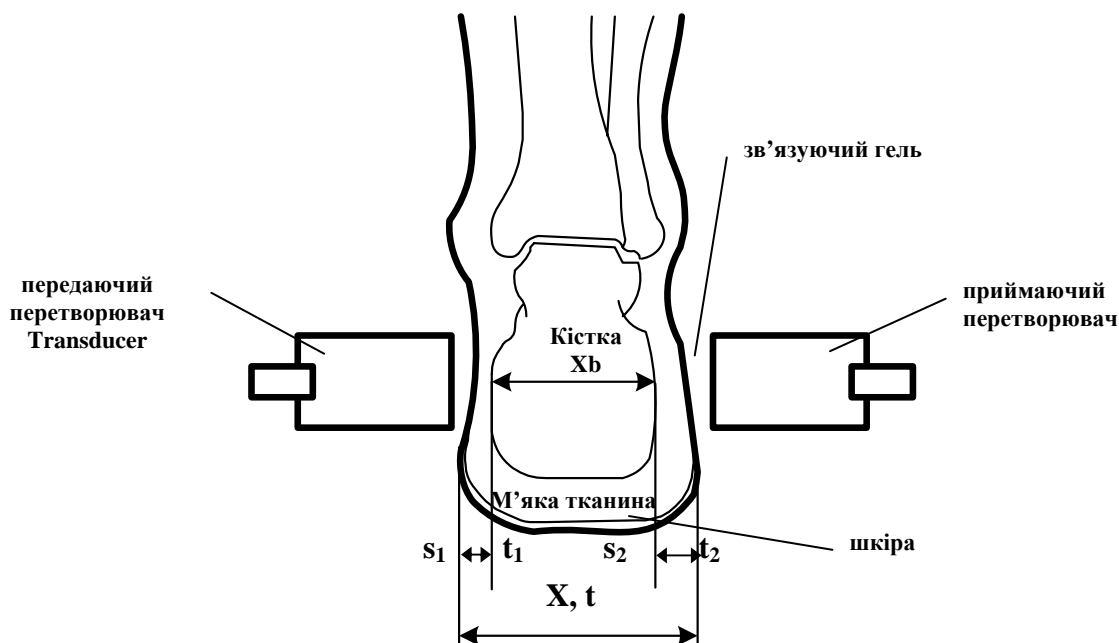


Рис. 1. Схема вимірювання швидкості проходження ультразвуку для п'яткової кістки

Де  $x$  - товщина п'яти, включаючи товщину м'якої тканини та  $x_b$  - товщина п'яткової кістки без покриваючої її зверху м'якої тканини,  $t_x$  і  $t_b$  є відповідним транзитним часом проходження ультразвуку через  $x$  та  $x_b$ , товщина м'яких тканин -  $s_1$ ,  $s_2$  і транзитний час проходження ультразвуку через них  $t_1$ ,  $t_2$ , відповідно. Якщо  $V_w$  є швидкістю ультразвуку у воді, а  $\Delta t$  є різницею в транзитному часі з і без зразка в TOF, тоді:

швидкість проходження ультразвуку через п'яту =  $x/t_x$ ;

швидкість проходження ультразвуку через кістку =  $x_b / t_b x - (s_1 + s_2) / t_x - (t_1 + t_2)$ ;

швидкість TOF =  $V_w x / x - (\Delta t V_w)$ .

Таким чином, у дітей, хворих на ендемічний зоб, встановлена невідповідність індивідуального структурно-функціонального віку кісткової системи календарному.

Тому з віком у міру збільшення величин антропометричних показників у цих дітей відзначалося поступове накопичення кісткової маси тіла, що відзначалося приростом основних показників СФСКТ (структурно-функціональний стан кісткової тканини), які, проте, залишалися на більш низькому рівні порівняно з середніми показниками у здорових дітей. Показники СФСКТ у дітей, хворих на ЕЗ, представлені в таблиці 2.

Таблиця 1

### Антропометричні показники дітей з ендемічним зобом залежно від ступеня тяжкості захворювання

Ступінь тяжкості ЕЗ	Зріст, см	Маса тіла (кг)	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	СФВКС, роки
легкий	147,7 ± 8,15	40,2 ± 2,13	18,3 ± 0,75	11,9 ± 0,57
середній	142,4 ± 8,26	34,6 ± 2,16	17,0 ± 0,83	10,5 ± 0,52
Важкий	135,6 ± 7,48	29,8 ± 1,86*	16,2 ± 0,72*	10,2 ± 0,52*

Примітка: \* - достовірність відмінностей  $p < 0,05$  порівняно з легким ступенем тяжкості

У результаті аналізу показників СФСКТ в основній групі дітей, хворих на ЕЗ, зниження індексу щільності (Щ) виявлено в 57,6% дітей, а у 42,4% дітей - показники були в межах вікової норми. При цьому цифрові дані ШРУ становили у дівчаток -  $1514,5 \pm 13,6$  м/с, а у хлопчиків -

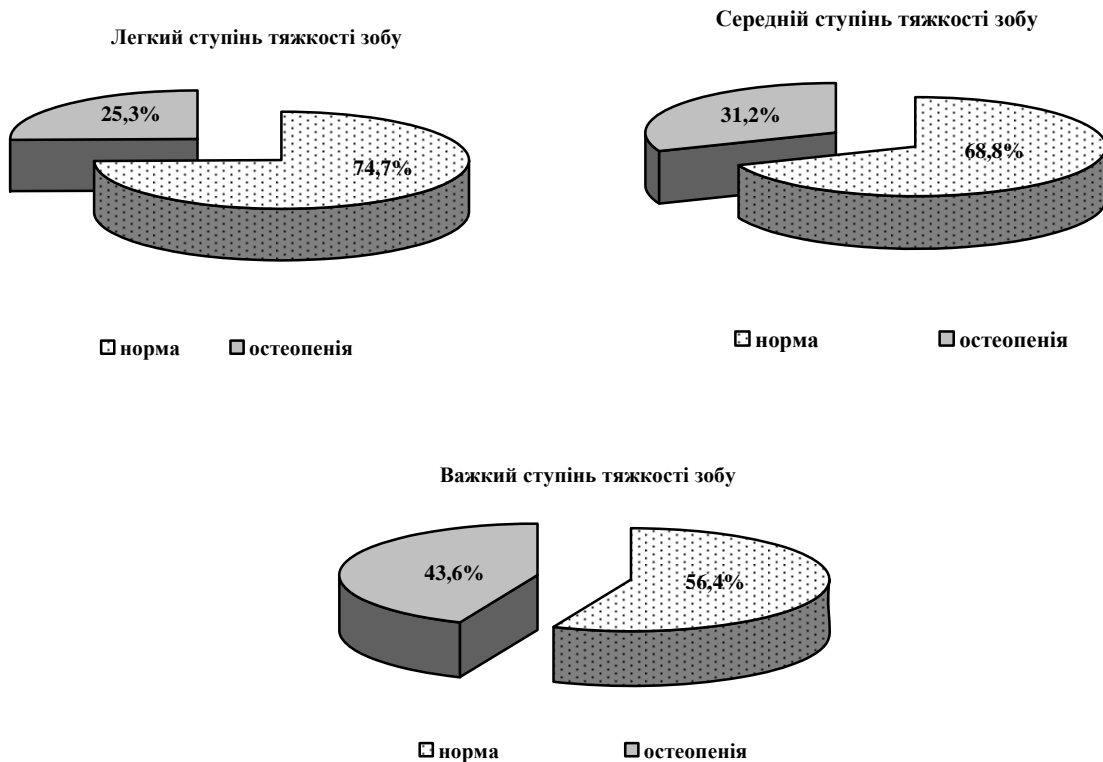
$1512,8 \pm 13,2$  м/с, ШОУ  $77,8 \pm 4,8$  Дб/МГц та Щ  $61,8 \pm 3,4$  % в середньому у хлопчиків та дівчаток. Разом з тим, кількість дітей, що мають знижений Щ більше, ніж на 23% від норми, значно зростає при обтяженні ендемічного зобу.

**Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей ЕЗ залежно від статі та віку (M±m)**

Вік, роки	Стать	ШРУ, м/с	ШОУ, Дб/МГц	Щ, %
7	д	1493,5 ±13,9	66,5 ± 5,3	52,3 ± 9,7
	х	1508,3 ±13,2	72,5 ± 5,5	54,3 ± 8,5
8	д	1482,2 ± 15,0	64,8 ± 6,3	45,6 ± 8,2
	м	1497,2 ±14,9	70,9 ± 9,3	54,2 ± 11,1
9	д	1484,3 ±13,1	73,5 ± 8,2	48,2 ± 8,1
	м	1489,3 ± 10,9	76,5 ± 5,2	52,3 ± 7,1
10	д	1518,5 ± 15,5	75,9 ± 5,7	58,2 ± 11,2
	м	1516,9 ± 14,9	77,2 ± 6,3	58,9 ± 10,9
11	д	1531,2 ± 16,8	84,5 ± 8,3	68,2 ± 3,3
	м	1523,4 ± 13,5	80,5 ± 6,1	65,3 ± 9,7
12	д	1538,2 ± 12,1	84,3 ± 5,9	74,2 ± 13,5
	м	1523,5 ± 12,9	78,2 ± 6,2	62,2 ± 7,8

У той же час при оцінці СФСКТ при різних ступенях тяжкості ендемічного зобу встановлено, що чим важче ступінь тяжкості основного захворювання, тим у більшій кількості дітей виявлено остеопенію. Так, при важкому ступені

ендемічного зобу остеопенія виявлена у 56,4% дітей, а 43,6% показників відповідали віковій нормі. При легкому ступені тяжкості ЕЗ остеопенія виявлена у 25,3% дітей, а у 74,7% – у межах вікової норми (рис.2)



**Рис. 2. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей з різним ступенем тяжкості ендемічного зобу**

Аналіз даних, що характеризують стан кісткової тканини у дітей з різним ступенем тяжкості ендемічного зобу, дозволяє оцінити їх фізичний розвиток згідно з процесами остеогенезу. Так, у дітей з нормальними показниками стану кісткової тканини встановлені показники зростання маси тіла і СФВКС вірогідно вище, ніж у дітей з остеопенією ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у дітей, хворих на ендемічний зоб, виявлені зміни СФСКТ порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку та статі. Разом з тим, найбільш виражені порушення стану кісткової тканини і більше дітей з остеопенією виявлені при важкій формі ендемічного зобу, яка більш часто діагностується у високогірному районі Прикарпаття. При цьому встановлені порушення свідчать про системне ураження кісткової тканини й дозволяють припустити, що

порушення формувалися ще в перинатальному періоді. Причому з наростанням тяжкості ендокринної патології погіршується стан кісткової тканини, у цих дітей більш низькі показники зростання, маси тіла та СФВКС і вони становлять групу ризику з розвитку остеопенії. Тому діти, які страждають на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, особливо які вже мають зоб, вимагають регулярного денситометричного контролю.

#### ПІДСУМОК

Отже, можна зробити висновок про необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на оптимізацію кісткового метаболізму, що, в свою чергу, приведе не тільки до поліпшення структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей, але й до підвищення резистентності твердих тканин зубів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анисимова И.В. Прижизненная растворимость эмали зубов, влияние на нее различных факторов и принципы регуляции: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / И.В. Анисимова. - Омск, 1982. - 21с.
2. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. - М.: Медицина, 1991. - 303 с.
3. Киброцашвили И.А. Комплексное обследование и лечение гипоплазии эмали и сходных с ней пораженных зубов у детей и подростков / И.А. Киброцашвили // Пародонтология. - 2004. - № 3. - С. 93-93.
4. Кисельникова Л.П. Гипоплазия эмали у детей / Л.П. Кисельникова, Н.В. Ожгихина. - СПб., 2001. - 32с.
5. Максимовский Ю.М. Поражение твердых тканей зубов при гипер- и гипофункции щитовидной железы, их профилактика и лечение: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / Ю.М. Максимовский. - М., 1982. - 39 с.
6. Руденкова Н.П. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при стирании твердых тканей зубов / Н.П. Руденкова, Н.И. Дмитриева, С.С. Синявская // Соврем. стоматология. - 2001. - № 1. - С. 46-47.
7. Улитовский С.Б. Профилактика некариозных пораженных зубов / С.Б. Улитовский // Новое в стоматологии. - 2001. - №10. - С. 32-34.
8. Johansson A.K. On dental erosion and associated factors / A.K. Johansson // Swed. Dent. J. - 2002. - Vol. 156, Suppl. - P. 1-77.
9. Human ameloblastin genes: genomic organization and mutation analysis in amelogenesis imperfecta patients / K.C.Mardh, B.Backman, D.Simmons [et al.] // Eur. J. Oral Sci. - 2001. - Vol. 109. - P. 8-13.
10. Morabito A. Hipoplasia dellos maltoe patologie sistemiche / A. Morabito, P. Defabians // Minerva Stomatol. - 2004. - Vol. 37, N 12. - P. 1037-1039.
11. Petersen P.E. Oral health status and oral health behaviour of urban and rural schoolchildren in Southern Thailand / P.E.Petersen, N.Hoerup, J.Prommajan // Int. Dent. J. - 2001. - Vol. 51, N 2. - P. 95-102.
12. Petersson L.G. Effect of quarterly treatments with a chlorhexidine and a fluoride varnish on approximal caries in caries-susceptible teenagers: a 3-year clinical study / L.G.Petersson, K.Magnusson, H.Andersson // Caries Res. - 2000. - Vol. 34. - P. 140-143.



УДК 616.711-007.271:616.833.5-073.765.5

**Н.Е. Полищук<sup>1</sup>,  
Ю.Е. Педаченко<sup>1,2</sup>,  
Е.П. Красиленко<sup>2</sup>**

**СПОРНЫЕ МОМЕНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ  
СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА  
ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ**

*Национальная медицинская академия последипломного образования<sup>1</sup>  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины  
ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»<sup>2</sup>*

**Ключевые слова:** стеноз позвоночного канала, нейрогенная перемежающаяся хромота, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

**Key words:** lumbar spinal canal stenosis, claudicatio spinalis, CT, MRI,

**Резюме.** Стеноз хребтового каналу є досить поширеною патологією, якій присвячена велика кількість досліджень та наукових публікацій. Однак одночасно, завдяки та незважаючи на це, у світовій літературі присутня низка невідповідностей у визначеннях захворювання та підходах до його діагностики. Нами був проаналізований власний досвід, а також відповідна література. Ми виділили дискусійні питання, проаналізували їх та зробили відповідні висновки. Висновки: для діагностики стенозу хребтового каналу на поперековому рівні використовується ряд сучасних методів, жодний з яких не має 100% чутливості. Отже, їх необхідно застосовувати у комплексі та пам'ятати, що відсутність відповідних даних на МРТ та/або КТ не дає права однозначно виключити цю патологію.

**Summary.** Lumbar spinal canal stenosis is a widespread pathology, covered in a great number of articles and researches dedicated to this problem. However, simultaneously in spite of and due to it, in the world literature there is a number of disparities as for determinations of disease and approaches to its diagnostics. We have analysed our own experience, and corresponding literature. We have selected debatable questions, analysed them and drawn proper conclusions. Conclusions: for diagnostics of lumbar spinal canal stenosis a number of modern diagnostic methods is used. None of them has a 100% sensitiveness. So, they must be applied in a complex and one should take into account, that proper null data on MRI and/or CT do not give a possibility simply to eliminate this pathology.

Существует несколько определений стеноза позвоночного канала. Согласно рентгенологическому подходу стеноз представляет собой сужение объёма позвоночного канала, согласно клиническому – представляет собой нозологическую единицу, для которой характерно наличие характерного комплекса симптомов в сочетании с соответствующими рентгенологическими находками [2, 10]. Заболевание также рассматривается как 4-я стадия остеохондроза, своего рода защитный механизм, когда за счёт возникновения костных разрастаний происходит стабилизация позвоночно-двигательного сегмента. Конечно, роль дегенеративно-дистрофических изменений, которые приводят к возникновению стеноза позвоночного канала, отрицать не представляется возможным [4]. Однако также стенозом позвоночного канала называют врождённое его сужение.

Распространённость данной патологии огромна – около 8% населения планеты подвержены ей. При этом до сих пор отсутствуют

чёткое понимание данного заболевания. Об этом свидетельствует хотя бы наличие нескольких групп специалистов, которые, занимаясь лечением одной и той же проблемы, имеют противоположные подходы к её лечению – нейрохирурги, ортопеды-травматологи, мануальные терапевты, физиотерапевты и др.

Сложившаяся ситуация связана с особенностями патологии и зачастую с имеющимися несоответствиями между клиническими проявлениями и рентгенологической картиной, что может вводить практического врача в заблуждение. Наш материал, на основании которого мы считаем возможным делать соответствующие выводы, базируется на 560 прооперированных с 1998 по 2011 год больных.

Особый интерес представляют наблюдения, при которых отмечается несовпадение клинических и рентгенографических показателей. Условно возможные варианты можно представить следующим образом (табл. 1).

**Возможные варианты сочетаний клинической симптоматики  
и данных методов лучевой диагностики**

Клинико-нейровизуализационные сопоставления	Клиническая симптоматика	
	есть	нет
Сужение позвоночного канала по данным методов лучевой диагностики	есть	+ +/-
	нет	+/- -

Как видно из таблицы 1, в ряде случаев имеется несоответствие – наличие характерной клинической симптоматики при отсутствии данных рентгенологического сужения позвоночного канала, а также наличие выраженного сужения при отсутствии каких-либо клинических симптомов. Следует отметить, что по данным литературы [8], около 20% людей пожилого и старческого возраста имеют асимптоматическое сужение позвоночного канала согласно данным нейровизуализирующих методов исследования. Мы считаем, что эти лица не являются больными «стенозом позвоночного канала», не требуют нейрохирургических вмешательств, но представляют собой группу риска, требующую периодического наблюдения.

Если при сочетании рентгенологического сужения и клинической симптоматики диагноз не вызывает каких-либо трудностей, то при других вариантах возникает целый ряд вопросов, которые приводят к терминологической путанице, ошибкам диагностики и, соответственно, лечения.

Любые существующие в арсенале практического врача методы нейровизуализации не обладают 100% чувствительностью и способностью выявить все возможные патологические процессы, которые приводят к сужению позвоночного канала.

Так, метод компьютерной томографии, даже в режиме 3D-реконструкции, не всегда позволяет определить изменения мягкотканых структур, которые приводят к уменьшению объема позвоночного канала и соответственно к развитию клинических проявлений стеноза позвоночного канала. Так, согласно нашему материалу сопутствующий лигаментоз был отмечен в 45 случаях, что соответствует 8% [5].

Метод магнитно-резонансной томографии имеет ряд несомненных преимуществ в диагностике патологии позвоночника. Возможность четко визуализировать мягкотканые компоненты, которые представлены тканью межпозвонковых дисков, связочного аппарата в боль-

шинстве случаев позволяет врачу установить правильный диагноз.

В то же время МРТ является статическим методом исследования. На имеющихся на территории Украины аппаратах врач-рентгенолог оценивает картину, которая имеется у того или иного пациента в положении лёжа. В положении стоя и сидя она может меняться. В частности, при так называемых баллотирующих грыжах диска при вертикализации возникает выпячивание материала межпозвонкового диска в просвет позвоночного канала, что уменьшает его объём и соответственно может приводить к возникновению как острой радикулопатии, так и (при срединном расположении) хронической компрессии. Смещение одних элементов позвоночного столба относительно других также является довольно частой патологией, с которой сталкивается врач нейрохирург в своей практике.

Нестабильность позвоночника является одной из распространённых патологий позвоночника. В то же время в своей статье «Динамический поясничный спинальный стеноз» проф. А.И. Продан и В.А. Радченко приводят термин «динамический стеноз», т. е. сужение позвоночного канала, которое приводит к соответствующей клинической симптоматике в положении стоя [3]. В других работах используется термин «нестабильность». Независимо от используемого термина, патологический механизм возникновения соответствующей клинической симптоматики схож с таковым при стенозе позвоночного канала, т.е. возникает за счёт хронической компрессии нервных образований. При этом на МРТ, КТ и спондилограммах размеры позвоночного канала еще находятся в пределах нормы, что не дает основания поставить диагноз стеноз позвоночного канала [11].

Ряд авторов указывают на несомненные преимущества метода МРТ в диагностике стеноза канала на начальных стадиях остеохондроза позвоночника. При этом обращают внимание на то, что в сагиттальных проекциях на МРТ пояснично-крестцового отдела величина поз-

воночного канала на уровне середины тел позвонков и межпозвонковых дисков неодинакова [9]. Как известно, дегенеративно-дистрофические изменения при остеохондрозе начинаются в пульпозном ядре межпозвонкового диска. Формирующиеся протрузии диска, пролабирующие в просвет канала, поначалу не приводят к сдавлению содержащихся в нём нервных структур. В то же время они естественно уменьшают его объём и при длительном существовании способны запустить ряд патогенетических механизмов, приводящих к возникновению клинической симптоматики. При этом на КТ и спондилограммах размеры позвоночного канала еще находятся в пределах нормы, что не дает основания поставить диагноз стеноз позвоночного канала [11].

В случаях динамического стеноза, возникающего на фоне нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, стандартные методы нейровизуализации (КТ и МРТ), проводимые в положении больного лежа на спине, неинформативны. Выявить патологию позволяют данные спондилографии с функциональными пробами.

**Пример 1.** Больная Б., 38 лет. Беспокоит боль в пояснице, возникающая в момент подъема из положения сидя и при длительной ходьбе, которая иррадирует в обе ноги по заднебоковым поверхностям. Облегчение боли – при ношении полужесткого корсета. В неврологическом статусе – оживление ахилловых рефлексов. По данным КТ и МРТ патология не выявлена, при функциональной спондилографии отмечена нестабильность на уровне L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>. Оперирована: установлена система транспедикулярной стабилизации на уровне L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>. Осмотр через 1 месяц: боль в пояснице и ногах не беспокоит.

В отдельных случаях динамический стеноз возникает при отсутствии рентгенологических признаков нестабильности и обусловлен баллотирующей грыжей межпозвонкового диска. Для подтверждения диагноза требуется использование специальной диагностической методики функциональной МРТ, которая ещё не представлена на территории Украины. Наш материал включает 12 больных, у которых стеноз позвоночного канала был вызван баллотирующей грыжей медпозвонкового диска.

**Пример 2.** Больной Н., 32 лет, обратился в клинику с жалобами на боль в спине с иррадиацией по передней поверхности левого бедра до колена, возникающую в момент вертикализации и усиливающуюся через 20-30 минут ходьбы.

Болеет 2,5 месяца, после падения на ягодицы с высоты собственного роста. Объективно: активные и пассивные движения в поясничном отделе позвоночника ограничены, щадящая хромота на левую ногу. Изменения в неврологическом статусе – анизорефлексия (S>D) коленных рефлексов, гиперестезия в дерматоме L<sub>4</sub> слева, – выявляются только после нагрузки ходьбой. По данным функциональной спондилографии и КТ, стабильные и фиксированные дислокации позвонков не выявлены; размеры центральной и латеральной зон позвоночного канала в пределах нормы; отмечается незначительное снижение высоты межпозвонкового промежутка L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>. По данным МРТ, изменения интраканальных мягкотканых структур не выявлены; на уровне L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> отмечена циркулярная протрузия межпозвонкового диска до 1,5 мм. Учитывая нейрокомпрессионную симптоматику с уровня L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> слева, возникающую при длительной ходьбе, а также наличие протрузии и снижение вертикального размера соответствующего межпозвонкового промежутка, имелись основания предположить усугубление пролабирования диска L<sub>3</sub>/L<sub>4</sub> парамедианно слева при вертикализации пациента. Произведена микродискэктомия с установкой У-импланта фирмы «Coflex» на уровне L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>. В послеоперационном периоде отмечен полный регресс неврологической симптоматики и люмбагического синдрома, чем подтверждена правильность интерпретации клинических и нейровизуализационных данных.

Ещё одним спорным моментом в диагностике стеноза позвоночного канала является определение нормальной величины объёма позвоночного канала. В большинстве современной литературы приводятся данные из классических работ Н. Verbiest, который определяет сужение размеров позвоночного канала менее 12 мм как относительный стеноз, а менее 10 мм как абсолютный [12, 13]. Такой механистический подход на данном этапе развития нейрохирургии не представляется правильным и отражающим действительность. Во-первых, не учитывается различие размеров позвоночного канала на разных уровнях. Хорошо известно, что на уровне верхнепоясничных сегментов он больше по сравнению с нижнепоясничным отделом. Также стеноз позвоночного канала следует понимать не в мм позвоночного канала, а как несоответствие его содержимого его объёму. О верности данного тезиса свидетельствуют приведенные выше данные о том, что 20% пожилого населения имеют асимптоматическое сужение позвоночного канала. Вторым аспектом, который сви-

детельствует о неверности приводимых в большинстве литературных источников 10-12 мм как границ, обозначающих заболевание,

являются данные о размерах позвоночного канала в современной популяции.

Таблица 2

**Показатели передне-заднего размера позвоночного канала в норме  
(Е. Г. Педаченко, В. А. Рогожин, 2002) [6]**

Уровень	Диапазон (мм)	Мужчины	Женщины
Среднее ± СД, мм			
L <sub>1</sub>	16,0±2,70	22,2±3,1	21,3±2,3
L <sub>2</sub>	16,4±2,70	22,3±2,7	21,2±2,1
L <sub>3</sub>	17,0±2,60	21,7±2,4	21,3±2,1
L <sub>4</sub>	17,0±2,60	21,8±2,4	21,3±1,9
L <sub>5</sub>	16,0±2,70	22,6±2,7	20,4±2,4

Как видно из вышеприведенных данных, несоответствие существует и в определении нижних границ, и средних показателей нормы.

В то же время стенозом позвоночного канала является такое уменьшение его объёма по отношению к содержимому, которое вызывает компрессию последнего и приводит к неврологическим нарушениям [7]. С этой точки зрения, стеноз позвоночного канала возможен даже у людей с «нормальными» размерами последнего (т.е. превышающими 12–13 мм), если объём расположенных в нем образований увеличен вследствие врождённых или приобретённых изменений, например при варикозном расширении

вен эпидурального пространства, гипертрофии жёлтой связки и др. Это также необходимо учитывать при диагностике данного заболевания [1].

Подход 10-12 мм может привести к абсурдной ситуации, когда одному пациенту с переднезадним размером позвоночного канала 12,1 мм диагноз стеноза не устанавливается и соответствующее лечение не проводится, а второму с размером 11,9 мм предлагается оперативное вмешательство.

В контексте данного спорного момента стоит привести пример из нашего опыта.

Таблица 3

**Показатели передне-заднего размера позвоночного канала в норме\*  
(Chatha D.S., 2011) [9]**

Размер (см)	L <sub>1</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>2</sub> -L <sub>3</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>3</sub> -L <sub>4</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>4</sub> -L <sub>5</sub>	L <sub>5</sub>	L <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>
Средний	1,41	1,56	1,32	1,51	1,26	1,38	1,24	1,29	1,24	1,16
Наибольший	1,89	2,32	1,76	2,43	1,75	2,38	1,76	2,09	1,79	1,78
Наименьший	0,93	0,80	0,88	0,58	0,77	0,38	0,72	0,50	0,69	0,55
Стандартное отклонение	0,48	0,76	0,44	0,92	0,49	1,00	0,52	0,80	0,55	0,61

Примечание: \* - на основании анализа 2166 наблюдений

**Пример 4.** Больная К. 47 лет поступила в отделение с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу по боковой поверхности, которая возникает в положении стоя и нарастает при ходьбе. Через 150 м она начинает носить нестерпимый характер. Больная вынуждена присесть или прилечь, после чего боль регрессирует практически полностью. Из анамнеза – за 4 года до поступления была оперирована по поводу секвест-

рированной грыжи L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> справа методом стандартной микродискэктомии. После операции жалобы полностью регрессировали. В послеоперационном периоде в связи с особенностями работы (повар) выполняла тяжёлые физические нагрузки, за 1,5 года до поступления была оперирована по поводу тромбоза вен нижних конечностей. Вышеуказанные жалобы стала отмечать за 1 год до поступления.

На КТ и МРТ обнаружены признаки рубцово-спаечного эпидурита. Данных о нестабильности на оперированном уровне не выявлено. Переднезадние размеры позвоночного канала составили 13,5 мм (согласно описанию). Учитывая наличие клинической симптоматики стеноза позвоночного канала, больной была проведена операция по двусторонней декомпрессии позвоночного канала, невролизу нервных образований. Интраоперационно обнаружен выраженный варикоз эпидуральных вен. Установлен имплантат межостистой фиксации Soflex. После оперативного вмешательства жалобы полностью регрессировали. При контрольном осмотре через 1 год чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет.

В данном случае на фоне относительно нормальных размеров позвоночного канала за счёт явлений рубцово-спаечного эпидурита, а также варикоза эпидуральных вен возникло несоответствие между объёмом позвоночного канала и его содержимым. Данная патологическая ситуация проявилась симптоматикой не острой, а

хронической компрессии. Соответственно, так как стеноз позвоночного канала является проявлением хронической компрессии, то этой больной можно поставить данный диагноз с учётом отсутствия сужения позвоночного канала.

### ВЫВОДЫ

1. Стеноз позвоночного канала является заболеванием, при котором в определенном числе случаев ( $\approx 10\%$ ) прослеживается определенное несоответствие между клиническими и рентгенологическими его характеристиками.

2. Отсутствие отчетливых данных на МРТ и/или КТ о сужении просвета позвоночного канала при наличии четкой клинической симптоматики не дает права однозначно исключить стеноз позвоночного канала.

3. Для правильной диагностики и соответственно выбора лечения данного заболевания необходимо использовать расширенный диагностический комплекс (КТ, МРТ, спондилографию с функциональными пробами) в сочетании с тщательным неврологическим осмотром.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р. Я. Новые аспекты диагностики стеноза позвоночного канала / Р.Я. Абдуллаев, С.А.Пономаренко // Лучевая диагностика. – 2005. – №3. – С. 106–109.
2. Антипко Л.Э. Стеноз позвоночного канала / Л.Э.Антипко.–Воронеж: ИПФ «Воронеж», 2001.– 229с.
3. Динамический поясничный спинальный стеноз (клинико-рентгенологическое и экспериментальное исследование) / А.И. Продан, В.А. Радченко, О.А.Перепечай, А.Л. Исаенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – №3. – С. 21–26.
4. Осна А.И. Остеохондроз позвоночника как многосегментарное заболевание / А.И. Осна, В.П. Кельмаков // Вопросы нейрохирургии. – 1983. – №6. – С.43-47.
5. Педаченко Ю.Є. Клінічні прояви лігаментозу при стенозі поперекового відділу хребтового каналу у хворих різного віку / Ю.Є.Педаченко, О.П.Красиленко // Укр. нейрохірург. журнал. – 2012. – №2. – С.33–36.
6. Педаченко Е.Г. Особенности современной лучевой диагностики стеноза позвоночного канала / Е.Г.Педаченко, В.А.Рогожин // Укр. нейрохірург. журнал. – 2002. – №3. – С. 62–65.
7. Продан А.И. Ортопедические аспекты хирургического лечения стеноза позвоночного канала / А.И. Продан // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – №1. – с. 93–98.
8. Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic patients: A prospective investigation / S.D.Boden, D.O.Davis, T.S. Dina [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. — 1990. — Vol.72. — P.403–408.
9. Chatha D. S. MRI Criteria of Developmental Lumbar Spinal Stenosis Revisited / D.S.Chatha, M.E. Schweitzer // Bulletin NYU Hospital Joint Diseases. – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 303–307.
10. Epstein N.E. Lumbar spine stenosis / N.E. Epstein // Neurological Surgery. – Ed. by R.Winn. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2004. – Ch.294. – P.4521–4539.
11. Fortin J.D. Imaging in Lumbar Spinal Stenosis / J.D. Fortin, M.T. Wheeler // Pain Physician. – 2004. – Vol. 7. – P. 133–139.
12. Verbiest H. Results of surgical treatment of idiopathic developmental stenosis of the lumbar vertebral canal: A review of 27 years experience / H.Verbiest // J. Bone Joint Surg. Br. – 1977. – Vol. 59. – P. 181–188.
13. Verbiest H. Stenosis of the lumbar vertebral canal and sciatica / H.Verbiest // Neurosurg. Review. – 1980. – Vol. 3. – P. 75 – 89.





Д.А. Шкуруній\*,  
В.І. Снісарь\*\*

## ФОНОВІ ЧИННИКИ ТА ФАКТОРИ ВИНИКНЕННЯ СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТЯЖКОСТІ СТАНУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»\*

(зав. курсу анестезіології та інтенсивної терапії – к.мед.н, доц. Д.А. Шкуруній)

м. Полтава

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»\*\*

кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів

(зав. – д. мед. н, проф. О.М. Клізуненко)

м. Дніпропетровськ

**Ключові слова:** новонароджені,  
синдром поліорганної

недостатності, фактори ризику

**Key words:** newborns, multiorgan  
failure syndrome, risk factors

**Резюме.** В статті приведені результати роботи, в якій на основі статистичного аналізу були визначені фактори ризику розвитку синдрому поліорганної недостатності у новонароджених.

**Summary.** The article describes the results of the work, in which on the basis of statistical analysis, risk factors of development of newborn's multiorgan failure syndrome are presented.

В умовах сучасних відділень інтенсивної терапії розвиток синдрому поліорганної недостатності є характерним для пацієнтів у критичних станах. У більшості випадків його розвиток пов'язують з реалізацією бактеріальної транслокації, ендотеліальної і імунологічної дисфункції [2]. На цей час не існує чітких рекомендацій щодо лікування і профілактики такого синдрому. Стосовно контингенту новонароджених цій проблемі присвячена невелика кількість робіт, але можна припустити, що патогенетичні ланки цього синдрому формуються уже на етапі внутрішньоутробного розвитку і впливають на формування основного патологічного процесу та можливостей фізіологічного опору організму новонародженого [1]. Тому метою цього дослідження стало визначення фонових чинників та фактори виникнення синдрому поліорганної недостатності у новонароджених залежно від характеру основного захворювання та тяжкості стану.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Були проаналізовані дані історій пологів (форма №096/о), історій розвитку новонародженого (форма №097/о) та медичних карт стаціонарного хворого (форма №003/о) 182 дітей віком від 0 до 28 діб життя, які перебували на лікуванні у відділеннях (блоках, палатах) інтенсивної терапії пологових стаціонарів та дитячих лікарень Полтавської області.

За даними медичної документації були виділені 2 групи пацієнтів: 1-а – група дітей з наявністю СПОН (133 особи, 73,08±9,29%), 2-а –

діти без цього синдрому (49 осіб; 26,92±9,29%). Рандомізація проводилась за критеріями [4], при цьому до групи зі СПОН були віднесені пацієнти, які мали ознаки розладів 2-х і більше органів та систем життєзабезпечення.

Був досліджений вплив на формування СПОН у новонароджених таких чинників: характер основного захворювання (наслідки асфіксії при народженні, перинатальне інфікування), стать дитини, гестаційний вік, вага при народженні, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хв. життя, оцінка тяжкості стану за шкалою NTISS [5].

Статистична обробка даних проводилась за допомогою методів описової статистики з обчисленням середнього арифметичного (M), помилки репрезентативності (m), медіани (Me), квартильного розмаху (50L, 50U) і подальшим використанням критеріїв  $\chi^2$  Пірсона, U Вількінсона-Манна-Уїтні, коефіцієнту кореляції R Спірмена. Для обчислення було використано програмне забезпечення STATISTICA 6.0. [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

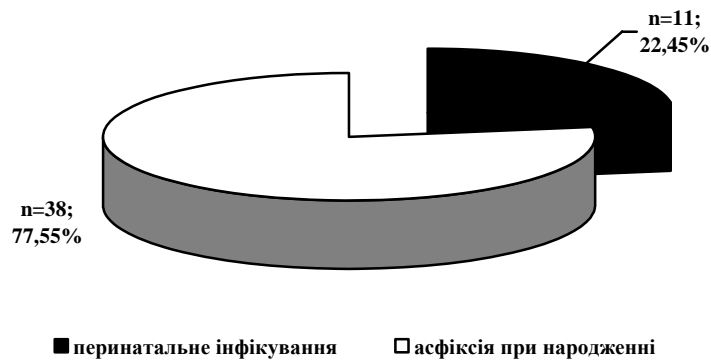
У цілому по групі діти з наслідками асфіксії при народженні становили 112 осіб (61,54±3,61%), з наслідками перинатального інфікування – 70 осіб (38,46±3,61%); особи чоловічої статі – 110 осіб (60,44±3,62%), жіночої – 372 особи (9,59±3,62%). Середні показники гестаційного віку, ваги при народженні, оцінки за шкалою Апгар на 1-й, 5-й хв. життя та тяжкості стану за шкалою NTISS у дітей досліджуваної групи наведені в таблиці 1.

**Показники факторів тяжкості стану досліджуваних новонароджених**

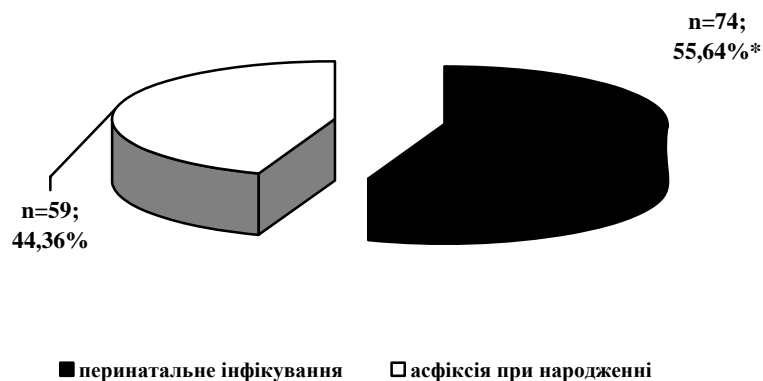
Ознака	n	M±m	Me	50L	50U
Гестаційний вік, тижні	182	36,3±0,3	37,0	33,0	45,0
Вага при народженні, г	182	2707,7±66,2	2700,0	1970,0	3400,0
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. життя, бали	178	5,2±0,1	6,0	4,0	6,0
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв. життя, бали	172	6,20±0,12	6,0	6,0	7,0
Тяжкість стану за шкалою NTISS, бали	182	21,49±0,52	21,00	16,00	27,00

При аналізі частоти виникнення СПОН залежно від провідного патологічного процесу було встановлено, що цей синдром достовірно

частіше розвивається у новонароджених, які мають наслідки перинатального інфікування (рис. 1).



**а. Діти без СПОН**



**б. Діти зі СПОН**

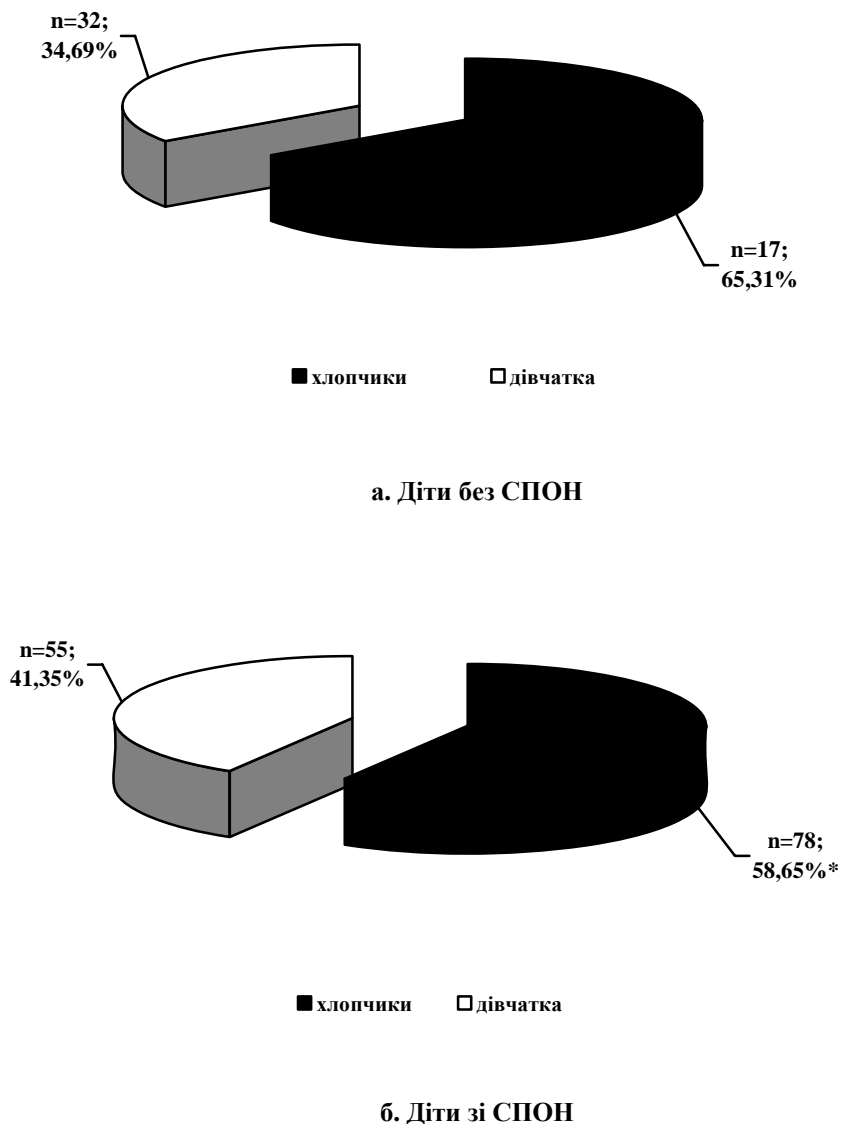
**Рис. 1. Структура захворюваності залежно від наявності СПОН у новонароджених: \* -  $\chi^2=6,37$ ;  $p=0,01$  відносно дітей зі СПОН**

При аналізі статевого представництва суттєвої різниці у дітей зі СПОН та без нього виявлено не було (рис. 2).

Середні показники гестаційного віку, ваги при народженні, оцінки за шкалою Апгар на 1-й,

5-й хв. життя та тяжкості стану за шкалою NTISS залежно від наявності СПОН наведені в табл. 2.

Статистичні розрахунки демонструють, що всі ознаки, вказані в таблиці 2, мають вплив на формування СПОН у новонародженого.



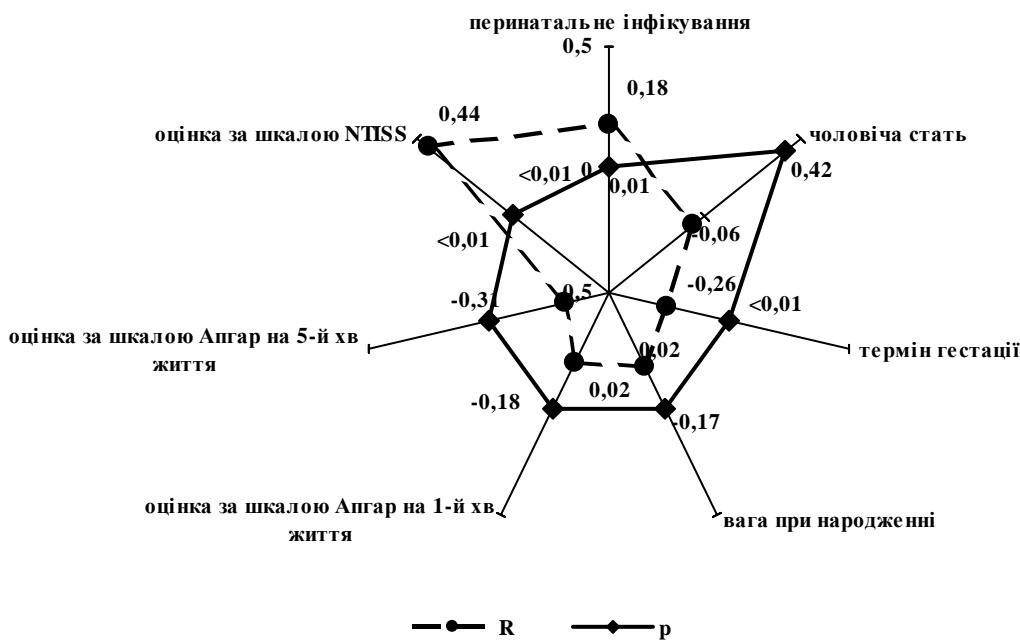
**Рис. 2. Структура статевго представництва залежно від наявності СПОН у новонароджених: \* -  $\chi^2=0,41$ ;  $p=0,52$  відносно дітей зі СПОН**

Кореляційні зв'язки характеру патологічного процесу і факторів стану тяжкості новонароджених із формуванням СПОН наведені на рис. 3.

Дані рис. 3 свідчать, що, за винятком статі пацієнта, всі наведені вище фактори мають зв'язок із формуванням СПОН. При цьому наявність перинатального інфікування і високої оцінки за шкалою NTISS (що свідчить про тяжкість стану

дитини) мають прямий зв'язок із наявністю СПОН.

Формуванню цього синдрому також сприяють низькі показники терміну гестації, ваги при народженні, оцінки за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хв. життя, про що свідчать достовірно значущі показники зворотної кореляції.



**Рис. 3. Значення коефіцієнта кореляції R Спірмена і рівня статистичної значущості характеру патологічного процесу і факторів тяжкості стану новонароджених залежно від факту наявності СПОН**

Проведений статичний аналіз дозволив визначити фактори ризику СПОН у новонароджених, окреслити напрям і рівень зв'язків цих факторів із формуванням СПОН.

*Таблиця 2*

**Показники факторів тяжкості стану новонароджених залежно від факту наявності СПОН**

Ознака	Новонароджені зі СПОН						Новонароджені без СПОН						U	p
	n	M±m	Me	50L	50U	Σr	n	M±m	Me	50L	50U	Σr		
Гестаційний вік, тижні	133	35,68 ±0,35	35,00	32,00	39,00	11083,00	49	38,02 ±0,49	39,00	37,00	41,00	5577,00	2172,00	<0,01
Вага при народженні, г	133	2603,32 ±76,16	2410,00	1940,00	3370,00	11462,00	49	2991,02 ±125,57	3000,00	2350,00	3570,00	5191,00	2551,00	0,02
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. життя, бали	131	5,04 ±0,16	6,00	4,00	6,00	11026,50	47	5,79 ±0,23	6,00	5,00	7,00	4904,50	2380,50	0,02
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв. життя, бали	125	5,93 ±0,14	6,00	6,00	7,00	9682,00	47	6,94 ±0,16	7,00	6,00	8,00	5196,00	18,07	<0,01
Тяжкість стану за шкалою NTISS, бали	133	23,38 ±0,58	24,00	18,00	28,00	14020,00	49	16,35 ±0,79	17,00	13,00	19,00	2633,00	1408,00	<0,01

## ВИСНОВКИ

1. Частота формування СПОН залежить від провідного патологічного процесу і достовірно частіше розвивається у новонароджених, які мають наслідки перинатального інфікування.
2. Факторами ризику розвитку СПОН є малий гестаційний вік, низька вага при народженні,

низька оцінка за шкалою Апгар, висока тяжкість стану за шкалою NTISS.

3. Статистичні дані новонародженого не має достовірно значущих статистичних показників із формуванням СПОН.
4. Перспективи подальших досліджень полягають у розробці методів профілактики і терапії СПОН у новонароджених.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние фетального воспалительного овета на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорожденных с внутриутробным инфицированием / В.А. Сергеева, Ю.С. Александрович, Н.П. Шабалов [и др.] // Курский науч.-практ. вестник "Человек и его здоровье". - 2011. - № 1. - С. 80-88.
2. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяж ести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е.Б. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 3. - С. 29-33.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
4. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №15669 Україна. Науковий твір: «Таблиця критеріїв поліорганної недостатності у новонароджених» / Д.А. Шкурупій (Україна); зареєстровано 15.02.2006.
5. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: a therapy-based severity-of-illness index / J.E. Gray, D.K. Richardson [et al.] // Pediatrics. - 1992.- Vol. 90. – P. 561-567.



УДК 616.12-008.46-036.1:616.25-002:612.018

*Л.И. Слобожан*

## ОСОБЕННОСТИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЛЕВРАЛЬНОМ СИНДРОМЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского"  
кафедра нетрадиционной медицины ФПО  
(зав. – проф. Н.В. Мирошниченко)  
г. Симферополь*

**Ключевые слова:** гипофизарные и тиреоидные гормоны, хроническая сердечная недостаточность, плевральный синдром  
**Key words:** pituitary and thyroid hormones, chronic heart failure, pleural syndrome

**Резюме.** У хворих з плевральним синдромом (гідроторакс, параневмонічний, туберкульозний і параканкротний плеврит) вивчено вміст гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі, а також функціональна інтеграція тироїдної та імунної систем. Встановлено, що у хворих з гідротораксом і параканкротним плевритом формується синдром низького трийодтироніну, що супроводжується формуванням системної дисрегуляції функціональної інтеграції клітинного імунітету і гормонів тироїдної лінії і втратою тимус-залежної активації Т-клітинної ланки імунітету. Виявлено, що використання замісної терапії тироїдними гормонами для опосередкованої (через фактори тимуса) активації клітинного імунітету у хворих з хронічною серцевою недостатністю патофізіологічно обґрунтовано.

**Summary.** The contents of hormones of pituitary-thyroid axis and the functional integration of thyroid and immune systems were studied in patients

*with pleural syndrome (hydrothorax, parapneumonic, tuberculous and paracancerous plurisy). It is established that in patients with hydrothorax and malignant pleural effusions, low triiodothyronine syndrome develops, which is accompanied with disordered systemic regulation of functional integration of cell immunity and thyroid hormones and loss of thymus-dependent activation of T-cell immunity. The usage of replacement therapy with thyroid hormones for mediated (by thymic factors) activation of cell immunity is pathophysiologically grounded in patients with chronic heart failure.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и тяжелым осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2], что обуславливает преждевременную утрату трудоспособности, раннюю инвалидизацию, значительное уменьшение продолжительности жизни больных и высокий уровень летальности [3]. По данным экспертов ВОЗ, в мире общее число больных с ХСН приближается к 15 млн. человек [4]. Существенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутое за последние три десятилетия в большинстве индустриальных стран, в том числе и в Украине, не сопровождалось снижением летальности от ХСН, как и снижение госпитализаций по этой причине [7]. Таким образом, ХСН фактически продолжает оставаться летальной стадией сердечно-сосудистой патологии [1].

Особый интерес в контексте настоящего исследования имеют научные данные, документирующие развитие дисбаланса гормонов тиреоидной линии при многих нетиреоидных заболеваниях, включая патологию сердечно-сосудистой системы [8, 11]. Выделяется несколько форм изменения тиреоидного гомеостаза, для обозначения которых используются различные термины. Для обозначения субклинического дисбаланса гормонов ЩЖ, развивающегося при заболеваниях внутренних органов без патологии ЩЖ, используется ряд терминов: "синдром нетиреоидной слабости", "синдром эутиреоидной слабости", "синдром низкого трийодтиронина", синдром "усталой" или "слабой" эутиреоидной ЩЖ, "T<sub>4</sub>-low-syndrome", "T<sub>3</sub>-low-syndrome", "euthyroid sick syndrome", SYDS (stomach yin deficiency syndrome – "синдром недостаточности эндокринной функции живота"), дисбаланс функциональной автономии щитовидной железы и др. В отдельную группу выделяется синдром резистентности (генерализованной и гипопитарной) к тиреоидным гормонам, в основе которой лежат мутации гена, ответственного за синтез рецептора к тиреоидным гормонам. В настоящее время идентифицировано 3 изоформы рецептора к тиреоидным гормонам: α-рецептор, β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-рецепторы. Все они локализируются в ядре

и осуществляют комплексирование с T<sub>3</sub>, после чего происходит передача сигнала, стимулирующего или ингибирующего транскрипцию определенных генов [9, 11].

По данным Hamilton M.A. (1993) [12], у большинства больных с застойной ХСН выявляется снижение содержания T<sub>3</sub>, что расценивается автором как составная часть патогенеза ХСН, а также как независимый фактор ближайшего неблагоприятного прогноза. Наличие субклинического "обрыва" T<sub>3</sub>-неогенеза при ХСН выявлено и в других исследованиях [14]. Указанные факты легли в основу использования тиреоидных гормонов и их аналогов в лечении застойной ХСН [11]. Обнаруженные у больных ХСН при наличии синдрома низкого T<sub>3</sub> усугубления нарушений сердечного выброса и сократительной способности миокарда связывают с T<sub>3</sub>-регулируемой экспрессией кардиомиоцитами определенных генов [10].

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения заместительной гормональной терапии (тиреоидные гормоны) в комплексном лечении больных с застойной сердечной недостаточностью с гидротораксом при синдроме низкого трийодтиронина. В рамках указанной цели в статье представлены результаты оценки гипопитарной тиреоидной системы у больных с гидротораксом в сравнении с плевральным синдромом другой этиологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением состояло 137 больных, находившихся на лечении в ГУ "Республиканский кардиологический диспансер", пульмонологическом отделении 7-й городской клинической больницы г.Симферополя. Все обследованные больные были разделены на следующие группы. В 1-ю группу вошли 30 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), течение которой не осложнилось развитием плеврального выпота. Во 2-ю группу включены 29 больных ХСН, течение которой осложнилось развитием гидроторакса. В 3-ю группу вошли 26 больных пневмонией, течение которой осложнилось развитием экссудативного

плеврита. У 25 больных, вошедших в 4-ю группу, был диагностирован туберкулезный плеврит. 5 группа состояла из 27 пациентов, страдающих раком легкого, осложненным развитием экссудативного плеврита. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц.

Всем больным проводили общее клиническое обследование. Обследование щитовидной железы включало физикальный осмотр с пальпацией, инструментальные и лабораторные методы исследования. Проводили УЗИ щитовидной железы с целью определения особенностей ее структуры, наличия узловых образований, их количества и размеров. Больные с подозрением на патологию ЩЖ и выявленной патологией в число обследованных лиц не включались.

Определение ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови проводили с использованием тест-систем для количественного иммуноферментного анализа тиротропина фирмы "ДИАплюс", " $T_4$  ИФА ДИАплюс" (суммарная концентрация белково-связанной и несвязанной форм  $T_4$ ), " $T_3$  ИФА ДИАплюс" (суммарная концентрация белково-связанной и несвязанной форм  $T_3$ ) (Москва).

Проводилось определение поглощения несвязанной формы тироксина (SIGMA) лимфоцитами (ПТ<sub>4</sub>Л) [6]. Дополнительно нами исследовался показатель ПТ<sub>4</sub>Л в вариантах "нагрузочных тестов" с преинкубацией клеток с тималином в следующей серии условно пронумерованных экспериментов: опыт 1(ПТ<sub>4</sub>Л): суспензия мононуклеаров → определение ПТЛ; опыт 2(ПТ<sub>4</sub>Л): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение ПТЛ.

Для изучения тироксин-опосредованной биологической активности тималина [4, 15] использована реакция активного розеткообразования (Еа-РОЛ) в следующей серии экспериментов: опыт 1(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров (использовалась доза клеток  $80 \times 10^6$ ) → определение Еа-РОЛ; опыт 2(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ; опыт 3(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ; опыт 4(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-

тироксина (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови 27 здоровых доноров составляет  $2,2 \pm 0,09$  мМЕ/л,  $T_4 - 106,9 \pm 5,6$  нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл $\times 1,29$  → нмоль/л), уровень  $T_3 - 1,9 \pm 0,07$  нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл $\times 1,54$  → нмоль/л). У больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп уровень тиротропного гормона гипофиза и содержание общего тироксина в сыворотке крови не выходят за пределы диапазона физиологических колебаний этого показателя. Вместе с тем уровень ТТГ у больных 2-й группы достоверно выше, чем у больных 1-й, 3-й, 4-й и 5-й групп. Таким образом, у больных с гидротораксом в сравнении с больными, у которых плевральный синдром был иного генеза, а также в сравнении с больными с ХСН без плеврального выпота формируется состояние субклинической дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [140, 141, 142, 143].

Содержание общего трийодтиронина у больных 1-й, 3-й и 4-й групп существенно не отличается от соответствующего показателя в группе здоровых лиц, а у больных 2-й и 5-й групп – снижено соответственно на 15,8 % ( $p < 0,001$ ) и 10,5 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных с гидротораксом и параканкрозным плевритом обнаружено существование субклинического "обрыва"  $T_3$ -неогенеза – синдром низкого трийодтиронина.

У больных 1-й группы показатель ПТ<sub>4</sub>Л статистически значимо снижен (на 24,9 %,  $p < 0,02$ ), а при развитии плеврального синдрома (2-я группа) снижение исследованного показателя нарастает (в сравнении с больными 1-й группы) на 28,9 % ( $p_1 < 0,01$ ). У больных с параневмоническим и туберкулезным плевритом показатель ПТ<sub>4</sub>Л не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний, а у больных с параканкрозным плевритом – снижен на 30,8 % ( $p < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p_3 < 0,02$ ). Достоверная динамика потребления тироидного гормона лимфоцитами под влиянием тималина выявлена только в одной группе: у больных с плевральным синдромом параневмонического генеза ПТ<sub>4</sub>Л возрастает на 20,3 % ( $p_5 < 0,05$ ). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что из всех групп обследованных лиц только у

больных с гидротораксом и плевритом, осложнившим течение неопластического процесса в легких, имеет место статистически достоверное снижение показателя ПТ<sub>4</sub>Л.

У больных 1-й, 2-й, 4-й и 5-й групп при поступлении в стационар имеет место статистически значимое снижение экспрессии Т-лимфоцитами поверхностных Еа-рецепторов (на 18,3–36,0%). Таким образом, особенностью патогенеза ХСН, а также туберкулезного и параканкрозного плеврального синдрома является выраженное снижение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета. У больных с парапневмоническим плевритом (3-я группа) существенного изменения показателя Еа-РОЛ в опыте 1(Еа-РОЛ) не выявлено.

В эксперименте 4 под влиянием трипсина происходит разрушение поверхностных рецепторных структур: исследованный показатель у больных всех групп достоверно снижается в 1,8–2,1 раза ( $p_1 < 0,001$ ). В биологической экспериментальной модели с тималином (опыте 3(Еа-РОЛ)) под влиянием тимического фактора у больных 1-й, 3-й и 4-й групп имеет место восстановление рецепторного поля лимфоцитов: содержание Еа-РОЛ возрастает на 21,0–34,6 % ( $p_2 < 0,01$ ). У больных с застойной сердечной недостаточностью и гидротораксом (2-я группа), а также с параканкрозным плевритом констатировано отсутствие тимус-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета, выявляемой использованным тестом.

Обращает на себя внимание, что в опыте 3(Еа-РОЛ) у больных ХСН, протекающих на фоне сниженной синтеза Т<sub>3</sub> (2-я группа) содержание Еа-РОЛ статистически значимо ниже (достоверность различия между ними  $< 0,001$ ), чем у больных 1-й группы, что может быть расценено как сниженная модулирующая активность факторов тимуса при дефиците эндогенного трийодтиронина. Введение в "нагрузочный" эксперимент этапа инкубации клеток с человеческим тироксином (опыт 4(Еа-РОЛ)) сопровождается потенцированием тималин-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета: содержание Еа-РОЛ у больных всех групп (за исключением больных 5-й группы) достоверно возрастает (в сравнении с опытом 3(Еа-РОЛ)) соответственно на 15,7–40,0 % ( $p_3 < 0,02$ ). У больных же 5-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием Т<sub>4</sub> нами не обнаружено. Таким образом, нами установлено, что у больных с ХСН и плевральным синдромом парапневмонического и туберкулезного генеза имеет место тироксин-опосредо-

ванная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование целесообразности использования заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета при наличии показаний, к которым относится и системный дефицит эндогенного Т<sub>3</sub>.

#### **ВЫВОДЫ**

1. У больных с гидротораксом и параканкрозным плевритом в сравнении с больными парапневмонического и туберкулезного генеза плевральным синдромом, а также в сравнении с больными с ХСН без плеврального выпота формируется субклиническая дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы – "обрыв" ТЗ-неогенеза – синдром низкого трийодтиронина.

2. Выявлено, что из всех групп обследованных лиц только у больных с гидротораксом и параканкрозным плевритом имеет место статистически достоверное снижение показателя ПТ<sub>4</sub>Л, что свидетельствует о системной дисрегуляции функциональной интеграции клеточного иммунитета и гормонов тиреоидной линии.

3. Установлено, что у больных с застойной сердечной недостаточностью, осложнившейся развитием гидроторакса, а также с параканкрозным плевритом не выявляется (по результатам теста с Еа-РОЛ) тимус-зависимая активация Т-клеточного звена иммунитета.

4. У больных с ХСН и плевральным синдромом парапневмонического и туберкулезного генеза имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование целесообразности использования заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета при наличии показаний, к которым относится и системный дефицит эндогенного Т<sub>3</sub>.

5. Зарегистрировано биологическое явление, заключающееся в способности мононуклеарных лейкоцитов поглощать из инкубационной среды не связанный с белком тироксин. Указанное свойство иммуноцитов, по нашему мнению, служит еще одним важным подтверждением тесной функциональной интеграции иммунной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем за счет непосредственного влияния последней на реализацию иммунного ответа.



6. Обнаружено также, что процесс потребления не связанной с белком формы тироксина является тимус-зависимым: в инкубационной экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином показатель ПТ4Л статистически значимо возрастает. При этом у больных с гидротораксом тималин-зависимой динамики ПТ4Л не выявлено. Логично предположить возможность формирования своеобразного "контура саморегуляции" системного дефицита трийодтиронина: снижение ПТ4Л клетками при сохранном системном уровне Т4 → снижение дейодирования Т4 в тканях (лейкоциты, как

известно, выполняют свои биологические функции только зафиксировавшись в тканях, но не в системном кровотоке [218, 219]) и образования Т3 → снижение системного уровня Т3.

7. Доказано существование системы гормональной (тироксин-опосредованной) стимуляции тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета.

8. Использование заместительной терапии тироидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета у больных с ХСН патофизиологически обосновано.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихерт А.М. О сердечной недостаточности и ее морфологическом выражении / А.М. Вихерт, В.П. Шаров // Кардиология. – 1995. – №10. – С. 23–29.
2. Воронков Л.Г. Замедление прогрессирования сердечной недостаточности: возможности врача сегодня и завтра / Л.Г. Воронков // Укр. кардиол. журн. – 1999. – №2. – С. 5–9.
3. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии / М.С. Кушаковский. – Санкт-Петербург: Фолиант, 1998. – 317 с.
4. Морозов В.Г. Тималин и его иммунологическая активность // Иммунобиология гормонов тимуса / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – К.: Здоровья, 1989. – С. 125–141.
5. Наказима Х. Состояние здравоохранения в мире / Х. Наказима // Материалы отчета генерального директора ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире. – Женева, 1995. – 124 с.
6. Особенности поглощения кортизола клетками периферической крови у больных бронхиальной астмой / В.И.Трофимов, В.Н.Минеев, С.С.Жихарев, О.И.Карпов // Терапевт. архив. – 1989. – № 3. – С.40–42.
7. Шабалин А.В. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы / А.В. Шабалин, Ю.П. Никитин // Кардиология. – 1999.–№3. – С.4 – 10.
8. Blum C. Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease / C.Blum, C. Lafont // J. Endocrinol. Invest. – 1999. – Vol.12, N 5. – P. 307–312.
9. Buchinger W. Heart and Thyroid / W. Buchinger, W. Lindner, M. Miesmer. – Wien, 1994. – 342 p.
10. Danzi S. Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease / S. Danzi, I. Klein // Thyroid. – 2002. – Vol.12, N 6. – P. 467–472.
11. Gomberg-Maitland M. Thyroid hormone and cardiovascular disease / M. Gomberg-Maitland, W.H. Frishman // Am. Heart J. – 1998. – Vol.135, N 2. – P.187–196.
12. Hamilton M.A. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure / M.A. Hamilton // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol.56, Suppl. 1. – P. 48–52.
13. Hamilton M.A. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy / M.A. Hamilton, L.W. Stevenson // Thyroid. – 1996. – Vol.6, N 5. – P. 527–529.
14. Hamilton M.A. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure / M.A. Hamilton, L.W. Stevenson, G.C. Fonarow // Am. J. Cardiol. -1998.–Vol.15, N81.–P.443–447.
15. Unification and technical aspects of total T, active T and B lymphocyte rosette assays / R.Kerman, R.Smith, E.Ezdinli, S.Stefani // Immunol. Commun. – 1976. – Vol.5, N 6. – P. 685–694.



УДК 582.688.3:669.018.674-616-092

*Л.М. Шафран\**,  
*Г.А. Хомич\*\**,  
*Е.В. Третьякова\**,  
*Н.А. Самохина\**,  
*Ю.В. Нехорошкова\**,  
*А.М. Третьяков\**,  
*Е.С. Шитко\**

*Український НІІІ медицини транспорту МЗ України\**

*г. Одеса*

*ВУЗ Укоопсоюз "Полтавський університет економіки і торгівлі"\*\*\**

*г. Полтава*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ЧЕРНИКИ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

**Ключевые слова:** свинец, кадмий, пищевой концентрат полифенолов черники, профилактическое действие

**Key words:** lead, cadmium, food concentrate of blueberry polyphenols, preventive action

**Резюме.** На моделі свинцевої та кадмієвої інтоксикації в субхронічному експерименті встановлений позитивний ефект застосування харчового концентрату поліфенолів чорниці, що сприяє посиленню елімінації важких металів з організму, відновленню балансу про- та антиоксидантних систем, активації окисно-відновлювальних процесів, стабілізації активності протеолітичних ферментів, а також підвищенню адаптаційних можливостей організму за показниками стану симпатoadrenalової системи.

**Summary.** On the model of lead and cadmium intoxication in subchronic experiment the positive effect of dietary concentrate of blueberry polyphenols is found, the preparation has enhanced elimination of heavy metals from the animals organism, restored the balance of pro- and antioxidant systems, activated the processes of oxidation-reduction, stabilized activity of proteolysis enzymes and increased the sympathoadrenal system potential.

Экологическая ситуация в Украине за последние годы характеризуется высоким уровнем загрязнения окружающей среды различными токсикантами, ведущее место среди которых занимают соединения тяжелых металлов (ТМ) [4,16,19]. Этому способствуют выбросы от предприятий по добыче и переработке полезных ископаемых, а также коксохимические, машиностроительные, энергетические предприятия, автомобильный транспорт и др.

По данным ВОЗ и других международных организаций, такие тяжелые металлы, как кадмий и свинец, относятся к глобальным антропогенным загрязнителям окружающей среды [7,21]. Для них характерна высокая токсичность, способность к биокумуляции и медленное выведение из организма. Воздействие ТМ вызывает поражения нервной, сердечно-сосудистой, гепато-ренальной, эндокринной, репродуктивной и других систем. Работы ряда авторов показывают, что хроническая экспозиция тяжелыми металлами приводит к росту уровня свободных радикалов и истощению резервных возможностей системы антиоксидантной защиты, снижению содержания эндогенных витаминов-антиоксидантов в организме [8,10,17]. В связи с этим проблема влияния данных ксенобиотиков на здоровье населения и дальнейшая разработка

новых пищевых добавок для использования в системе профилактических и лечебных мероприятий остается актуальной.

Традиционно для профилактики и лечения металлотоксикозов успешно применяют различные антиоксиданты. Широкое использование в клинической практике получили биологически активные добавки растительного происхождения, в состав которых входят микроэлементы, аминокислоты, витамины, поддерживающие баланс про- и антиоксидантных систем [3,13]. Однако полифенольные комплексы на основе черники (распространенного в нашей стране и доступного для питания населения растения) в системе профилактики и лечения металлопатий до настоящего времени не применялись. Известно [2], что черника способствует повышению уровня глутатиона в организме, который является наиболее важным антиоксидантом, а также содержит большое количество макро- и микроэлементов.

Поэтому целью данного экспериментального исследования явилось изучение биопротекторных свойств черники на фоне моделирования металлотоксикозов, вызванных субхронической экспозицией соединениями свинца и кадмия на организм.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на крысах-самцах массой 250-300 г с учетом национальных требований биоэтики, изложенных в «Загальных этических принципах экспериментів на тваринах» [9], которые согласуются с положениями Европейской конвенции [20]. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе со свободным доступом к воде и еде согласно существующим требованиям [11].

При планировании и проведении эксперимента животные были разделены на шесть групп: 1-я - контрольная, 2-я - ацетат свинца ( $Pb(CH_3COO)_2$ ), 3-я - хлорид кадмия ( $CdCl_2$ ), 4-я - пищевой концентрат полифенолов черники (ПКПЧ), 5-я - ацетат свинца + ПКПЧ, 6-я - хлорид кадмия + ПКПЧ. Пищевой концентрат полифенолов черники животные получали ежедневно внутрижелудочно с питьевой водой на протяжении 1 месяца, водные растворы солей металлов вводили натошак внутрижелудочно через зонд один раз в неделю (4 раза в месяц) в дозе 1/20 от  $DL_{50}$  (по соли).

Содержание ТМ (Pb, Cd) в органах лабораторных животных (печень, почки, головной мозг, двенадцати перстная кишка) определяли атомно-эмиссионным методом с дуговой атомизацией на АЭС Эмас-200 ДСС [5].

По окончании эксперимента проводили исследование общего анализа крови, в сыворотке крови и моче определяли креатинин и белок. В тканях исследованных физиологических систем изучали маркерные показатели энергетического обмена - активность лактатдегидрогеназы (К.Ф.1.1.27-ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (К.Ф.1.3.99.1-СДГ), ферментов антиоксидантной защиты - глутатионредуктазы (К.Ф.1.6.4.2-ГР), глутатионпероксидазы (К.Ф.1.11.1.7-ГП), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.49-Г-6-ФДГ), уровень перекисного окисления липидов (по показателю малонового альдегида (МДА)) [15]. В содержимом 12-перстной кишки (химусе) определяли протеолитическую активность (ПА) трипсина (К.Ф.3.4.4.4. - ТС) модифицированным методом Ансона [14]. Активность ферментов в тканях пересчитывали на количество белка в гомогенате по методу Лоури-Фолина [15].

В тканях надпочечников спектрофлуориметрическим методом измеряли содержание адреналина (А), норадреналина (НА), ДОФА, дофамина (ДА) [12]. Статистическую обработку выполняли методами корреляционного и вариационного анализа с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ) [1]. Изменения считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для расчетов использо-

вали стандартный пакет программного приложения Microsoft® Office Excel 2003 (лицензионный № 74017-640-0000106-57490).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ксенобиотиков на живой организм вызывает нарушения относительной стабильности гомеостаза путем дестабилизации биохимических и физиологических процессов. Ответом на такое воздействие является формирование защитных реакций организма, в основе которых лежат активация и мобилизация многих взаимосвязанных функциональных систем.

Тяжелые металлы, накапливаясь в тканях паренхиматозных органов, могут приводить к изменениям их основных функций, в первую очередь - на клеточном уровне. Поэтому мониторинг содержания ТМ в органах подопытных животных, который был проведен после окончания субхронической экспозиции солями свинца и кадмия (табл.1), оказался важным прогностическим показателем, характеризующим развитие процессов накопления и элиминации ТМ из организма. Исследования показали, что при экспозиции животных ацетатом свинца наибольшее его количество накапливалось в почках и головном мозге: содержание Pb в почках возросло практически в 10 раз, а в головном мозге - более чем в 3 раза по отношению к контролю. Полученные данные подтверждают известное положение о том, что основными органами-мишенями данного металла являются почки и нервная система.

У животных, экспонированных ацетатом свинца и получавших на протяжении эксперимента пищевой концентрат полифенолов черники, содержание Pb в печени было достоверно снижено на 17,1, в почках - на 17,3, в головном мозге - на 65,7% по отношению к группе животных, которым вводили только свинец.

Содержание кадмия (Cd) в группе, экспонированной данным металлом, возросло в печени в 34,6 раза, в почках - более чем в 8 раз, в головном мозге - в 1,2 раза по отношению к контролю. В группе, экспонированной хлоридом кадмия и получавшей ПКПЧ, наблюдалось достоверное снижение содержания кадмия во всех органах по отношению к группе, экспонированной хлоридом кадмия - в печени на 49,2, в почках на 19,3, в головном мозге на 66,7%.

Следует отметить такой факт, что в группе, получавшей только пищевой концентрат полифенолов черники, наблюдалось достоверное снижение содержания кадмия в почках по отношению к контролю на 59,0%. В головном мозге

животных, экспонированных хлоридом кадмия и одновременно получавшей добавку ПКПЧ, также

отмечено снижение Cd на 60,0% по отношению к контрольной группе.

Таблица 1

**Содержание тяжелых металлов в паренхиматозных органах подопытных животных после окончания эксперимента, мг/кг ткани (M±m)**

Группы животных	Печень		Почки		Головной мозг	
	Pb	Cd	Pb	Cd	Pb	Cd
1. Контроль	0,036± 0,001	0,029± 0,001	0,037± 0,001	0,100± 0,001	0,047± 0,001	0,025± 0,001
2. Ацетат свинца	0,059± 0,002*	0,031± 0,001	0,365± 0,001*	0,026± 0,001*	0,143± 0,001*	0,025± 0,001
3. Хлорид кадмия	0,033± 0,001	1,002± 0,020*	0,039± 0,001	0,810± 0,016*	0,026± 0,001*	0,030± 0,001*
4. ПКПЧ	0,035± 0,001	0,027± 0,001	0,037± 0,001	0,041± 0,001*	0,041± 0,001	0,021± 0,001
5. Ацетат свинца+ПКПЧ	0,049± 0,001**	0,027± 0,001	0,302± 0,006**	0,038± 0,001	0,049± 0,001**	0,012± 0,001
6. Хлорид кадмия+ПКПЧ	0,039± 0,001	0,509± 0,007***	0,034± 0,001	0,655± 0,014***	0,043± 0,001	0,010± 0,001***

Примечания: \*/ изменения достоверны по отношению к контролю, (p<0,05); \*\*/ изменения достоверны по отношению к группе № 2, (p<0,05); \*\*\*/ изменения достоверны по отношению к группе № 3, (p<0,05)

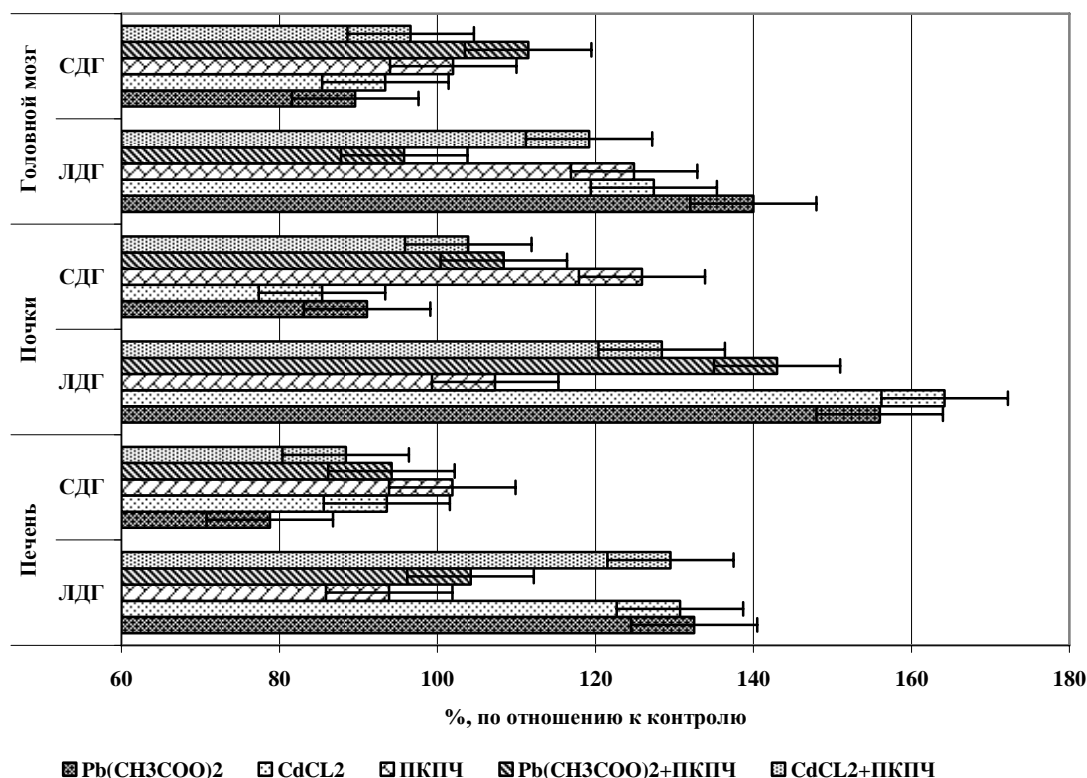
Общий анализ крови у экспериментальных животных показал достоверное повышение гемоглобина в группе животных, экспонированных свинцом и получавших пищевой концентрат полифенолов черники – на 13,2%, а также достоверное снижение количества нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов по сравнению с группой, экспонированной только ацетатом свинца на 46,2%.

Маркерным показателем развития патологии почек является содержание креатинина в сыворотке крови и моче. В группах, экспонированных отдельно ацетатом свинца и хлоридом кадмия, после 4-недельной экспозиции, содержание креатинина в моче было достоверно ниже фоновых значений и результатов в контрольной группе. В крови животных, экспонированных хлоридом кадмия, данный показатель был выше контрольных значений в 2 раза, а при одновременном введении пищевого концентрата полифенолов черники уровень креатинина имел только тенденцию к повышению.

Действие ТМ на организм приводит к развитию стресса, в патогенезе которого закономерно изменяется соотношение аэробного и анаэробного звеньев энергетического обмена. Прежде

де всего, следует отметить активацию процессов анаэробного гликолиза, что подтверждается повышением активности ЛДГ во всех группах, экспонированных данными металлами, особенно в почках – более чем на 60,0 %. Синфазно в почках наблюдается достоверное снижение активности ключевого фермента цикла трикарбонных кислот СДГ – на 9,1-14,0 % по сравнению с контролем. В других органах наблюдалась такая же направленность изменения соотношений анаэробное/аэробное звено углеводного обмена, но выраженность данных процессов была менее значимая.

При профилактическом введении пищевой добавки полифенольного комплекса черники наблюдается стабилизация окислительно-восстановительного потенциала тканей - достоверное снижение активности ЛДГ на 21,8% в почках, экспонированных хлоридом кадмия и получавших концентрат черники, по отношению к группе животных, экспонированных только Cd. Также отмечались изменения показателей аэробного обмена – повышение активности СДГ более чем на 20,0% у крыс, получавших на фоне введения свинца и пищевой концентрат полифенолов черники.



**Рис. 1. Изменение активности ферментов энергетического обмена ЛДГ и СДГ в органах подопытных животных при воздействии ТМ и профилактическом применении ПКПЧ (в % по отношению к контролю)**

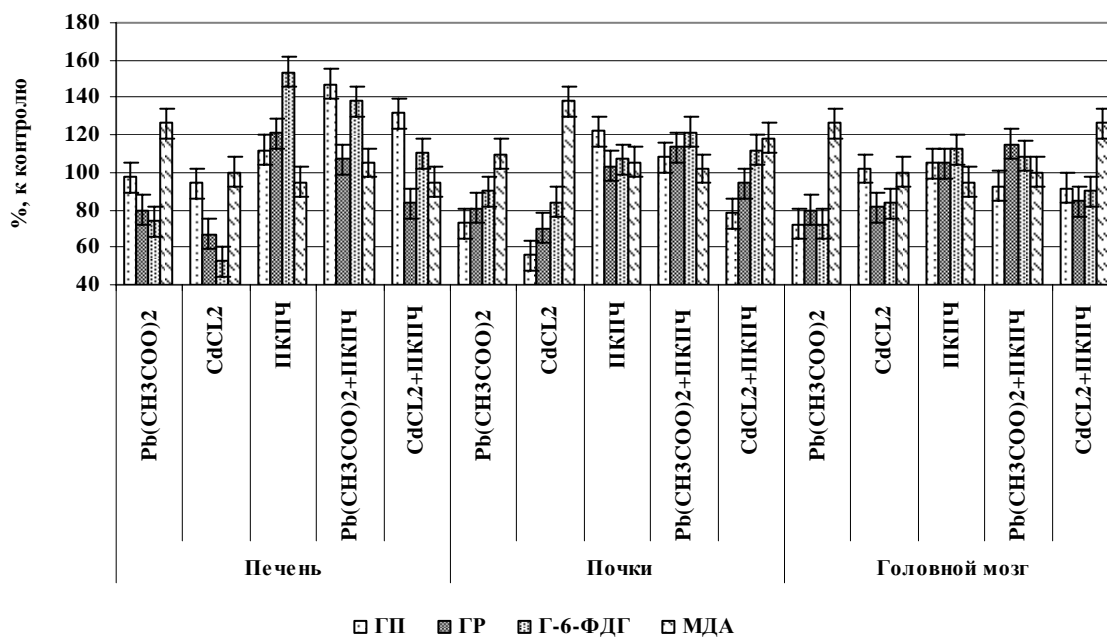
В патогенезе металлопатий важная роль на клеточном уровне принадлежит развитию оксидативного стресса (ОС), который характеризуется тремя основными признаками: генерированием активных форм кислорода, активацией перекисного окисления липидов и подавлением (или истощением) систем антиоксидантной защиты. Среди последних ключевую роль играют ферменты глутатионантиоксидантной системы (ГАОС) – ГП, ГР, Г-6-ФДГ, активность которых отражает состояние адапционных резервов данной системы. Выявление сдвигов в соотношении интенсивности ПОЛ и активности ферментов ГАОС может иметь важное диагностическое и прогностическое значение, а также служить чувствительными биомаркерами эффективности применения профилактических и корригирующих средств.

Как показали результаты проведенных исследований, в печени животных (рис.2), экспонированных ацетатом свинца, хлоридом кадмия и получавших на протяжении эксперимента пищевой концентрат полифенолов черники, выявлены достоверные отличия в стабилизации показателей ПОЛ и активации ферментов ГАОС – снижение количества МДА на 16,7 - 5,7 %, повышение активности ГП на 50,9 – 40,0 %, ГР на

34,1 – 25,0 % и Г-6-ФДГ на 87,3 - 39,4 % соответственно по сравнению с группой животных, экспонированных только свинцом и кадмием.

В почках животных, на фоне экспозиции ТМ и профилактического введения полифенольного комплекса черники, также выявлены положительные сдвиги, проявившиеся в снижении количества МДА на 19,6%, повышении активности ГП на 22,4, ГР – на 24,3 и Г-6-ФДГ на 27,8% по сравнению с группой, экспонированной кадмием. В группе, экспонированной ацетатом свинца и получавшей ПКПЧ, выраженность изменений носила ту же положительную направленность.

Наиболее значимые достоверные изменения в головном мозге выявлены у животных при экспозиции ацетатом свинца – увеличение количества МДА на 26,3% по отношению к контролю. У крыс, получавших на протяжении эксперимента на фоне введения соли свинца пищевой концентрат полифенолов черники, отмечена стабилизация показателей ПОЛ и достоверная активация ферментов антиоксидантной защиты – снижение количества МДА на 20,9%, повышение активности ГП, ГР и Г-6-ФДГ на 27,7, 43,9, 50,6%, соответственно, по сравнению с группой животных, экспонированных только свинцом.



**Рис. 2.** Изменение активности ферментов ГАОС и содержания МДА в органах подопытных животных при воздействии ТМ и профилактическом применении ПКПЧ (в % по отношению к контролю)

В исследовании про- и антиоксидантной системы в тканях печени, почек, головного мозга при введении животным только пищевого концентрата полифенолов черники отмечена положительная тенденция к активации ГП, ГР и Г-6-ФДГ в тканях по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о позитивном стимулирующем воздействии данной добавки на защитные системы организма.

Реализация токсических эффектов действия тяжелых металлов может проходить и опосредованно, путем активации нейромедиаторных и гормональных систем, ответственных за реализацию стрессорных реакций. В тканях надпочечников у животных, экспонированных ацетатом свинца, выявлено повышение уровня адреналина на 54,9, НА – на 48,4, ДА – на 27,4 %, в группе, экспонированной хлоридом кадмия, данные показатели находились выше контрольных значений на 43,6, 62,1 и 27,4 %, соответственно. Содержание ДОФА в надпочечниках составило 84,5 и 76,7% в соответствующих группах по отношению к контролю. В группах животных, которые на фоне введения тяжелых металлов получали пищевую добавку полифенолов черники, большинство исследованных показателей находилось на уровне контрольных значений, что на фоне достаточного содержания ДОФА в этих группах свидетельствует о положительном эффекте применения данного препарата.

Потенциально любое токсическое вещество в окружающей среде, вероятность поступления которого через желудочно-кишечный тракт (алиментарным путем) очень высока, может негативно влиять на процессы пищеварения. Состояние данных процессов во многом зависит от нормального функционирования пищеварительных ферментов, так как желудочно-кишечный тракт представляет собой физический (защитный) барьер для распространения инородных веществ из просвета кишечника в кровеносную систему.

Трипсин [18] является одним из важнейших ферментов для кишечного пищеварения, поскольку он не только участвует в расщеплении пищевых белков, но и активизирует все образующиеся в поджелудочной железе проферменты (химотрипсин, эластаза, карбоксипептидазы А и В, фосфолипаза). Только немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что препараты черники используются для сорбции тяжелых металлов [6]. К тому же полифенолы, входящие в состав черники, способны защищать слизистую оболочку желудка и кишечника путем стимуляции выделения необходимой слизи.

Проведенный анализ содержания ТМ в стенках двенадцати перстной кишки показал (табл. 2), что при субхроническом внутрижелудочном введении солей свинца и кадмия уровень Pb в данной ткани был в 3,8 выше контроля, а Cd – выше в 12 раз. Одновременное поступление в

организм кадмия на фоне профилактического введения полифенольного комплекса черники уменьшает всасывание и, соответственно, накопления кадмия в желудочно-кишечном

тракте более чем в 20 раз. В группе, экспонированной свинцом и получавшей ПКПЧ, положительного эффекта не выявлено.

Таблица 2

**Содержание Pb и Cd в двенадцати перстной кишке и изменение ПА трипсина в дуоденальном содержимом крыс после эксперимента (M±m)**

Группа	Содержание Pb, мг/кг	Содержание Cd, мг/кг	ПА, ед/г (M±m)
1. Контроль	0,058±0,004	0,031±0,001	0,147±0,018
2. Ацетат свинца	0,220±0,018 *	0,023±0,001	0,090±0,005*
3. Хлорид кадмия	0,041±0,003	0,362±0,021*	0,259±0,023*
4. ПКПЧ	0,084±0,007	0,034±0,002	0,200±0,027
5. Ацетат свинца+ПКПЧ	0,119±0,009*	0,015±0,001*	0,115±0,009**
6. Хлорид кадмия+ПКПЧ	0,019±0,001*	0,017±0,001*/***	0,248±0,022*

Примечания: \*/ изменения достоверны по отношению к контролю, (p<0,05), \*\*/ изменения достоверны по отношению к группе № 2, (p<0,05), \*\*\*/ изменения достоверны по отношению к группе № 3, (p<0,05)

Результаты исследования протеолитической активности трипсина, представленные также в табл. 2, показали, что поступление данных ксенобиотиков в организм через желудочно-кишечный тракт разнонаправлено моделируют его активность: ацетат свинца снижает активность данного фермента на 38,8%, а хлорид кадмия – повышает на 76,2%. При употреблении пищевого концентрата полифенолов черники в качестве пищевой добавки с питьевой водой наблюдалась стимуляция протеолитической активности трипсина. Вероятно, взаимосвязь между экспозицией хлорида кадмия и ПА трипсина является сложной, не носит причинно-следственный характер в принятых условиях эксперимента и требует дальнейших исследований.

При введении животным пищевого концентрата полифенолов черники на фоне воздействия ацетата свинца ПА трипсина была достоверно выше на 27,7% по сравнению со второй группой; а на фоне воздействия хлорида кадмия ПА трипсина достоверно не изменилась по отношению к группе, экспонированной кадмием.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований позволяют рекомендовать применение пищевого концентрата полифенолов черники в терапевтических дозах для профилактики развития оксидативного стресса, восстановлению баланса про- и антиоксидантных систем в организме, акти-

вации системы окислительно-восстановительных процессов, а также профилактики и лечения отравлений, вызванных поступлением в организм соединений тяжелых металлов.

**ВЫВОДЫ**

1. Введение животным пищевой добавки полифенолов черники не вызывало у экспериментальных животных негативных функционально-метаболических изменений, которые были бы обусловлены действием данной пищевой добавки.

2. Пищевой концентрат полифенолов черники способствует снижению содержания тяжелых металлов в тканях животных и стенках двенадцати перстной кишки при одновременном поступлении металлов и введении данной пищевой добавки.

3. Результаты проведенных экспериментальных исследований по изучению биопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов черники в терапевтических дозах на модели свинцовой и кадмиевой интоксикации показали позитивный эффект применения данного препарата, выражающийся в активации ферментов антиоксидантной защиты, окислительно-восстановительного метаболизма, выраженном защитном действии на функционирование протеолитических ферментов (трипсина), стимулировании показателей симпато-адреналовой системы.

4. Пищевой концентрат полифенолов черники может быть рекомендован для использования как эффективное средство при интоксикации тяжелыми металлами, а также, вероятно, действия

других негативных факторов химической и физической природы, в патогенезе развития которых важная роль принадлежит оксидативному стрессу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. – К., 2006. – 558 с.
2. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / В.А. Барабой. – К.: Книга плюс, 2006. – 462 с.
3. Биологическая профилактика комбинированного действия токсичных металлов и органических веществ / О.Ю. Береснева, Б.А. Кацнельсон, С.В. Брежгина [и др.] // Гигиена и санитария.-2010.-№3.-С.37-40.
4. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика вмісту мікроелементів у питній воді м. Дніпропетровська / Е.М. Білецька, Н.М. Зубик // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (другі Марзєєвські читання): зб. матеріалів. наук.-практ. конф. – К., 2006. – С. 30-31.
5. Большой Д.В. Модификация метода непламенного атомно-абсорбционного определения ртути / Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтева // Качество и безопасность. Вопросы методологии и метрологии химического анализа: Материалы науч.-практ. конф. 16-19 ноября 2004 года, Одесса. – Одесса, 2004. – С. 56-58.
6. Влияние степени дисперсности пищевых добавок на совместную сорбцию свинца и кадмия / В.Ф.Урьяш, Е.А.Степанова, Н.В.Гришатова [и др.] // Вестник Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского/ – 2009. – № 5. – С. 113–117.
7. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Вып. 3. Свинец.–Женева: ВОЗ, 1980.–192с.
8. Дмитруха Н.Н. К вопросу нефротоксического действия кадмия / Н.Н. Дмитруха // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2010. – №2 (22). –С. 36-42.
9. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах (документ розроблений робочою групою Конгресу під керівництвом чл.-кор.НАН і АМН України О.Г.Резнікова) // Ендокринологія. – 2003.– Т.8, № 1. — С. 142–145.
10. Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы / О.Б. Кузьмин // Нефрология. – 2007. –Т. 11, № 1. – С. 28-37.
11. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / В.П.Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магалаєв [та ін.]. – Чернівці : Мед університет, 2006. – 350 с.
12. Меньшиков В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов / В.В.Меньшиков. – М., 1969. – 134 с.
13. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов / Е.П. Киреева, Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева [и др.] // Токсикол. вестник. – 2009. - № 3. – С.26-32
14. Польгалина Г.В. Определение активности ферментов: Справочник / Г.В.Польгалина, В.С.Чердиченко, Л.В.Римарева. – ДеЛипринт, 2003. – 376 с.
15. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.
16. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І. М. Трахтенберг. – К.: Авіцена, 2011. – 120 с.
17. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин: монография / М.А.Сердюк, Э.Н.Билецкая, Н.М.Таранько, Т.Т. Шматов. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
18. Физиология человека / под ред. Покровского В.М., Коротько Т.Ф. Т.2. – М.: Медицина, 1997. – 368с.
19. Черниченко І.О. До питання оцінки стану забруднення атмосферного повітря і його безпеки для населення // І.О Черниченко, Я.В. Першегуба, О.М. Литвиненко // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 3(50). – С.19-23.
20. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe.–Strasbourg, 1986.–53p.
21. IARC. Monographs on the Evaluation of Cancerogenic Risks to Humans and their Supplements. - Vol. 1-88. Webside at: <http://www.-dep.iarc.fr/>.





*Е.М. Білецька,  
С.А. Щудро\*,  
Л.І. Буряк\*,  
Н.М. Онул*

## **РОЛЬ АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРУ У ФОРМУВАННІ АМІНОКИСЛОТНОГО СТАТУСУ У ШКОЛЯРІВ-ПІДЛІТКІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра загальної гігієни  
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)  
кафедра гігієни та екології\*  
(зав. – д. мед. н., проф. О.А. Шевченко)*

**Ключові слова:** *дефіцит білка, амінокислотний склад плазми крові, підлітки, віково-статеві особливості*

**Key words:** *protein deficiency, amino-acid content of blood plasma, adolescents, age-gender peculiarities*

**Резюме.** *Исследование фактического питания учеников-старшеклассников установило в 257 рационах дефицит белков, особенно полноценных, на 18% и 24% соответственно. Одновременное определение у 37 подростков содержания в плазме крови заменимых и незаменимых аминокислот свидетельствует о значительном, в 1,8-10,8 раза, его превышении по сравнению с нормой и является признаком нарушения белкового обмена. Авторы связывают полученные данные не только с алиментарным дефицитом белков, но и возрастными и половыми особенностями обследованных детей подросткового возраста.*

**Summary.** *Investigation of actual nutrition of senior pupils revealed deficiency of proteins, especially of full value in 257 rations by 18% and 24% respectively. Simultaneous definition of replacable and nonreplacable amino acids in blood plasma in 37 adolescents testifies to their significant exceed by 1,8-10,8 times as compared to the norm, being disturbance of protein exchange. Authors link the data obtained not only with alimentary protein deficiency but with gender peculiarities of the pupils investigated, children of adolescent age.*

Серед медико-біологічних заходів, які забезпечують адаптацію організму до фізичних та нервово-психічних навантажень, суттєву роль відіграє харчування. Особливістю зростаючого організму дитини є підвищений білковий катаболізм, проявом якого є зміни вмісту амінокислот у плазмі крові [11, 13]. Амінокислоти як структурні ланки тісно пов'язані з енергетичним обміном і метаболізмом вуглеводів та ліпідів. Через це порушення обміну амінокислот визначає формування патологій різноманітної етіології: хвороби нирок, печінки, легень, крові та ін. [1, 3, 4, 8]. Необхідно також відзначити роль амінокислот – попередників синтезу нейромедіаторів, порушення якого призводить до виникнення цілого ряду психічних розладів [5].

Разом з тим, незважаючи на значний обсяг досліджень фактичного харчування дітей, гігієнічні праці щодо амінокислотного статусу практично здорового дитячого організму в науковій літературі практично відсутні. У зв'язку з цим, метою цього дослідження є фізіолого-гігієнічна оцінка амінокислотного складу крові школярів підліткового віку у взаємозв'язку з особливостями їх харчування.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Гігієнічну оцінку фактичного харчування учнів проводили в домашніх умовах та в шкільних їдальнях анкетно-опитувальним методом у весняний та осінній періоди року [9]. Учні протягом 7 днів заповнювали спеціальну анкету, в якій відзначали час прийому їжі, особливості режиму, найменування окремих страв та продуктів з вказівкою їх кількості. Для оцінки кількості вжитої їжі використовували альбом кольорових фотографій порцій блюд у натуральну величину [7]. За зібраними матеріалами оцінювали меню-розкладки з використанням збірника рецептур страв та кулінарних виробів [7]. Харчову цінність та нутрієнтний склад раціонів фактичного харчування розраховували за таблицями хімічного складу харчових продуктів [14]. Гігієнічну оцінку раціонів давали за показниками нутрієнтів, регламентованих нормами фізіологічних потреб [10]. Усього зібрано і проаналізовано 257 добових раціонів харчування. Для оцінки харчового статусу [12] проводили дослідження амінокислотного складу плазми крові підлітків на автоматичному амінокислотному аналізаторі ААА-Т-339 (ЧССР). Отримані

результати опрацьовані за допомогою традиційних методів варіаційної статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При вивченні середньодобових раціонів харчування школярів-підлітків виявлені негативні закономірності щодо білкового його складу (табл. 1). Так, у раціонах зареєстровано дефіцит білка, особливо тваринного походження. Такий склад добових харчових раціонів вказує на низьку забезпеченість життєво важливими нутрієнтами з високою біологічною цінністю, що вкрай негативно впливає на зростаючий організм.

Аналіз харчових раціонів школярів підліткового віку показав, що білкова складова стано-

вить  $85,5 \pm 1,8$ г та  $70,7 \pm 1,3$ г на добу для юнаків та дівчат відповідно (табл. 1). Зіставлення цих результатів з нормами фізіологічних потреб свідчить про суттєве їх зниження на 17,8% та 17,7% відповідно. Стосовно тваринного білка, його нестача ще значніша і за нашими розрахунками становить 76,2% та 77,4% від належного для юнаків та дівчат відповідно.

Дефіцит білка у харчуванні цілком логічно припускає вірогідність формування розладів амінокислотного статусу організму дітей, який в подальшому нами було досліджено за вмістом замісних і незамінних амінокислот (АМК) у плазмі крові 37 практично здорових підлітків.

Таблиця 1

**Вміст білків у середньодобових раціонах харчування старшокласників загальноосвітніх закладів**

Показники	Фактичний раціон харчування, М±m	Норми фізіологічних потреб	% від норми
<b>юнаки</b>			
Білки, г	85,5±1,8	104,0	82,2
Білки тваринні, г	39,6±1,0	52,0	76,2
Питома енергоцінність білків, %	13,0	13,0	100
<b>дівчата</b>			
Білки, г	70,7±1,5	86,0	82,3
Білки тваринні, г	33,3±1,0	43,0	77,4
Питома енергоцінність білків, %	12,0	13,0	92,3

Як свідчать результати, наведені в таблиці 2, концентрації незамінних АМК в плазмі крові підлітків коливаються від  $226 \pm 9$  мкмоль/л до  $779 \pm 39$  мкмоль/л. Диференційоване зіставлення фактичного вмісту АМК з фізіологічними нормами свідчить про негативні зміни в амінограмах. Так, концентрації практично всіх досліджених АМК за середніми значеннями суттєво – у 1,3-7 разів перевищують фізіологічні рівні.

Стосовно замісних АМК (табл. 3), то їх концентрації у плазмі крові школярів підліткового віку також коливаються за середніми величинами від  $194 \pm 7$  мкмоль/л (аргінін) до  $1697 \pm 33$  мкмоль/л (пролін). Оцінка амінограм по відношенню до норм дозволяє стверджувати про наявність специфічних відхилень, а саме: майже у межах фізіологічних значень за даними Б.И. Збарського и др., 1972 [6] знаходяться лише концентрація аргініну, вміст решти АМК їх перевищують у 1,8-10,8 рази.

Нами встановлені статеві особливості більш високої концентрації вільних АМК у дівчат по-

рівняно з юнаками, що, вірогідно, пов'язано з особливостями формування жіночого організму та більш інтенсивним обміном речовин у дівчат-підлітків. Це помітно за складом таких АМК, як пролін (основний амінокислотний білок-колаген), аргінін - амінокислота, яка утворюється в циклі сечовини і є її джерелом, а сам цикл знешкоджує аміак. Він сприяє його виведенню у вигляді сечовини, та при цьому регулює азотний баланс у період статевого розвитку жінок [2].

Отже, загальною закономірністю отриманих результатів є підвищений відносно фізіологічної норми вміст АМК у плазмі крові у практично здорових підлітків, харчовий раціон яких характеризується дефіцитом білків, особливо тваринних – на 23-24% від потрібної величини.

На перший погляд, ці дані характеризуються як парадоксальні. Але більш глибокий їх аналіз дозволяє висунути логічні, на наш погляд, припущення, які базуються на загальних патофізіологічних закономірностях організму людини.

Вміст незамінних амінокислот у плазмі крові школярів підліткового віку ( $M \pm m$ )

Стать	Концентрація незамінних амінокислот, мкмоль/л						
	валін	лізин	лейцин	ізолейцин	метіонін	треонін	фенілаланін
юнаки	436±29	301±18	350±22	245±13	236±1,8	504±31	328±20
дівчата	499±22*	572±30*	343±16	226±9	245±4	779±39*	559±53*
Фізіологічна норма (Б.И. Збарский и др., 1972)	188,1-273,6	143,9-363,1	129,7-251,8	121,1-152,6	20,1-33,6	159,6-176,4	84,7-114,9

Примітка: \* –  $p < 0,05$ 

Як відомо, у крові постійно міститься деяка кількість вільних АМК, частина яких екзогенного походження, тобто потрапляє у кров з травного тракту. Інша частина АМК утворюється внаслідок руйнування тканинних білків. Однак при білковій недостатності одним з найбільш ранніх порушень азотного обміну є різке зниження інтенсивності процесів дезамінування, трансамінування та біосинтезу АМК, а також синтезу сечовини в печінці. У свою чергу, ці порушення зумовлені також недостатнім синте-

зом і деструкцією білкової частини ферментів, каталізуючих ці реакції. Винятком є аргіназа, активність якої при цьому майже не порушена, що підтверджується і нашими дослідженнями, за якими концентрації аргініну становлять  $194 \pm 7$  мкмоль/л та  $250 \pm 12$  мкмоль/л і відповідають верхній межі норми. Наслідком вказаних зсувів стає накопичення значної кількості АМК в крові, інтенсивна екскреція з сечею вільних АМК та різке зниження утворення і виділення сечовини з сечею, що має місце в наших спостереженнях.

Вміст замічних амінокислот у плазмі крові школярів підліткового віку ( $M \pm m$ )

Стать	Концентрація замічних амінокислот, мкмоль/л							
	аланін	тирозин	аргінін	глутамінова кислота	пролін	серин	гістидин	цистеїн
юнаки	864±32	310±18	194±7	256±11	1697±33	1196±44	255±13	591±40
дівчата	1035±47*	325±15	250±12*	249±9	1072±21*	1351±68	323±20*	546±26*
Фізіологічна норма (Б.И. Збарский и др., 1972)	359-628,3	77,3-82,8	91,8-172,2	54,4-74,8	222,2	110,4	109,7-135,5	166,6-249,9

Примітка: \* –  $p < 0,05$ 

У подальшому неконтролюючий протеоліз білків може запустити поліорганні процеси ініціації порушення метаболізму і білків, і амінокислот, і як наслідок, призвести до виникнення патологічних процесів. Так, відомо, що амінокислоти є попередниками нейромедіаторів - біогенних амінів (тирозин – катехоламіни, триптофан – серотонін, гістидин – гістамін, серин – ацетилхолат, глутамінова кислота – ГАМК, аргінін- N0 і нейропептидів-релізин-факторів), котрі регулюють і реалізують процеси вищої нервової діяльності [2]. Порушення їх кількості може впливати на пам'ять, увагу; також вони можуть бути причиною швидкої втоми та викликати нейротоксичні ефекти. Все це говорить про важливість повноцінного харчування за амі-

нокислотним складом, що є дуже важливим у період розвитку та формування зростаючого організму і повинно підлягати постійному спостереженню та корекції.

Поряд з цим, слід враховувати, що зіставлення амінокислотного складу виконано нами щодо дорослих, оскільки фізіологічної норми вмісту АМК в плазмі крові підлітків не зроблено. Тому встановлене збільшення пулу амінокислот може бути фізіологічною нормою, пов'язаною з інтенсивним зростанням та розвитком дітей 14-17 років. Це припущення певною мірою підтверджується експериментальними доказами значно більшого зростання АМК у крові молодих, ніж у дорослих шурів при голодуванні [15].

Все вищевикладене свідчить про неоднозначність трактування збільшення амінокислотного складу за рахунок переважно аліментарного дефіциту білків у раціоні і аргументує доцільність подальших досліджень у цьому напрямку.

### ВИСНОВКИ

1. Фактичне харчування старшокласників загальноосвітніх шкіл не відповідає принципам раціонального харчування за білковою складо-

вою раціонів, дефіцит якої сягає 18%, зокрема білків тваринного походження – 24%.

2. Фонд замінних та незамінних амінокислот плазми крові підлітків характеризується підвищеним відносно норми їх вмістом, що свідчить про порушення білкового обміну, зумовленого вірогідно не тільки аліментарним дефіцитом, але й віковими та статевими особливостями.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аминокислотный спектр плазмы и эритроцитов при болезнях почек в стадии хронической почечной недостаточности у детей / В.Н. Наумова, С.Н. Денисова, М.И. Савина, К.С. Дадодо [и др.] // Вопросы питания. – 1991. - №4. –С. 30-34.
2. Базарнова М.А. Клиническая биохимия. Ч.3 / М.А. Базарнова, В.Т. Морозова . – К.: Вища школа, 1986. – 278 с.
3. Гогоуев Н.Т. Аминокислотный состав крови у больных бронхиальной астмой в клинко-генеалогическом аспекте / Н.Т. Гогоуев // Терапевт. архив. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 29-31.
4. Жадкевич М.М. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом: значение индекса Фишера / М.М. Жадкевич, Л.А. Баратова, Д.В. Матвеев // Лаб. дело. – 1989. - № 2. – С. 29-32.
5. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Гурилов. – СПб.: ЭДБИ, 2001. – 688 с.
6. Збарский Б.И. Биологическая химия / Б.И. Збарский, И.П. Иванов, С.Р. Мардашев. – М.: Медицина, 1972. – 585 с.
7. Збірник рецептур страв та кулінарних виробів: Для підприємств громадського харчування / авт.-упор. О.І. Здобнов, В.О. Циганенко, М.І. Пересічний. – К.: А.С.К., 2002. – 656 с.
8. Изучение состава свободных аминокислот крови здоровых и больных анемией людей / Е.Д. Жабицкая, Н.И. Штеменко, А.А. Пупченко, О.А. Сорочан // Вісник ДНУ. – 2002. – № 10. – С. 28-34.
9. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания / сост.: А.И. Зайченко, М.Н. Волгарев, Г.И. Бондарев [и др.]. – М., 1984. – 113 с.
10. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.1999 р. № 26606/15 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [<http://www.itp.kiev.ua>].
11. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте / В.Н. Платонов. – К.: Олимп. лит., 1997. – 583 с.
12. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / за ред. проф. В.Г. Денисюка. – К.: Здоров'я, 1992. – 295с.
13. Уилмор Дж. Х. Физиология спорта и двигательной активности / Дж. Х. Уилмор Костил [пер. с англ.]. – К.: Олимп. лит., 1997. – С. 85-144.
14. Химический состав пищевых продуктов: Справочные таблицы в 2 т. / ред. И.М. Скурухин, В.А. Шатерников. – М.: Агропромиздат, 1987. – 224 с.
15. Nevoia A. Изменение содержания свободных аминокислот крови крыс разного возраста под воздействием различных стресс-факторов: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра биол. наук. – 2007. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [<http://www.cnaa.md/ru/thesis/6120/>].



## ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФУНГІЦИДІВ КЛАСУ ЕТИЛЕН-БІС-ДИТІОКАРБАМАТІВ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
кафедра гігієни та екології  
м. Київ  
Інститут гігієни та екології

**Ключові слова:** фунгіциди, етилен-біс-дитіокарбамати, умови праці, ризик, повітря робочої зони, атмосферне повітря, гігієнічне регулювання

**Key words:** fungicides, ethylene-bis-dithiocarbamates, labour conditions, working zone air, atmospheric air, hygienic regulation

**Резюме.** Проведено гигиеническую оценку условий труда, изучено содержание метирама и манкоцеба в воздухе при разных способах применения фунгицидов (вентиляторная и штанговая обработки). Оценено потенциальный риск возможного опарного ингаляционного и дермального влияния исследуемых соединений на работающих. Определение этилен-бис-дитиокарбаматов в пробах проведено парофазным газохроматографическим методом. Штанговая обработка культур не сопровождалась поступлением исследуемых соединений в воздух рабочей зоны. Наибольшее количество метирама и манкоцеба выявлено при вентиляторной обработке культур в воздухе рабочей зоны тракториста - 0,02 мг/м<sup>3</sup>. Обнаруженные остаточные количества этилен-бис-дитиокарбаматов не превышают установленные гигиенические нормативы в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе. При всех исследуемых технологиях обработки культур величины потенциального риска возможного опасного влияния этилен-бис-дитиокарбаматов при комплексном поступлении не превышает допустимый уровень (не больше 1).

**Summary.** Hygienic evaluation of labour conditions was carried out, metiram and mancozeb content in the air during different ways of fungicides application (fan and rod spraying) was studied. Potential risk of combined inhalation and dermal influence of studied compounds on workers' health was estimated. Determination of ethylene-bis-dithiocarbamates in samples was carried out by vapor-phase gas-liquid chromatography. Rod spraying of crops was not accompanied with pesticide contamination of working zone air. Maximum of determined metiram and mancozeb content was detected during fan spraying of crops in the working zone air of tractor driver (0.02 mg/m<sup>3</sup>). Detected metiram and mancozeb residues levels were within hygienic standards for the working zone and atmospheric air. Magnitudes of potential risk of ethylene-bis-dithiocarbamates hazardous influence on workers (complex intake) were allowable (did not exceed 1) during all studied pesticide application techniques.

Для захисту сільськогосподарських культур фунгіциди на основі етилен-біс-дитіокарбаматів метираму та манкоцебу в Україні використовують протягом багатьох років [1, 9, 10]. Останнім часом застосовують сумішеві препарати на основі сполук цього класу у поєднанні зі сполуками нових класів (анілідів, анілінопіримідинів, стробілуринів).

Основним компонентом, який може представляти небезпеку для працюючих при застосуванні зазначених фунгіцидів, є саме сполуки етилен-біс-дитіокарбаматів, оскільки вміст їх у

препаративній формі становить від 550 г/кг до 800 г/кг [8].

Враховуючи вищевикладене, метою роботи була гігієнічна оцінка умов праці та потенційного ризику небезпечного впливу фунгіцидів класу етилен-біс-дитіокарбаматів для професійних контингентів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено умови праці осіб, задіяних при застосуванні фунгіцидів (табл. 1), до складу яких входять діючі речовини класу етилен-біс-дитіокарбаматів - метирам та манкоцеб.

**Загальна інформація про препарати та умови їх застосування**

Назва препарату	Діюча речовина, вміст в препаративній формі, структурна формула	Культура, норма витрати препарату	Місце застосування
Валіс М, в.г.	манкоцеб, 706 г/кг  валіфенал, 61,2 г/кг   $[-SCSNH(CH_2)_2NHCSSMn-jn(Zn)m]$	виноград, 2,0 кг/га; томати, 2,5 кг/га	АР Крим, Київська обл.
Фантік, з.п.	манкоцеб, 650 г/кг  беналаксил-М, 40 г/кг   $[-SCSNH(CH_2)_2NHCSSMn-jn(Zn)m]$	виноград, 2,0 кг/га; томати, 2,5 кг/га	Херсонська, Київська обл.
Полірам Дф, в.г.	метирам, 700 г/кг  $\{[-SCSNH(CH_2)_2NHCSS-Zn^{2+}(NH_3)^{+2}]_3(-SCSNH(CH_2)_2NHCSS-)\}_n$	яблуня, 2,5 кг/га; томати, 2,5 кг/га	Київська обл.
Кабрію Топ, в.г.	метирам, 550 г/кг  піраклостробін, 50 г/кг   $\{[-SCSNH(CH_2)_2NHCSS-Zn^{2+}(NH_3)^{+2}]_3(-SCSNH(CH_2)_2NHCSS-)\}_n$	виноград, 2,0 кг/га; томати, 2,0 кг/га	АР Крим, Київська обл.

Вентиляторна обробка виноградників та яблуневого саду здійснена із застосуванням вентиляторного обприскувача ОПВ-2000 і штангова обробка томатів - штанговим обприскувачем ОПШ-2000 (ОП-2000), агрегованих з трактором МТЗ-80 (МТЗ-82).

Гігієнічну оцінку умов праці при застосуванні препаратів здійснювали відповідно до «Методических указаний по гигиенической оценке новых пестицидов» [4].

При здійсненні робіт всі задіяні особи працювали у спеціальному одязі, а саме в комбінезоні із синтетичної тканини та черевиках, а також

використовували гумові рукавички та респіратори. Всі робітники пройшли спеціальну підготовку та мали допуск до роботи з пестицидами й агрохімікатами.

До початку проведення робіт та після їх завершення був проведений медичний огляд працюючих, який включав вимірювання артеріального тиску, пульсу, оцінювання стану шкірних покривів, враховували також наявність скарг на загальне самопочуття.

Метеорологічні умови в період проведення робіт (табл. 2) відповідали вимогам, передбаченим у [7].

## Метеорологічні умови при проведенні обробок

Препарат	Культура	Метеорологічний параметр, одиниці вимірювання (n = 3)			
		температура повітря, °C	атмосферний тиск, мм рт. ст.	відносна вологість, %	швидкість руху повітря, м/с
Фантік	виноград	25±1	755±3	65±4	1,5±0,1
	томати	26±1	750±3	60±3	1,0±0,2
Валіс М	виноград	25±1	755±4	65±2	1,5±0,2
	томати	24±1	747±3	55±2	1,5±0,2
Полірам Дф	яблуна	23±1	748±4	54±2	1,5±0,2
	томати	25±1	750±5	55±3	3,0±0,5
Кабріо Топ	виноград	25±1	750±5	60±4	2,0±0,2
	томати	20±1	755±6	75±4	0,8±0,3

Визначення вмісту метираму й манкоцебу в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, змивах з відкритих ділянок шкіри, гумових рукавичок та в нашивках зі спецодягу працюючих проводили парофазним газохроматографічним методом [3, 5].

Оцінку потенційного ризику можливого небезпечно впливу фунгіцидів класу етилен-біс-дитіокарбаматів на працюючих при інгаляційному, дермальному та комплексному надходженні проведено відповідно до Методичних рекомендацій, затверджених МОЗ України № 324 (13.05.2009 р.) [6]. Одержані в ході натурних досліджень результати обробляли методами варіаційної статистики, використовуючи програму Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних літературних джерел [10, 11, 12] показав, що при пероральному надходженні метираму й манкоцебу в організм щурів ЛД<sub>50</sub> становить > 5000 мг/кг, при дермальному ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг, інгаляційному - ЛК<sub>50</sub> - > 4760 мг/м<sup>3</sup>. Метирам чинить слабку місцево-подразнюючу дію на шкіру і слизові оболонки, манкоцеб чинить слабку подразнюючу дію на шкіру та виражену дію на слизові оболонки, сполуки проявляють сенсibiliзуючі властивості.

При вивченні субхронічної і хронічної токсичності сполук класу етилен-біс-дитіокарбаматів органами-мішенями були печінка, щитоподібна залоза. Метирам не має канцерогенної, тератогенної, ембріотоксичної дії та репродуктивної токсичності. Манкоцеб не чинить мутагенної, тератогенної дії. Метирам у більшості тестів мутагенної дії не проявляв. Тільки в двох тестах in vitro у великих дозах були отримані слабо пози-

тивні результати. Манкоцеб ембріотоксичний у високих дозах. Манкоцеб належить до порогових канцерогенів групи 2Б. Віддалені ефекти дії етилен-біс-дитіокарбаматів не є лімітуючими при оцінці їх небезпечності.

Таким чином, відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності [2] манкоцеб та метирам віднесені до II класу небезпечності (лімітуючий критерій – інгаляційна токсичність).

Усереднені результати досліджень умов праці осіб, задіяних при використанні різних технічних засобів для обробки культур, наведено в табл. 3-4.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, при приготуванні робочих розчинів у зоні дихання операторів розчинного вузла максимальний вміст досліджуваних сполук становив 0,01 мг/м<sup>3</sup>. При проведенні вентиляторної обробки культур у зоні дихання тракториста виявлено метирам у кількості 0,02 мг/м<sup>3</sup>, при штанговому способі застосування фунгіцидних препаратів не відбувалось надходження досліджуваних речовин у повітря робочої зони трактористів. Отримані результати свідчать про те, що при застосуванні досліджуваних фунгіцидів не відбувається перевищення встановлених гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони (ОБРВ: манкоцеб – 0,5 мг/м<sup>3</sup>, метирам – 0,1 мг/м<sup>3</sup>).

Через 1 годину після вентиляторної обробки вміст метираму й манкоцебу в повітрі в зоні обробки становив 0,03-0,05 мг/м<sup>3</sup>, після штангової обробки - 0,03 мг/м<sup>3</sup>. Через 3 і 7 діб після штангової і вентиляторної обробки залишкові кількості досліджуваних речовин у повітрі в зоні обробки не виявлено.

Таблиця 3

**Вміст метираму та манкоцебу у пробах повітря**

Проба	Вентиляторна обробка		Штангова обробка	
	метирам	манкоцеб	метирам	манкоцеб
Повітря в зоні дихання заправника (горловина баку), мг/м <sup>3</sup>	0,01±0,0017	0,01±0,003	<0,001*	<0,005
Повітря в зоні дихання тракториста (кабіна трактора), мг/м <sup>3</sup>	0,02±0,003	<0,005	<0,001	<0,005
Повітря в зоні обробки (центр ділянки), мг/м <sup>3</sup> : - через 1 годину	0,03±0,0033	0,05±0,001	0,03±0,01	<0,005
- через 3, 7 діб	<0,001	<0,005	<0,001	<0,005
Повітря в зоні можливого зносу на відстані від краю ділянки, мг/м <sup>3</sup> : - 300 м	-	-	<0,001	<0,005
- 500 м	<0,001	<0,005	-	-

Примітки: 1. «\*» – не виявлено при межі кількісного визначення: метирам – 0,001 мг/м<sup>3</sup>, манкоцеб – 0,005 мг/м<sup>3</sup>; 2. «-» – дослідження не проводили

У повітрі на відстані 300 м і 500 м від місця проведення штангової і вентиляторної обробки культур залишкові кількості метираму й манкоцебу не виявлено (табл. 3). Отримані результати свідчать про відсутність зносу досліджуваних сполук на прилеглі території.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 4, встановлено, що найбільший вміст метираму й манкоцебу в змивах з поверхні рукавичок заправ-

ників (0,0017-0,018 мг). У нашивках на спецодязі працюючих метирам і манкоцеб виявлено на різних ділянках у межах – 0,001-0,016 мг/дм<sup>2</sup>.

У змивах з відкритих ділянок шкіри заправника і тракториста та у змивах з поверхні шкіри під спецодягом досліджувані речовини не виявлено. Зазначене свідчить про те, що застосування засобів індивідуального захисту захищає працюючих від впливу цих сполук.

Таблиця 4

**Вміст метираму та манкоцебу в змивах з поверхні відкритих ділянок шкіри і нашивках на спецодязі працюючих**

Об'єкт дослідження	Вентиляторна обробка		Штангова обробка	
	метирам	манкоцеб	метирам	манкоцеб
Змиви, мг на всій поверхні **:				
Заправник: - обличчя, шия, кисті рук	<0,001*	<0,001	<0,001	<0,001
- рукавички	0,0017± 0,0002	0,013± 0,002	0,005± 0,0001	0,018± 0,002
Тракторист: - обличчя, шия, кисті рук	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Нашивки на спецодязі, мг/дм <sup>2</sup> поверхні:				
Заправник: - груди, передпліччя, плечі, спина, стегна, гомілки	<0,001	0,016± 0,002	0,006± 0,0004	0,016± 0,003
Тракторист: - груди, передпліччя, плечі, спина, стегна, гомілки	0,0025± 0,0002	0,003± 0,001	<0,001	<0,001

Примітки: 1. «\*» – не виявлено при межі визначення: метирам – 0,001 мг, манкоцеб – 0,001 мг; 2. «\*\*» – змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих ділянок працюючих. Площа поверхні, дм<sup>2</sup>: обличчя – 6,5; шия – 2,6; плечі – 29,1; передпліччя – 12,1; кисті рук – 8,2; груди – 35,5; спина – 35,5; стегна – 38,2; гомілки – 23,8

Отримані в ході натурних досліджень результати були використані для розрахунку потенційного ризику шкідливого впливу досліджуваних фунгіцидів класу етилен-біс-дитіокарба-

матів на організм працюючих при інгаляційному, дермальному та комплексному надходженні (табл. 5). Встановлено, що при вентиляторній і штанговій обробці культур ризик шкідливої дії



метирану при інгаляційному надходженні для заправників і трактористів коливається в межах від 0,005 до 0,4 умовних одиниць (у.о.), манкоцебу - 0,007-0,027 у.о. Достовірних розбіжностей залежно від характеру виконуваних виробничих операцій не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Ризик шкідливої дії при дермальному надходженні метирану у більшості випадків однаковий для заправників і трактористів та коли-

вається в межах 0,042–0,074 у.о. При цьому не виявлено достовірних розбіжностей залежно від характеру виконуваних виробничих операцій ( $p > 0,05$ ). Ризик шкідливої дії при дермальному надходженні манкоцебу 0,215-0,952 у.о. При цьому виявлено, що у заправників ризик при дермальному надходженні манкоцебу достовірно вищий, ніж у трактористів ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

**Величини потенційного ризику небезпечного впливу метирану й манкоцебу при різних шляхах надходження**

Показник, одиниці вимірювання	Діюча речовина	Вентиляторне обприскування		Штангове обприскування	
		заправник	тракторист	заправник	тракторист
Інгаляційний ризик, у.о.	метиран	0,050± 0,005	0,400±0,02	0,005± 0,0008	0,020± 0,006
	манкоцеб	0,010	0,020	0,007	0,027
Дермальний ризик, у.о.	метиран	0,042± 0,0001	0,055± 0,0003	0,074± 0,003	0,042± 0,001
	манкоцеб	0,743± 0,092	0,215± 0,013	0,952± 0,022	0,226
Комплексний ризик, у.о.	метиран	0,089± 0,007	0,455± 0,02	0,079± 0,003	0,063± 0,002
	манкоцеб	0,753± 0,09	0,235± 0,013	0,958± 0,02	0,253

Комплексний ризик для осіб, зайнятих вентиляторною і штанговою обробкою культур фунгіцидами на основі метирану, є значно нижчим за 1 і коливається в межах 0,063–0,455 у.о. (див. табл. 5). При цьому не виявлено достовірних розбіжностей залежно від характеру виконуваних виробничих операцій ( $p > 0,05$ ). При різних способах обробки культур фунгіцидами на основі манкоцебу комплексний ризик для працівників становив 0,235-0,958 у.о. Встановлено, що при застосуванні манкоцебу комплексний ризик для заправників достовірно вищий, ніж у трактористів ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що не залежно від типу застосовуваної техніки комплексний ризик для працюючих не перевищує допустимий рівень ( $< 1$ ).

На підставі проведених досліджень були рекомендовані строки виходу працюючих на оброблені препаратами Валіс М, Фантік, Полірам Дф, Кабріо Топ ділянки – 3 доби для проведення механізованих робіт, 7 діб – ручних робіт.

**ВИСНОВКИ**

1. Встановлено, що в реальних умовах проведення вентиляторної і штангової обробок

фунгіцидами Валіс М, Фантік, Полірам Дф, Кабріо Топ при дотриманні рекомендованих агротехнічних і гігієнічних регламентів безпечного застосування не спостерігається перевищення гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та не відбувається порушення гігієнічних вимог з позиції охорони праці.

2. Визначені максимальні величини потенційного ризику можливого шкідливого впливу метирану й манкоцебу на організм працюючих (вентиляторна, штангова обробка) при комплексному надходженні через дихальні шляхи і шкіру для заправників становили - 0,958±0,02, трактористів - 0,455±0,02, що не перевищує допустимий рівень ризику.

3. Встановлено, що при вентиляторній і штанговій обробці культур препаратами Валіс М, Фантік, Полірам Дф, Кабріо Топ через 3 і 7 діб не спостерігається перевищення гігієнічних нормативів метирану й манкоцебу, що дозволило науково обґрунтувати строки безпечного виходу працюючих для проведення механізованих робіт – 3 доби, ручних робіт – 7 діб.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Антонович Е.А. Качество продуктов питания в условиях химизации сельского хозяйства: Справочник / Е.А. Антонович, Л.К. Седокур. – К.: Урожай, 1990. – 240 с.
2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – затв. 28.08.98. – К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20с.
3. Методика виконання вимірювань масової концентрації метираму в атмосферному повітрі та повітрі робочої зони парофазним газохроматографічним методом: МВ № 300-2001 // Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2004. – Зб. 37. – С. 167-172.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. утв. 13.03.87. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210с.
5. Методические указания по определению манкоцеба в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны парофазным газохроматографическим методом: МУ № 136-99 // Метод. указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. – К., 2001. – Сб. 29.–С.82-86.
6. Методичні рекомендації “Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об’єктів”. – затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009. – К., 2009. – 29 с.
7. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. – введ. 01.01.89. – М. : Изд-во стандартов, 1991. – 47 с.
8. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Офіційне видання / В.У. Ящук, Д.В. Иванов, Р.М. Кривошея [та ін.]. – К. : Юнівест Принт, 2012. – 831с.
9. Справочник по пестицидам: Гигиена применения и токсикология / Сост. Л.К. Седокур; под ред. А.В. Павлова. – 3-е изд. – К.: Урожай, 1986. – 432с.
10. Сравнительная токсиколого-гигиеническая характеристика фунгицидов на основе этилен-бис-ди-тиокарбаматов и оценка опасности их применения для людей и окружающей среды / В.Г. Бардов, М.М. Коршун, С.Т. Омельчук [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. - №1. – С. 41-49.
11. Metiram: Review report for the active substance metiram / European Commission Health & Consumer Protection Directorate – General. - SANCO/4059/2001 - rev 3.3 - Final. – 2005. – 66 p.
12. Reregistration Eligibility Decision for Mancozeb / United States Environmental Protection Agency. – 2005. – 183 p.



УДК 616.2-002.1-018.73-084-058.862-053.5:615.37

**І.Л. Височина**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНИХ  
ЗАХОДІВ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ  
ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ  
ЗАХВОРЮВАНОСТІ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО  
ВІКУ В УМОВАХ ОРГАНІЗОВАНИХ  
КОЛЕКТИВІВ (ДИТЯЧІ БУДИНКИ)**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. - д. мед. н., проф. О.С. Абатуров)*

**Ключові слова:** діти шкільного віку, дитячі будинки, імунопрофілактика ГРВІ  
**Key words:** school-age children, orphanages, immunoprophylaxis of ARVI

**Резюме.** Представлены результаты клинико - иммунологической эффективности применения иммуномодуляторов растительного («Флавозид», «Иммунин») и синтетического (Липоферон) происхождения у детей школьного возраста из детских домов в схемах профилактики острой респираторной заболеваемости в динамике пятилетнего наблюдения. Эффективность профилактических мероприятий в условиях организованных коллективов с использованием различных иммуномодуляторов составила в среднем 82% за счет уменьшения кратности и длитель-

ности ОРВИ с формированием в последующем более легкого течения острого респираторного заболевания, что достигалось возможностями воздействия на различные звенья иммунитета в группах обследованных детей.

**Summary.** *The results of the clinical-immunological efficacy of herbal immunomodulators ("Flavozid", "Immunin") and of synthetic origin (Lipoferon) included in schemes to prevent acute respiratory illness in school children from orphanages in the dynamics of the five-year follow-up are presented. Prevention activities in organized groups with various immunomodulators averaged 82% at the expense of reduce of multiplicity and duration of ARI, with subsequent formation of milder course of acute respiratory disease; this was achieved by effect on the various links of immunity in groups of children surveyed.*

Необхідність подальшого удосконалення та оцінка ефективності вже існуючих профілактичних заходів щодо зниження рівня гострої респіраторної захворюваності у дітей підтверджується високою питомою вагою гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в дитячій популяції (близько 70% від всієї інфекційної патології), а також існуючим ризиком ускладненого перебігу ГРВІ, особливо серед часто хворіючих дітей, що, насамперед, пов'язано з транзиторною неспроможністю імунної системи у цих дітей [4, 6, 8, 9]. Рівень інфекційної захворюваності у дітей з дитячих будинків перевищує показники дітей з сімей, а значущість респіраторної захворюваності зумовлена низкою факторів ризику, частка з яких детермінована особливостями та характеристиками самого організованого колективу, в якому ці діти проживають [6, 10]. Тому метою цього дослідження було вивчення клініко-імунологічної ефективності профілактичного використання імуномодуляторів природного та синтетичного походження у дітей шкільного віку в умовах дитячих будинків.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Це клініко-імунологічне дослідження ефективності використання різних імуномодуляторів у схемах профілактики ГРВІ в умовах організованих колективів було добровільним, повністю відповідало вимогам біоетичного комітету та узгоджувалося з офіційними опікунами дітей, медичними працівниками та вихователями дитячих будинків. Дозування, режим та схеми призначення препаратів проводилося тільки відповідно до інструкції та за рекомендаціями виробників.

Клінічне обстеження у 146 дітей шкільного віку з дитячих будинків включало в себе аналіз анамнестичних даних, оцінку результатів власного об'єктивного обстеження з урахуванням даних висновків оглядів вузьких спеціалістів та результати катамнестичного спостереження за цими дітьми мінімум протягом року після

закінчення різних курсів профілактичних заходів.

Критеріями включення дитини до цього дослідження були наявність стану соматичного здоров'я та відсутність симптомів гострого інфекційного процесу або загострення хронічного вогнища інфекції, що підтверджувалося результатами власного об'єктивного обстеження напередодні та в динаміці проведення профілактичного курсу терапії.

До першої групи спостереження увійшли 48 дітей з дитячих будинків віком від 7 до 17 років, які в схемі профілактики гострої респіраторної захворюваності отримували вітчизняний рослинний сироп «Флавозід®» («Екофарм»; Україна), активною речовиною якого є протейфлазид (похідне з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L.), імунокоригуючі властивості якого пов'язані зі стимуляцією синтезу ендогенного  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів [2].

Препарат «Флавозід®» з профілактичною метою призначався протягом двох тижнів за схемою залежно від віку дітей. Для дітей віком від 7 до 9 років перші три дні терапії «Флавозід®» призначався по 4 мл двічі на день, з четвертого до чотирнадцятого дня терапії – по 5 мл 2 рази на день; для дітей від 9 до 12 років – перші три дні по 5 мл двічі на день, з четвертого дня – по 6 мл 2 рази на день; і дітям, старшим за 12 років – перші три дні терапії – по 5 мл двічі на день, з четвертого дня по 8 мл 2 рази на день. Сироп «Флавозід®» вживався натще, за 20-30 хвилин до їжі [2].

Обсяг імунологічного дослідження у дітей першої групи спостереження включав у себе вивчення рівня вмісту CD25+, цитокінів IL-4, -10, -12p70 (ELISA, Diaclone, France) та TGF- $\beta$ 1 (DRG ELISA, Germany) у сироватці крові двічі - до початку та після проведення профілактичного курсу терапії.

До другої групи спостереження увійшли 70 дітей шкільного віку з дитячих будинків, які в

схемі профілактики ГРВІ отримували комплексний рослинний препарат «Імунін» у вигляді желе («American Norton Corporation», США), який вміщує екстракти 43 лікарських рослин, що забезпечує його адаптогенну дію, імуномодулюючий ефект зумовлений активацією фагоцитозу та стимуляцією продукції інтерферону, а антисептична дія пов'язана з високим вмістом вітаміну С і мікроелементів (кремній, цинк, магній, йод, залізо) [3]. З метою профілактики ГРВІ в умовах організованих колективів у всіх дітей другої групи спостереження рослинний препарат «Імунін» застосовувався по 1 чайній ложці з рідиною двічі на день протягом місяця [3].

Всім дітям другої групи спостереження проводили оцінку мукозального імунітету з вивченням вмісту протимікробних білків лактоферину,  $\alpha$ -дефензину 1-3 в ротоглотковому секреті (Human Lactoferrin та Human HNP 1-3; Nycult® biotech, НТВ, «БиоХимМак») та SIgA в слині (Вектор - Бест, Росія) двічі в динаміці спостереження.

До третьої групи дійсного дослідження увійшли 28 дітей з дитячих будинків, віком від 8 до 16 років, які в схемі профілактики ГРВІ отримували ліпосомальний генно-інженерний інтерферон альфа-2b для ентерального застосування (Ліпоферон, виробництва ЗАТ «Вектор - Медика»), протівірусні й імунокоригуючі властивості якого забезпечуються стимуляцією продукції власного інтерферону, а ліпосомальна форма випуску підвищує його фармакологічні ефекти зі збереженням високого рівня безпечності та ефективності [7, 11]. Дітям третьої групи препарат Ліпоферон призначався у дозі по 250 тисяч МО перорально за 30 хвилин до їжі 2 рази на тиждень протягом одного місяця [7].

При вивченні імунного статусу у дітей третьої групи в динаміці спостереження двічі оцінювались показники вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25+, IgA, IgM, IgG, рівень TFB1 (DRG ELISA, Germany), вміст цитокінів IL-10, IL-12p40+p70 (ELISA, Diaclone, France) та IL-2 в сироватці крові (ELISA Kit, Finland), а також концентрація SIgA у ротоглотковому секреті (Вектор - Бест, Росія).

Забирання крові та ротоглоткового секрету, проведення бактеріологічних висівів зі слизових зіву та носу здійснювався вранці, натще, в присутності медичного працівника та вихователя дитячого будинку. Всі імунологічні дослідження проводились у лабораторії діагностичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», бактеріологічні дослідження

(висіви зі слизових зіву та носу) - на базі міської централізованої баклабораторії.

Математична обробка результатів дослідження проводилась з використанням статистичних програм "Statgraf", "Matstat", Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості розбіжностей статистичних відбірок використовувались пара- та непараметричні критерії [1, 5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анамнестичних даних всіх обстежених дітей (N = 146 дітей шкільного віку з дитячих будинків), які були включені до дійсного дослідження, показав, що в структурі гострих респіраторних захворювань домінували ГРВІ, на другому місці реєструвалися гострі бронхіти, 1/4 частина обстежених дітей мали в анамнезі гострий ларингіт та/або фаринготрахеїт, а гостра пневмонія реєструвалась на четвертому місці. За критеріями В.Ю. Альбицького, А.А. Баранова [4, 9] з групи часто хворюючих на ГРВІ було 89 дітей (61% спостережень), інші діти характеризувались як епізодично хворюючі на ГРВІ. Хронічні вогнища інфекцій верхніх дихальних шляхів були зареєстровані у переважній більшості обстежених дітей (96 дітей; 65,7% спостережень) за рахунок компенсованого хронічного тонзиліту; аденоїдні вегетації в анамнезі зареєстровані у 37% випадків. Прояви карієсу в анамнезі відзначались майже в половині всіх спостережень.

Дослідження стану біоценозу слизової оболонки мигдаликів і порожнини носа у 96 дітей шкільного віку з дитячих будинків показало, що тільки у 24 дітей (25%) висівали нормальну флору, що відповідало стану еубіозу верхніх дихальних шляхів (ВДШ). У решті випадків (75%) ідентифіковано наявність умовно-патогенної та патогенної флори на слизових ВДШ, бактеріологічна верифікація яких показала, що на першому місці було зареєстровано виділення *St. aureus* (60,4%), а на другому місці - *Str. haemolyticus* (35,4%).

За результатами імунологічного дослідження, проведеного до початку профілактичних заходів, показано, що у клінічно здорових дітей першої групи спостереження залежно від стану бактеріальної колонізації ВДШ існували достовірні відмінності деяких імунологічних показників. Бактеріоносійство *St. aureus* і *Str. Haemolyticus* на слизових ВДШ (табл.1) у дітей шкільного віку з дитячих будинків супроводжувалось достовірно більш високим рівнем вмісту IL-12p70 в сироватці крові порівняно з групою дітей з еубіозом ВДШ ( $p \leq 0,05$ ). В імунному статусі у дітей – бактеріоносіїв також було зареєстровано наявність відносно низького вмісту

IL-10 і, навпаки, у дітей з еубіозом на слизових ВДШ було зареєстровано збільшення продукції IL-10, що поєднувалось з достовірним зни-

женням вмісту TGF-β1 та CD25+ в периферичній крові (p<0,05).

Таблиця 1

**Показники інтерлейкінів в періоді клінічного благополуччя у дітей шкільного віку з дитячих будинків залежно від стану біоценозу на слизових ВДШ (перша група спостереження)**

Показник	Одиниці вимірювання	Діти з бактеріоносійством на слизових ВДШ	Діти з еубіозом на слизових ВДШ
IL-4	пг/мл	0,754 ±0,025	0,724 ±0,021
IL-10	пг/мл	8,196±0,345	14,535±6,144*
IL-12p70	пг/мл	1,082±0,043	0,547±0,059*

Примітка: знаком \* позначені дані, що між собою вірогідно відрізняються p<0,05

Різні напрями змін цитокинового профілю та показників вмісту TGF-β1 і CD25+ в периферичній крові у дітей першої групи спостереження залежно від стану біоцу на слизових ВДШ дозволяють припустити, що бактеріоносійство (*St. aureus* або *Str. Haemolyticus*) призводить до зниження індуктивної дії сингенної флори на проліферацію T-reg клітин, що веде до зменшення їх представництва та зумовлює пролонговану низькорівневу запальну Th1-асоційовану відповідь.

Оцінка показників мукозального імунітету в періоді клінічного благополуччя у дітей другої групи спостереження показала, що залежно від кратності перенесених ГРВІ, у ротоглотковому секреті ЧХД з другої групи спостереження реєструвався достовірно низький вміст протимікробних білків α-дефензинів HNP 1-3 та SIgA порівняно з епізодично хворіючими дітьми (ЕХД) (p≤0,05), і майже у 20% ЧХД концентрація SIgA дорівнювалась або була меншою ніж 46 мг/л; що в п'ять - десять разів нижче мінімального вмісту SIgA в популяції здорових людей (370–670 мг/л). Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті у ЧХД достовірно не відрізнявся від показників ЕХД (табл. 2).

В імунологічному статусі дітей шкільного віку з третьої групи спостереження до початку профілактичного курсу терапії лише показник концентрації TGF-β1 був вірогідно нижчий за показник нормативу тест-системи (p≤0,05). Інші імунологічні показники, зокрема і вміст цитокинів (IL-10,-2, -12p40+p70,) та секреторного IgA у ротоглотковому секреті вірогідно не відрізнялись від показників нормативів тест-систем (табл. 3).

Таким чином, імунологічні характеристики у дітей шкільного віку з організованих колективів у періоді клінічного благополуччя (стан сома-

тичного здоров'я) не мали стійких проявів недостатності або дефіциту різних ланок імунної системи, були досить варіабельні та свідчили про розбалансованість різних рівнів регуляції та/або напруження механізмів імунного захисту, що в частині дійсних спостережень поєднувалось з напруженням мукозального імунітету та проявлялося, насамперед, виразністю дисбіоценозу слизових ВДШ, що й зумовило необхідність проведення профілактичних заходів у групах обстежених дітей шкільного віку з організованих колективів.

Таблиця 2

**Показники мукозального імунітету у часто та епізодично хворіючих дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя (друга група спостереження)**

Показники	ЧХД	ЕХД
α-дефензини 1-3, пг/мл	2266,9 ± 93,4*	2702,46 ±91,9
Лактоферин, пг/мл	28,2 ±2,5	32,1 ± 4,4
SIgA, мг/л	85,6 ± 9,7*	370 – 670

Примітка: знаком \* позначені дані, що вірогідно відрізняються (p≤0,05)

Це дослідження оцінки клініко-імунологічної ефективності застосування імуномодуляторів рослинного та синтетичного походження проводилось у динаміці спостереження протягом 5 років, за результатами якого перенесення всіх препаратів було добрим у переважній більшості дітей, алергічних реакцій не відзначено у жодної дитини, неперенесення вживання желе «Імунін»

через блювоту було зареєстровано у однієї дитини, органолептичні характеристики желе майже у половині випадків асоціювались з незначною гіркотою у роті за рахунок включення в рослинний препарат «Імунін» різних видів перцю гіркого.

Ефективність профілактичного використання імуномодуляторів у схемах профілактики ГРВІ у дітей шкільного віку з дитячих будинків у середньому становила 82% за рахунок зменшення кратності ГРВІ в 1,2-1,5 разу та зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду на 1,8-

2,2 дня. Поряд зі зниженням частоти ГРВІ у дітей з організованих колективів було зареєстровано більш легкий перебіг тих випадків ГРВІ, яких не вдалося запобігти, порівняно з тяжкістю перебігу ГРВІ у період до проведення профілактичних курсів лікування зазначених у дизайні роботи препаратів.

Мікробіологічні дослідження у дітей шкільного віку з організованих колективів після використання рослинних імуномодуляторів показали формування стану еубіозу на слизових ВДШ у більшості дійсних спостережень (90%).

Таблиця 3

**Показники імунного статусу у дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя (третя група спостереження)**

Показник	Одиниці вимірювання	Третя група спостереження	Нормативи тест систем
Лейкоцити	г/л	6,57 ± 0,29	4,5 – 13,5
Лімфоцити	%	52,22 ± 2,28	25 – 45
Лімфоцити	г/л	3,43 ± 0,2	1,125 – 6,075
CD25+	%	8,58 ± 0,6	5 -15
CD25+	г/л	0,29 ± 0,03	0,06 -0,45
IgA	г/л	1,25 ± 0,13	0,8 – 3,7
IgM	г/л	0,96 ± 0,17	0,4 – 2,2
IgG	г/л	13,88 ± 1,08	7,0 – 18,0
TGF-β1	пг/мл	28,81 ± 3,95*	57,75 – 152,25
SIgA	мг/л	333,27 ± 34,94	370 - 670

Примітка: знаком \* позначені дані, що вірогідно відрізняються

В імунному статусі дітей – бактеріоносіїв з першої групи спостереження профілактичне використання фітопрепарату «Флавозід®» призвело до вірогідного підвищення вмісту ІЛ-10 ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) та зниження вмісту ІЛ-12p70 в сироватці крові ( $t=3,5$ ;  $p<0,01$ ), а у дітей з еубіозом (низький початковий вміст ІЛ-12p70) після терапії реєструвалось вірогідне його підвищення ( $t=2,23$ ;  $p<0,05$ ), що дозволяє припустити наявність модулюючого впливу складових препарату «Флавозід®» на регуляцію активності або представництво Т-регуляторних - ІЛ-10-продукуючих клітин.

У ЧХД другої групи спостереження терапія комплексним рослинним препаратом «Імунін» призводила до змін в мукозальному імунитеті за рахунок підвищення концентрації SIgA та лактоферину в ротоглотковому секреті ( $p\leq 0,05$ ) з тенденцією до зниження рівнів  $\alpha$ -дефензинів 1-3 ( $p\geq 0,05$ ).

У дітей третьої групи спостереження після профілактичного курсу препаратом Ліпоферон

реєструвалось вірогідне підвищення вмісту CD25+ клітин та концентрації TGF-β1 ( $p\leq 0,05$ ) на фоні перерозподілення вмісту цитокінів (відносне зниження ІЛ-2,-10 та збільшення концентрації ІЛ-12) у сироватці крові в межах нормативу тест-системи. Беручи до уваги, що початкова концентрація TGF-β1 була майже в 4 рази нижчою, ніж показник нормативу тест-системи (здорові донори), відновлення нормальної кількості трансформуючого фактору росту бета в сироватці крові можна пояснити перерозподіленням субпопуляцій Т-лімфоцитів за рахунок активації Т-регулюючих клітин (CD4+CD25+foxp3) та збільшенням Т3-хелперів, які продукують TGF-β1, що відбувається на фоні відносного пригнічення T-reg1 і підтверджується зниженням продукції цитокіну ІЛ-10 [12-14].

Таким чином, показана клінічна ефективність використання рослинних та синтетичного імуномодуляторів у дітей шкільного віку з організованих колективів за рахунок зменшення кратності та тривалості ГРВІ та формуванням в по-

дальшому більш легкого перебігу гострого респіраторного захворювання, у той час як імунологічні складові ефективності досягалися можливостями впливу на різні ланки імунної відповіді в групах обстежених дітей.

#### ВИСНОВКИ

1. У дітей шкільного віку з організованих колективів у періоді клінічного благополуччя у 75% випадків зареєстровано бактеріоносійство на слизових ВДШ, в етіологічній структурі якого превалюють *St. aureus* та *Str. Haemolyticus*.

2. Імунний статус дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя характеризується нестійкими проявами недостатності різних ланок імунної системи, які є досить варіабельними та свідчать, насамперед,

про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту.

3. Ефективність включення препаратів «Флавозід®»; «Імунін» та Ліпоферон у схемах профілактики ГРВІ серед дітей шкільного віку в умовах організованих колективів становить 82%.

4. Проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з дитячих будинків з використанням імуномодуляторів рослинного або синтетичного походження дозволяє зменшити тривалість перебігу гострої респіраторної інфекції на 1,8-2,2 дня у середньому та зменшити кратність ГРВІ в 1,2 – 1,5 разу протягом року, що супроводжується формуванням більш легкого перебігу тих випадків ГРВІ, яких не вдалося запобігти.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 475 с.

2. Изучение интерфероногенной и антивирусной активности препарата растительного происхождения Протефлазид. Отчет КНИИ эпидемиологии и инфекционных болезней МЗ Украины. — К., 1997.

3. Иммуни (инструкция, свидетельство о регистрации) // <http://nortoncorp.com.ua>.

4. Коровина Н.А. Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Трудный пациент. - 2006. – №9.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320с.

6. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков (диагностика, лечение, профилактика) / В.В. Бережной, И.Б. Ершова, Е.Н. Кунегина [и др.]. – Луганск, 2003.

7. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н.Б.Бажутин, В.В.Золин, А.А.Колокольцов, С.Н. Таргонский // Здоров'я України. – 2007. – №3, февраль. – С. 71.

8. Хаитов Р.М. Руководство по клинической им-

мунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин, А.А.Ярилин.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.–352с.

9. Часто болеющие дети // В.Ю.Альбицкий, А.А.Баранов, И.А. Камаев [и др.]. – Н. Новгород: НГМА, 2003.

10. Шульдзякова О.Г. Респираторные инфекции у детей // Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / под. ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова. — М., 2007. — С. 233-277.

11. Юлиш Е.И. Липосомальная терапия: настоящее и будущее / Е.И. Юлиш, А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1 (10).

12. Development of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells from cord blood hematopoietic progenitor cells / J.F.Hutton, T.Gargett, T.J.Sadlon, S.Bresatz [et al.] // J. Leukoc Biol. – 2009. – Vol. 85, N3. – P. 445-451.

13. Isolation, expansion, and characterization of human natural and adaptive regulatory T cells / S. Gregori, R. Bacchetta, L. Passerini, M.K. Levings [et al.] // Methods. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 380. – P. 83-105.

14. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? / M.A.Curotto de Lafaille, J.Lafaille // J. Immunity – 2009. – Vol. 30, N5. – P. 626-635.



УДК 351.746.1(477):355.21:355.687

*Г.І. Тітов*

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОСОБОВОГО СКЛАДУ СБ УКРАЇНИ

*Військово-медичне Управління СБ України  
(нач. – д.мед.н., проф. І.А. Лурін)*

**Ключові слова:** *медична служба СБ України, особовий склад СБ України*

**Key words:** *Medical care department of Security service of Ukraine, the contingent of Security service of Ukraine*

**Резюме.** *Результаты проведенного исследования свидетельствуют об актуальности проведения системных научных исследований организации медицинского обеспечения личного состава СБ Украины. Определен ряд проблемных вопросов медицинского обеспечения личного состава СБ Украины, решение которых позволит не только оптимизировать систему организации медицинского обеспечения СБ Украины, но и повысить эффективность ее функционирования.*

**Summary.** *The results of conducted research indicate the actuality of carrying out of systemic scientific studies in relation to the organization of medical provision for the contingent of Security service of Ukraine. A number of problem issues of medical provision for the contingent of Security service of Ukraine was established. Their solution will allow not only to optimize the system of medical provision for the contingent of Security service, but to increase its functioning efficiency as well.*

Наприкінці ХХ – початку ХХІ сторіччя перед світовою спільнотою постали нові загрози та виклики у сфері глобальної, регіональної та національної безпеки [1].

Серед найбільш небезпечних сучасних загроз можна виділити такі: поширення проявів міжнародного тероризму (зокрема біологічного), націоналізму, релігійного фундаменталізму й сепаратизму, які є питомим середовищем для виникнення локальних воєнних конфліктів, політичного екстремізму та етнічно-релігійних конфліктів. Зберігається гострота проблем, пов'язаних з неконтрольованим поширенням зброї масового знищення та засобів її доставки, незаконною торгівлею озброєнням і технологією його виготовлення, латентною ескалацією напруженості у зонах „заморожених” конфліктів та ін. [9,57,69].

На сьогодні існує високий ризик виникнення надзвичайних ситуацій природного й техногенного характеру, який є невід'ємною рисою життєдіяльності нашого суспільства, тому відповідна увага приділяється проблемам надзвичайних ситуацій і ліквідації їх наслідків [8,15,38].

Активізація у світі терористичних угруповань через проведення терористичних актів призводить до втрат серед мирного населення і рятувальників (пожежників, військових, лікарів та ін.). Спеціальні служби різних країн світу беруть безпосередню участь у боротьбі з тероризмом і також мають втрати серед особового складу. [13,14,35,67,73].

Проведені дослідження наслідків скоєних терористичних актів свідчать, що до звичайних

(повсякденних) факторів життєдіяльності медичних закладів приєднуються особливі (надзвичайні), до яких система охорони здоров'я не завжди готова. За даними науковців, сьогодні в більшості медичних установ та закладів існує і застосовується безліч планів (протипожежної безпеки, протидії терористичним актам, заходів при несанкціонованому відключенні електропостачання, водопостачання тощо), але вони за своїм змістом, спрямованістю, характером не враховують спільних конкретних заходів з можливим виникненням надзвичайних ситуацій соціально-політичного, природного чи техногенного характеру державного й регіонального рівнів (терористичні акти, локальні військові конфлікти, буревії, повені, викид в атмосферу різноманітних високотоксичних сполук тощо). Ці плани не передбачають ні узгодження відповідних заходів реагування системи охорони здоров'я з силовими структурами (зокрема з їх медичними службами), ні послідовність та обсяг робіт медичних сил у зоні ураження хімічними, радіологічними, біологічними речовинами. Не відпрацьовані схеми евакуації хворих з лікувальних закладів у безпечні зони, відсутні розрахунки потреби в залученні автомобільного та інших видів транспорту, а також взаємодія з регіональними (місцевими) органами державного управління та силами й засобами державної служби медицини катастроф [4, 8, 12].

Оборонна політика України формується відповідно до воєнно-політичної обстановки навколо нашої держави та у світі і має враховувати зміни, що відбуваються в системі міжнародних



відносин як на глобальному, так і на територіальному рівні [16].

Концептуальні засади у сфері оборони України встановлені та регламентуються низкою відповідних законів та підзаконних актів України [24, 42-49, 51].

Необхідно зазначити, що безпека визначається як стан захищеності життєво важливих інтересів особи, суспільства й держави від внутрішніх і зовнішніх загроз політичного, економічного, соціального, військового, технічного, екологічного, інформаційного й іншого характеру, а національна безпека – це захищеність життєво важливих інтересів людини і громадянина, суспільства і держави, за якої забезпечується сталий розвиток суспільства, своєчасне виявлення, запобігання і нейтралізація реальних та потенційних загроз національним інтересам. Об'єктами національної безпеки України є: людина і громадянин – їхні конституційні права і свободи; суспільство – його духовні, морально-етичні, культурні, історичні, інтелектуальні та матеріальні цінності, інформаційне і навколишнє природне середовище і природні ресурси; держава – її конституційний лад, суверенітет, територіальна цілісність і недоторканість. Ст. 6 Закону України “Про основи національної безпеки України” визначені пріоритети національних інтересів України, а саме: захист державного суверенітету, територіальної цілісності [3, 24].

Закон України „Про оборону України” (1992 р.) встановлює засади оборони України, повноваження органів державної влади, основні функції та завдання органів військового управління, місцевих державних адміністрацій, органів місцевого самоврядування, обов'язки підприємств, установ, організацій, посадових осіб, права та обов'язки громадян України. Для виконання завдань територіальної оборони залучаються Збройні Сили України, Національна гвардія України, Служба безпеки України (СБУ), органи та війська Міністерства внутрішніх справ України, Прикордонні війська України та інші військові та невійськові формування, створені відповідно до законодавства України, в межах їх компетенції [46].

СБУ – державний правоохоронний орган спеціального призначення, який забезпечує безпеку України. Кадри СБУ становлять: співробітники-військовослужбовці (ВС), працівники, які уклали трудовий договір з СБУ, а також ВС строкової служби, проходження служби регламентовано відповідними нормативно-правовими актами. Так, до СБУ приймаються на конкурсній,

добровільній і договірній основі громадяни України, здатні за діловими та моральними якостями, рівнем освіти і станом здоров'я ефективно виконувати службові обов'язки [41, 50].

В Україні медичну допомогу ВС надають заклади охорони здоров'я Міністерства оборони (МО) України, Міністерства внутрішніх справ України, СБУ, Державної прикордонної служби України, Служби зовнішньої розвідки України, Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації України, Управління Державної охорони України та Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України [6, 56, 61].

Необхідно відзначити, що сучасна державна політика України в сфері охорони здоров'я здійснюється з урахуванням основних принципів стратегічної політики ВООЗ досягнення здоров'я для всіх людей в Європейському регіоні з метою досягнення позитивного стану здоров'я, а не просто зниження захворюваності, інвалідності та смертності, а також забезпечення сталого розвитку суспільства [11, 23, 33, 39, 58]. Одним із завдань стратегії “Здоров'я для всіх” є зменшення хронічних захворювань, що передбачає вирішення цієї проблеми “за допомогою підсилення первинного рівня охорони здоров'я, міжсекторальних дій та участі суспільства”, загальною метою стратегії є поліпшення стану здоров'я населення, розробка інтегрованих заходів щодо попередження хронічних неінфекційних захворювань, зниження частоти й рівнів факторів ризику [34, 54, 70, 71]. Відповідно до стратегічних напрямків європейської політики «Здоров'я для всіх» в Україні було розроблено та впроваджено Міжгалузеву комплексну програму «Здоров'я нації», в якій передбачена реалізація всіх цих напрямків соціальної політики держави [32].

Стан здоров'я ВС – вагомий чинник боєздатності військ, який має значне економічне та соціальне значення. Основні показники, що характеризують стан здоров'я ВС (смертність та звільнення), мали тенденцію до погіршення. За даними наукових досліджень, існує помітна тенденція до погіршення стану здоров'я ВС кадрового складу як у цілому, так і в більшості формувань збройних сил (ЗС) України, не зважаючи на те, що рівень медичного забезпечення їх залишається на досить високому рівні. Тобто чинники, що мають вирішальний вплив на стан здоров'я ВС, перебувають за межами можливого впливу медичної служби ЗС України. Проведеними дослідженнями було встановлено, що система військової охорони здоров'я потребує: на державному рівні законодавчого та вико-

навчого забезпечення: комплектування ЗС здоровим контингентом, соціального захисту ВС, охорони навколишнього природного середовища тощо; на рівні МО України: нормативного забезпечення безпечних умов діяльності ВС; на рівні командування всіх ланок персональної відповідальності командирів всіх рангів за збереження здоров'я та життя особового складу, дотримання вимог нормативних документів щодо охорони здоров'я ВС; на рівні військово-медичної служби (ВМС) проведення комплексу лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів, пропаганди гігієнічних знань і здорового способу життя, впровадження програм превентивної медицини на основі пріоритетного розвитку первинної медико-санітарної допомоги; на індивідуальному рівні: особистої відповідальності ВС за збереження власного здоров'я [5, 7, 29].

Було встановлено, що реформа ЗС України передбачає повний перехід до комплектування їх на професійній основі. Служба в ЗС пов'язана з високою вірогідністю впливу на ВС стресових факторів, що зумовлені, зокрема, необхідністю розв'язання більшості відповідальних задач при дефіциті часу. Для попередження розвитку дезадаптивних процесів, своєчасного виявлення осіб, які потребують реабілітації, порушуються питання щодо створення системи медико-психологічного супроводження ВС [46-49]. У зв'язку з тим, що існує висока вірогідність порушень психіки ВС, зумовлених напруженістю та обставинами військової служби, а також можливістю виникнення екстремальних ситуацій під час проходження військової служби, доцільно порушувати питання щодо формування сучасної комплексної системи заходів їх реабілітації [59, 63, 68, 72].

Важливо констатувати, що в Україні рівень здоров'я населення сьогодні кваліфікується як незадовільний, оскільки протягом останнього десятиріччя спостерігається зростання рівня загальної смертності населення в межах 4%, тоді як у країнах Європи, навпаки – на 4% відбулося його зниження, а середня тривалість очікуваного життя на 5–10 років менша, ніж в економічно розвинених європейських державах. За вказаний період рівень загальної захворюваності зріс на 10,6%, поширеності хвороб – на 38,9%, природний приріст носить від'ємний характер і коливається від –5,8 до –7,8 на 1000, загальна чисельність населення скоротилася на 7,7%, що, на наш погляд, у подальшому буде негативно відображатися на оборонному потенціалі держави [2].

Ретроспективний аналіз дозволяє констатувати, що за останні 10 років прийнято понад 50 загальнодержавних програм, затверджених на урядовому рівні комплексних заходів, що спрямовані на суттєве покращення і продовження середньої тривалості очікуваного життя громадян, які в цілому дублюють або лише доповнюють одна одну і, на нашу думку, в більшості випадків мають декларативний характер. У той же час спостерігалось вкрай недостатнє ресурсне забезпечення з метою ефективного виконання задекларованих програм, оскільки 4% з них взагалі не фінансувались, фінансування 6% було обмеженим на третину, 10% – майже на половину, 26% програм було профінансовано частково. Наслідком цього стала надзвичайно низька ефективність реалізації державних цільових програм і не досягнення загального покращення здоров'я українського народу [10].

Відповідно до існуючої законодавчо-нормативної бази на медичну службу ЗС України покладено організацію і проведення заходів щодо збереження та зміцнення здоров'я особового складу; забезпечення санітарно-епідеміологічного стану військ; надання медичної допомоги ВС, які захворіли, та їх лікування; пропаганда гігієнічних знань, здорового способу життя; наукова розробка проблем медичного забезпечення ЗС України [66].

У сучасних умовах технічного прогресу в промисловості, на транспорті, в енергетиці, військовій справі значно зростають вимоги до надійності «людського фактора» як найбільш активної ланки соціального-виробничого процесу. Упровадження нової техніки, механізація і автоматизація виробничих процесів, широке використання обчислювальної техніки та інформаційних технологій докорінно змінюють характер роботи, висувають все більш високі вимоги до професійних якостей людини, збільшують економічну й соціальну значущість результатів її діяльності. Значна частина аварійних ситуацій і відмов техніки під час управління складними технічними системами (40-63% у звичайних умовах, 70-75% у складних умовах виробництва) відбувається внаслідок помилок персоналу, що пов'язані з психофізіологічними особливостями працівників [20, 21, 52].

На вирішення проблемних питань щодо забезпечення надійності функціонування «людського фактора» спрямований професійний психофізіологічний відбір, а також інші відповідні психофізіологічні заходи. Важливими заходами, що сприяють збереженню високої працездатності та ефективності діяльності ВС в умовах

підвищеної безпеки, є також психофізіологічний супровід професійної діяльності та психологічна реабілітація [17, 19, 22, 64]. Перелічені складові доцільно об'єднати в єдиній державній системі професійного психофізіологічного відбору працівників, які виконують роботи підвищеної безпеки. Така розвинута система психофізіологічних заходів орієнтована на вирішення проблеми "людського фактора" при виконанні робіт підвищеної безпеки і повинна забезпечити зниження кількості аварій і катастроф з причини помилок виконавців, сприяти профілактиці професійного травматизму та захворюваності, покращенню екологічного стану середовища [18, 27].

Виходячи з цього, значної уваги потребує професійний відбір та збереження здоров'я складу особливого контингенту ВС внаслідок особливих вимог до фізичного та психологічного їх стану, зокрема у зв'язку з економічними витратами на підготовку кадрів високої кваліфікації [62].

У системі забезпечення національної безпеки України значне місце відводиться СБУ як правоохоронному органу спеціального призначення, на який покладено проведення оперативно-службової діяльності щодо попередження, виявлення і припинення розвідувально-підривної діяльності спецслужб іноземних держав та деструктивних дій незаконних військових формувань [50].

Відповідно до ст. 10 Закону України „Про Службу безпеки України” (1992 р.) до складу Центрального Управління СБУ, крім інших органів та підрозділів, згідно з організаційно-штатною структурою входить Військово-медичне управління (ВМУ), що функціонує відповідно до затверджених нормативів.

Організаційна структура військово-медичної служби органів СБУ була визначена з урахуванням необхідності вирішення цілої низки спеціальних завдань, які покладаються на спецслужбу держави. Вони визначали необхідність відбору кандидатів для проходження військової служби, здатних за станом здоров'я, моральними якостями, психофізіологічним станом працювати у найекстремальніших ситуаціях; вирішення експертних питань; створення чіткої системи надання медичної допомоги співробітникам органів держбезпеки в різних специфічних умовах. Питанням організації і функціонування військово-медичної служби в системі органів державної безпеки була присвячена низка наукових робіт [25, 28, 60, 65].

Останніми роками військово-медичні служби СБУ були оснащені найсучаснішим медичним

обладнанням та устаткуванням, у них впроваджені сучасні методи діагностики та лікування, ведеться відповідна наукова робота за актуальними питаннями військової медицини. На сьогодні військово-медична служба СБУ представлена Центральною консультативною поліклінікою, клінічним госпіталем з філіями, центральною військово-лікарською комісією, експертно-психологічною службою, санітарно-епідеміологічним відділом, 26 військово-медичними підрозділами регіональних органів СБ України, санаторно-оздоровчими та іншими закладами [70-73].

Відповідно до Положення про Федеральну службу Безпеки (ФСБ) Російської Федерації (РФ), однією з її функцій є розробка й реалізація програм медичного забезпечення ВС, пенсіонерів всіх сил забезпечення безпеки та членів їх сімей. Охорона здоров'я особового складу ФСБ Росії розглядається як питання відповідальності за безпеку держави. Важливою особливістю відомчої медицини ФСБ є її відповідна взаємодія з оперативними підрозділами, а спеціальними програмами передбачений медичний супровід оперативно-службової діяльності спеціальної служби, що особливо важливо під час проведення антитерористичних операцій та заходів. Заклади охорони здоров'я ФСБ функціонують практично в кожному регіоні Росії, у системі медичного забезпечення функціонують 24 санаторії та будинки відпочинку, де одночасно можуть відпочивати та лікуватися понад 5 тис. осіб. Так, тільки у Москві та Московській області є 9 поліклінік та 2 великих госпіталі, де надається спеціалізована медична допомога в різних клінічних та діагностичних відділеннях, крім того функціонують 3 дитячих оздоровчих табори, у які в літній час на оздоровлення направляється понад 2 тис. дітей співробітників ФСБ [74].

Необхідно зазначити, що питанням оптимізації системи медичного забезпечення військово-медичних підрозділів України (в т.ч. СБУ) присвячені наукові праці М.І. Бадюка (2005 – 2007), В.Я. Білого (2006), М.П. Бойчака (2005 – 2008), Л.А. Голика (2004), Р.Х. Камалова (2006), А.С. Котузи (2006), В.В. Паська (2003), Я.Ф. Радиша (2005), Ю.М. Скалецького (2008), О.Г. Шекери (2010) І.А. Луріна (2011), В.О. Волошина (2009-2012) та ін. У роботах цих авторів розкриваються сучасні тенденції розвитку військової медицини, досліджуються роль і місце військових закладів охорони здоров'я в національній системі охорони здоров'я, аналізуються особливості медичного страхування ВС, наводяться

рекомендації щодо провідних засад взаємодії органів управління цивільною та військовою медициною на різних рівнях тощо. Однак, незважаючи на широкий їх спектр, теоретичні та практичні аспекти оптимізації управління військовою охороною здоров'я, питання щодо створення сучасної системи медичного забезпечення СБУ з урахуванням сучасних загроз і викликів у різні періоди готовності досліджені недостатньо.

Результати проведеного дослідження свідчать про актуальність проведення системних наукових досліджень з питань організації медичного забезпечення особового складу СБУ.

Під час дослідження визначена низка проблемних питань щодо медичного забезпечення особового складу СБУ, вирішення яких дозволить не тільки оптимізувати систему організації медичного забезпечення СБУ, а й підвищити ефективність її функціонування.

### ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних джерел з питань організації медичного забезпечення військовослужбовців в Україні свідчить про те, що вони в

основному віддзеркалюють стан організації медичної служби в системі МО України.

2. Аналіз наявних літературних джерел з питань медичного забезпечення особового складу СБУ України на регіональному рівні з позицій територіальної оборони свідчить про актуальність проведення системних наукових досліджень за цим напрямком.

3. Під час дослідження визначена низка актуальних, але не повною мірою розкритих питань щодо діяльності системи медико-санітарного забезпечення особового складу СБУ України в різні періоди її функціонування, також не знайдено даних щодо організації функціонування системи медичного забезпечення СБУ України в умовах створення єдиного медичного простору України та реформування системи охорони здоров'я.

4. Вирішення зазначених питань дозволить не тільки оптимізувати систему організації медичного забезпечення особового складу СБУ України, а й підвищити ефективність її функціонування з урахуванням сучасної концепції єдиного медичного простору.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні проблеми створення системи оцінки зовнішніх та внутрішніх загроз України: наук.-інформ. збірник / під заг. ред. В. Горбуліна. – К.: Національний центр з питань євроатлантичної інтеграції України, 2006. – № 20.

2. Бахтеева Т. Медицина – не та галузь, що може почекати до “краших” часів / Т. Бахтеева // Ваше здоров'я. – 2009. – 29 трав. – С. 3–4.

3. Біла Книга 2007. Стратег. бюл. прикордон. безпеки України / Адмін. Держ. прикордон. служби України. – К., 2007. – 122 с.

4. Вальков А.В. Разработка плана действий персонала учреждений здравоохранения при угрозе или совершении теракта / А.В. Вальков, Л.Н. Коряковский // Проблемы медицинского обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях мирного времени и в военное время: [доклад]; науч. – практ. конф., Москва // Медицина катастроф. – 2005. – № 3-4. – С. 60.

5. Варус В.І. Стратегія превентивної медицини в охороні професійного здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України у XXI сторіччі / В.І. Варус // Наука і оборона. – 2001. – №2. – С. 20-23.

6. Військово-медична підготовка / під ред. Бадюка М.І. – К.: МП «Леся», 2007. – 484 с.

7. Волик О.М. Динаміка показників здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України кадрового складу за даними щорічної статистичної звітності / О.М. Волик // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я. – 2002. – №3. – С. 15-17.

8. Выгодчинов Н.М. Предупреждение и ликвидация последствий чрезвычайных ситуаций. Функции заведующих отделениями / Н.М. Выгодчинов /

Н.М. Выгодчинов // Здравоохранение. Журнал для руководителя и главного бухгалтера. – 2006. – № 2. – С. 153-159.

9. Гавура В.В. Биологический терроризм – новая проблема эпидемиологии / В.В. Гавура // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 2. – С. 14-18.

10. Гайдаєв Ю.О. Наукове обґрунтування моделі впровадження в Україні Державних цільових програм покращання здоров'я нації : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.02.03 / Ю. О. Гайдаєв. – К., 2007. – 26 с.

11. Голяченко О.М. Територіальний аспект здоров'я людей / О.М.Голяченко, Н.С.Федчишин, І.М.Цідилко // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 2. – С. 32-35.

12. Горішна О.В. Проблеми безпеки діяльності медичних частин і закладів в умовах надзвичайних ситуацій мирного часу (огляд літератури) / О.В. Горішна, Ю.І. Кузменко, Л.В. Булах // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 3-4. – С. 216-219.

13. Готовность больниц к случаям применения оружия массового поражения: первичная оценка. Hospital preparedness for assessment / Treat N. Kimberly, Jonet M. Williams, Paul M. Furbe [et al.] // Ann. Emergency Med. – 2001. – N 5. – С. 562-565.

14. Готовность здравоохранения к реагированию на химический и биологический терроризм – современное состояние проблемы в США. Medical preparedness and response to terrorism with biological and chemical agents – present status in USA / E.K. Naji // Dis. Med. – 2003. – N 1. – С. 51-55.

15. Готовность к биотерроризму: проверка учреждений штата Небраска. Bioterrorism preparedness: a

survey of Nebraska Realth care institutions / Virginia Nelget, Philip W. Smith // Amer. J. Infec. Contr. – 2002. – N 1. – С. 46-48.

16. Гриценко А. Сучасні аспекти оборонної політики України / А.Гриценко // Україна. НАТО. – 2007. – № 3. – С. 5-13.

17. Єна А.І. Методичні підходи до професійного психофізіологічного відбору як важливого чинника забезпечення ефективності професійної діяльності військовослужбовців / А.І. Єна // Військова медицина України. – 2003. – № 3-4. – С. 27-37.

18. Єна А.І. Психофізіологічна реабілітація як фактор підтримки професійної працездатності / А.І.Єна, В.В. Кальниш // Охорона праці. – 2003. – №2. – С. 39-40.

19. Єна А.І. Професійний психофізіологічний відбір як вагомий складовий збереження здоров'я і трудового потенціалу населення України / А.І.Єна, В.В.Кальниш // Ліки України. – 2002. – №2 (55). – С. 7-9.

20. Єна А.І. Професійний психофізіологічний відбір як важливий чинник зменшення кількості аварій і катастроф / А.І.Єна, В.В.Кальниш // Матеріали міжнар. конф. “Антропогенно-змінено середовище України: ризики для здоров'я населення та екологічних систем”. – К., 2003. – С. 8.

21. Єна А.І. Система професійного психофізіологічного відбору працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. н. / А.І. Єна. – К., 2004. – 40с.

22. Єна А.І. Эффективность критериев профессионального психофизиологического отбора / А.И.Єна, В.В.Кальниш // Гигиена труда. — 2002. – Вып. 33. – С. 111-117.

23. Жуков Г.М. Практичні та теоретичні аспекти управління здоров'ям населення / Г.М.Жуков, Ф.П.Ринда // Охорона здоров'я України. – 2002.– № 1 (4).– С. 32-35.

24. Закон України про основи національної безпеки України // Урядовий кур'єр. – 2003. – 30 лип. – С. 1-5.

25. Захараш М.П. Военно-медицинское управление Службы безопасности Украины / М.П. Захараш, А.Н. Кравченко, Н.В. Иванова. – К. : Генеза, 1996. – 18 с.

26. Иванова Н.В. Своеобразие клинических проявлений II стадии гипертонической болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде / Н.В.Иванова, Л.В.Саблина, Н.М.Чмиленко // Матеріали VII нац. конгресу кардіологів України: тез. наук. доп. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 83.

27. Кальниш В.В. Профілактичні технології у збереженні здоров'я і працездатності фахівців в умовах підвищеної небезпеки / В.В.Кальниш, А.І.Єна // Охорона здоров'я України. – 2004. – №1 (12). – С. 36-41.

28. Караванов Л.К. Ведомственное здравоохранение спецслужбы безопасности Украины / Л.К. Караванов, М.П. Захараш, Н.В. Иванова // Материалы междунар. науч.-практ. конф. „Медико-биологические последствия чернобыльской катастрофы 10 лет спустя. Актуальные вопросы военной медицины спецслужб Украины”. – К. : Генеза, 1997. – С.177-185.

29. Концепція професійного здоров'я військово-службовців у Програмі будівництва та розвитку Збройних Сил України / В.Я. Білий, О.О. Сохін, М.М. Вовкодав [та ін.] // Наука і оборона. – 2000. – №3. – С. 22-26.

30. Куликов В.В. Влияние некоторых аспектов военной службы на составление здоровья и семейное положение военнослужащих / В.В.Куликов, В.С.Гзирян // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. – № 34 (231). – С. 62-65.

31. Лисенко О.В. Патологічні зміни головного мозку у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, за даними спіральної комп'ютерної томографії / О.В.Лисенко, А.М.Кравченко // Матеріали VII нац. конгресу кардіологів України: тез. наук. доп. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 108.

32. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 рр. / Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М., Вороненко Ю.В. [та ін.] – К.: ОВ, 2002. – 88 с.

33. Москаленко В.Ф. Охорона здоров'я України в світлі вимог Європейського Союзу, конституційних реформ / В.Ф. Москаленко // Укр. мед. часопис. – 2000.– № 6 (20).– С. 16–18.

34. Москаленко В.Ф. Реалізація в країнах Європи стратегії з формування здорового способу життя в контексті політики «Здоров'я для всіх у XXI столітті» / В.Ф.Москаленко, Т.С.Грузева // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – № 4. – С. 14-20.

35. Мчинов Ю. Система охраны и защиты военных объектов США от диверсионно-террористических действий / Ю. Мчинов // Зарубежное военное обозрение. – 1999. – № 9. – С. 15-19.

36. Новиков В.С. Теоретические и прикладные основы профессионального психологического отбора военнослужащих / В.С.Новиков, А.А.Боченков. – СПб.: Изд-во воен.-мед. академии, 1997. – 188с.

37. Патрушев Н. Медицина безопасности / Н. Патрушев // Аргументы и факты. – 2007. – 13 июня.

38. Петров В.П. Организация мероприятий по предупреждению чрезвычайных ситуаций в учреждениях здравоохранения / В.П. Петров // Здравоохранение. Журнал для руководителя и главного бухгалтера. – 2006. – № 7. – С. 157-172.

39. Підаєв А.В. Пріоритетні напрямки розвитку системи охорони здоров'я в Україні / А.В. Підаєв // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002.– № 4. – С. 5-8. (87).

40. Погодин Ю.И. Психофизиологическое обеспечение профессиональной деятельности военнослужащих / Ю.И.Погодин, В.С.Новиков, А.А.Боченков // Воен.-мед. журнал. – 1998. – Т. 319, №11. – С. 27-36.

41. Положення про проходження військової служби військовослужбовцями Служби безпеки України [Електронний ресурс]: Указ президента України № 1262/2007 – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

42. Про державний матеріальний резерв [Електронний ресурс]: Закон України 1997 р. – Електрон.

дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

43. Про єдину державну систему запобігання і реагування на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру [Електронний ресурс]: Постанова КМ України від 03.08.1998 р. № 1198 – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

44. Про затвердження Державної програми створення єдиної системи надання екстреної медичної допомоги на період до 2010 року [Електронний ресурс]: Постанова КМ України від 05.11.2007 р. № 1290 – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

45. Про мобілізаційну підготовку та мобілізацію [Електронний ресурс]: Закон України 1993 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

46. Про оборону України [Електронний ресурс]: Закон України 1992 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

47. Про основи національної безпеки України [Електронний ресурс]: Закон України 2003 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

48. Про правовий режим воєнного стану [Електронний ресурс]: Закон України 2000 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

49. Про правовий режим надзвичайного стану [Електронний ресурс]: Закон України 2000 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

50. Про Службу безпеки України [Електронний ресурс]: Закон України 1992 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2009. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.

51. Про Цивільну оборону України [Електронний ресурс]: Закон України 1993 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

52. Психофізіологічне забезпечення надійності діяльності персоналу ядерних об'єктів / О.К.Баженов, В.І.Хмельницький, А.І.Єсна [та ін.] // Матеріали міжнар. конф. “Радіаційна безпека здоров'я людини та оточуюче середовище. Проблеми та шляхи їх вирішення на сучасному етапі”. – Маріуполь, 2002. – С. 165-167.

53. Симбирцев Ю.Н. Диагностические и лечебные возможности областной поликлинической спецслужбы / Ю.Н. Симбирцев // Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы 10 лет спустя: Актуальные вопросы военной медицины спецслужб Украины. – К.: Генеза, 1997. – С. 177-178.

54. Системно-ситуаційний підхід до обґрунтування концепції управління розвитком охорони здоров'я / В.М. Пономаренко, В.І. Польченко, О.М. Ціборовський [та ін.] // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2000.– № 4.– С. 92–94.

55. Служба безпеки України становлення, досвід, пріоритети діяльності / за ред. О. Власенко. – К.: Літера-Графік, 1997. – 191 с.

56. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під заг. ред. Ю.В. Вороненька, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

57. Стратегія національної безпеки України [Електронний ресурс]: Указ президента України № 105/2007 – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua.– назва з екрана.

58. Стратегія та пріоритетність у реформуванні системи охорони здоров'я України / В.Рудень, О.Когут, О.Заремба, Н.Лабінський // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2000. – № 3.– С.11–16.

59. Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация / К.В. Судаков // Терапевт. архив. – 1997. – Т. 69, № 1. – С. 70-74.

60. Тітов Г.І. Историчні аспекти становлення медичної служби органів держбезпеки на Дніпропетровщині / Г.І.Тітов // Медичні перспективи. – 2005. – № 2. – С. 140-142.

61. Тітов Г.І. Стан здоров'я військовослужбовців – вагомий чинник обороноздатності держави / Г.І. Тітов // Здоровий спосіб життя: проблеми та досвід: міжнар. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ, 2007. – 49 с.

62. Тітов Г.І. Стан та шляхи оптимізації професійного відбору особливого контингенту військовослужбовців / Г.І. Тітов // Запорозж. мед. журнал. – 2005. – № 4. – С. 92-94.

63. Трінька І.С. Спосіб життя та умови праці операторів частин особливого призначення Збройних Сил Країни (на матеріалах соціологічного дослідження) / І.С.Трінька // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – № 2. – С. 30-32.

64. Удосконалення професійного психофізіологічного відбору льотчиків / Єна А.І., Кальниш В.В., Лях Г.Д., Мусієнко С.Б. // Військова медицина України. – 2004. – №1-2. – С. 100-105.

65. Ченців В.В. Отчет Екатеринославской губернской чрезвычайной комиссии с января 1920 г. по 1 ноября 1921г. / В.В. Ченців. – Днепропетровск: Дніпро, 1994. – 231 с.

66. Шекера О.Г. Медичне забезпечення збройних сил / О.Г. Шекера // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – № 2.

67. A large community outbreak of salmonellosis caused by international contamination of restaurant salad bare / T.J.Torok, R.V.Tauxe, R.P.Wise [et al.] // JAMA. – 1. – Vol. 278, N5. – P. 389-395.

68. Byrne D.G. Antiety and the Heart / D.G.Byrne, A.E. Byrne // Eds D.UY. Byrne, R.H. Rosenman. – New York, 1990. – P. 213-229.

69. Davis C.J. Nuclear blindness: an overview of the biological weapons programs of the former Soviet Union and Iraq / C.J.Davis // Emerg. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 5, N4. – P. 509-512.

70. Fagan L.M. The future of computer applications in health care Medical information / L.M. Fagan, L.E.

Perreault // Computer applications in health care / E.H.Shortlife, L.M.Fagan. Chapter 20.– Addison-Wesley Publishing Company, 1999.– P. 620–644.

71. Implementing and assessing organizational practices in local health departments /Turnock B., Hadier A., Dyal W. [et al.] // Publ. Health. Rep.– 1994. – Vol. 109, N 4. – P. 476-484.

72. Jeri I. Psychosomatic Risk Factors and Coronary Heart Disease indications for Specific Preventive Therapy / I.Jeri; Eds R.H.Rosenman. – Bern, 1983. – P. 15-21.

73. 1998) Tokyo subway sarin attack; disaster management, Part 1: community emergency response / T.Okumara, K.Suzuki, A.Fukuda [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 1998. – Vol. 5. – 613-617.



УДК 616.8:616-056.24-036.83

*А.Г. Кириченко*

## СКЛАДОВІ СИСТЕМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ ВНАСЛІДОК ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»*

**Ключові слова:** первинна інвалідність, нервові хвороби, цереброваскулярні захворювання, індивідуальна програма реабілітації

**Key words:** primary disability, nervous diseases, cerebrovascular diseases, individual rehabilitation program

**Резюме.** Первичная инвалидность в результате цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является актуальной медико-социальной проблемой. Для ее решения необходимо исследовать нейропсихологические и клинико-физиологические особенности течения заболевания, которые необходимо учитывать при составлении индивидуальной реабилитационной программы для эффективного восстановления функциональных нарушений.

**Summary.** Primary disability due to cerebrovascular diseases is a relevant medical and social problem. To solve it, it is necessary to investigate the neuropsychological and clinical and physiological features of the diseases and the development of personality; this must be considered in the preparation of individual rehabilitation program for the efficient recovery of functional disorders.

Захворюваність та поширеність нервових хвороб та ЦВЗ формується переважно за рахунок осіб у віці старше 40 років, які також переважають в інвалідності у працездатному віці, на яку мають вплив соціально-економічні фактори, а зменшує показники передчасна смертність [1].

На цей час проблема інвалідності в осіб працездатного віку внаслідок захворювань нервової системи стає все більш гострою та актуальною, тому що в структурі первинної посідає перше рангове місце. Для вирішення проблеми боротьби з цією патологією в Україні прийнята Державна програма запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр., затверджена Постановою Кабінету Міністрів України № 761 від 31 травня 2006 р. [2], що підкреслює важливість проблеми. Питання реабілітації інвалідів особливо актуальні у теперішній час у зв'язку з прийняттям Закону про реабілітацію інвалідів в Україні (2005) [3] та таких підзаконних актів державного

значення, як Державна типова програма реабілітації інвалідів, затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 08.12.2006 р. № 1686; Положення про індивідуальну програму реабілітації інваліда, затверджене Постановою Кабінету Міністрів України від 23.05.2007 р. № 757; Наказ МОЗ України від 08.10.2007 р. № 623 «Про затвердження форм індивідуальної програми реабілітації інваліда, дитини-інваліда та Порядку їх складання»; Наказ МОЗ України від 07.02.2008 р. № 57 «Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів» [4, 5, 6].

У той же час залишається недостатньо науково обґрунтованими методи профілактики та запобігання первинної інвалідності; методи реабілітації інвалідів неврологічного профілю, а саме формування об'єктивних критеріїв визначення як потреби в реабілітації, так і реабілітаційних можливостей, реабілітаційного потенціалу, необхідних реабілітаційних технологій,

видів реабілітації залежно від наявних структурно-функціональних змін та видів обмеження життєдіяльності, методології формування індивідуальних програм реабілітації (ІПР), складові системи реабілітації та взаємозв'язки між ними [7].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для визначення реабілітаційних складових реабілітаційних особливостей інвалідів працездатного віку було проведено дослідження в клініці ДУ Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України. У дослідження були включені 180 первинно визнаних інвалідів внаслідок ЦВЗ працездатного віку з вперше встановленою II і III групою інвалідності.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Обстежено 180 хворих на ЦВЗ, 38–60 років (середній вік  $46,2 \pm 12,4$  року). Критерієм включення у дослідження було визначення медико-соціальною експертною комісією групи інвалідності, а виключення – наявність тяжких соматичних або неврологічних розладів у стадії декомпенсації, а також інваліди I групи.

У структурі за статтю переважають чоловіки – 58,8 %, жінки становлять – 41,2 % від загального числа. Питома вага чоловіків у віці 40–54 років збільшується до 64,3 %, у віці 55–60 років становить 63,6 % від загальної кількості.

Найвищий показник відзначався серед інвалідів III групи (65,9 %), тому що збільшення частоти та питомої ваги III групи пов'язане з інвалідністю чорнобильців, серед яких вона встановлюється у 50,2 % випадків за рахунок дисциркуляторної енцефалопатії. Частота встановлення її збільшується також через соціальні причини – неможливість працевлаштування хворих у сучасних умовах.

Серед мешканців міста інвалідність розподілялася за тяжкістю таким чином: II – 46,0 %, III – 47,1 %; серед сільських II – 38,4 %, III – 53,3 %. Основною причиною II групи є наслідки ішемічного чи геморагічного інсульту.

Структура чинників ризику інсультів за даними вивченої медико-експертної документації первинно визнаних інвалідами внаслідок ЦВЗ представлена таким чином: гіпертонічна хвороба – 63,2 %, анатомічна патологія екстра- та інтракраніальних артерій – 2,3 %, гіпертонічна хвороба в поєднанні з анатомічною артеріальною патологією – 13,1 %, «церебральний атеросклероз» – 10,0 %, поєднання гіпертонічної хвороби і «церебрального атеросклерозу» – 6,8 %, ревматизм – 4,6 % випадків.

Розподіл за статтю виявив переважання чоловіків (62,2 %) над жінками (37,8 %). Найбільшу питому вагу мали особи, які займалися фізичними видами праці – 46,8+3,97 %, розумовою – 25,95+3,49 %, змішаною – 25,32+3,46 % ( $p < 0,05$ ).

Для відновлення функціональних порушень всім дослідженим були розроблені індивідуальні програми реабілітації, що включали комплекс оптимальних видів, форм, обсягів, термінів реабілітаційних заходів з визначенням порядку і місця їх проведення, спрямованих на відновлення та компенсацію порушених або втрачених функцій організму і здібностей конкретної особи до виконання видів діяльності, визначених у рекомендаціях медико-соціальної експертної комісії.

Індивідуальна програма реабілітації інваліда розроблялася відповідно до Державної типової програми реабілітації інвалідів для повнолітніх інвалідів – медико-соціальною експертною комісією. Визначення конкретних обсягів, методів і термінів проведення реабілітаційних заходів, які повинні бути здійснені щодо інваліда, кошторис витрат за рахунок бюджетних коштів чи загальнообов'язкового державного соціального страхування, а також контроль за виконанням ІПР інваліда в межах своїх повноважень здійснюють медико-соціальні експертні комісії, органи праці та соціального захисту населення, служби зайнятості, реабілітаційні установи, розпорядники відповідних коштів. Обсяг реабілітаційних заходів у всіх обстежених відповідав декларованій Державній типовій програмі реабілітації інвалідів.

ІПР інваліда є обов'язковою для виконання органами виконавчої влади, місцевого самоврядування, реабілітаційними установами, підприємствами, в яких працює інвалід, незалежно від їх відомчої підпорядкованості, типу і форми власності.

Індивідуальна програма реабілітації має для інваліда рекомендаційний характер і включає такі розділи: медична, психологічна, фізична реабілітація; професійна і трудова реабілітація; соціальна реабілітація. Вона складалася диференційовано залежно, в першу чергу, від результатів експертно-реабілітаційної діагностики, клінічного діагнозу та особливостей перебігу захворювання, наявності структурно-функціональних порушень, ускладнень, стану адаптаційно-компенсаторних механізмів; ступеня і видів обмеження життєдіяльності, зокрема здібності до трудової діяльності і соціальної не-



достатності, показників реабілітаційного потенціалу та прогнозу.

Повна ефективність ІПР хворих з ЦВЗ була досягнута у 94 % осіб з обмеженням життєдіяльності при проведенні постійного медикаментозно-підтримуючого лікування та диспансерного нагляду в амбулаторно-поліклінічних умовах з періодичним (1-2 рази на рік) підключенням курсового стаціонарного та санаторно-курортного етапів за умови застосування консервативних заходів. Були використані такі види медичної реабілітації: амбулаторно-поліклінічний або диспансерно-поліклінічний; стаціонарний; санаторно-курортний.

У програмах був використаний комплекс відновлювального і підтримуючого лікування ЦВЗ залежно від неврологічних проявів із застосуванням препаратів для профілактики та попередження факторів ризику. Перевага віддавалася вітчизняним препаратам і тільки при їх недостатній ефективності імпортом, дозволим для використання на території України, з періодичним контролем стану хворого з використанням клініко-нейрофізіологічних, функціональних і біохімічних методів дослідження.

Всім пацієнтам було проведено нейропсихологічне обстеження та реабілітація, обсяг яких визначався наявністю патопсихологічних синдромів; їх корекція проводилася відповідно до особливостей клінічної картини нейропсихологічного стану хворого.

За психомоторними показниками в першій групі відзначалось 43,8 % пацієнтів з низькою лабільністю, 37,5 % із середньою та 25 % – високою. У другій – збільшення з низькою 58,8 % та зменшення з середньою 23,5 % і високою

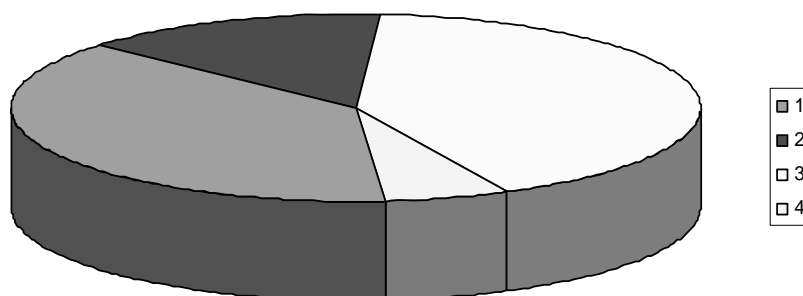
11,8 %. За динамікою максимального темпу рухів у першій переважав тип, що характеризує середньо-слабку нервову систему внаслідок здібностей до короткострокової мобілізації, у другій більшість мала слабку нервову систему.

Підвищення профілю за шкалами невротичної тріади відзначалось у 36,6 % пацієнтів, що свідчить про недостатність у них фізичних і психічних ресурсів для задоволення актуальних потреб, зниження рівня інтрапсихічної адаптації.

Емоційні розлади виявлені в 46-и осіб. У 33 переважали тривожні розлади, у 17 відзначено поєднання тривоги і неглибокої депресії. Особистісний тип психічного реагування в більшості пацієнтів (67 %) був істеричний. Такий тип є суттю соціально опосередкованого ставлення до дійсності та свого місця в суспільстві (на соціально значущі події чи зміни свого статусу). Важливе значення має не сам характер психотравмуючої ситуації, а особистісне ставлення до неї за рахунок соматизації тривоги шляхом формування демонстративної поведінки.

Як показали результати, у більшості хворих діагностуються дезадаптивні типи психічного реагування і становлять у хворих III групи інвалідності 42,3 % та 57,7 % у хворих II групи інвалідності, а адаптивний тип відношення відповідно спостерігався в 38,2 % та 23,5 %, який проявляється як відсутність підвищення за шкалами або як ергопатичний.

Співвідношення між блоками дезадаптивних типів реагування на хворобу у хворих III групи інвалідності розподілилося таким чином: реагування з інтрапсихічною спрямованістю виявлені в 14,7 % від загального числа, з інтерпсихічною – у 41,7 %, та у 5,9 % змішаний (рис. 1)



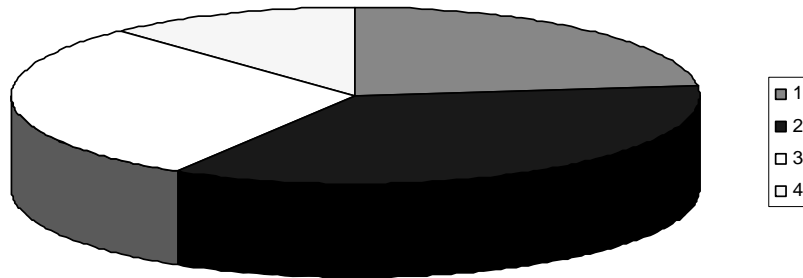
1 – адаптивний, 2 – інтрапсихічна спрямованість, 3 – інтерпсихічна спрямованість, 4 – змішаний тип

Рис. 1. Співвідношення блоків психологічного реагування на хворобу

У хворих II групи інвалідності становить з інтрапсихічною спрямованістю 35,3 %, інтерпсихічною – 29,4 % та змішаний у 12 % (рис. 2).

Як видно з рисунка 1, у пацієнтів відзначається більш питома вага адаптивних типів реагування на хворобу, що пов'язане у них з премор-

бідними особливостями особистості. Прояви дезадаптивного блоку більше відзначалися у хворих II групи інвалідності, які характеризували формування патопсихологічних особливостей внаслідок хвороби.



1 – адаптивний, 2 – інтрапсихічна спрямованість, 3 – інтерпсихічна спрямованість, 4 – змішаний тип (у відсотках)

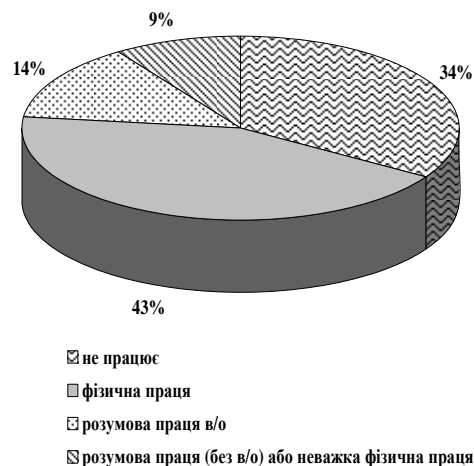
**Рис. 2.** Співвідношення блоків психологічного реагування на хворобу

З нейропсихологічних методів лікування на всіх етапах реабілітації застосовували різні психотерапевтичні заходи, спрямовані на ліквідацію несприятливих патопсихологічних змін, які можна розділити за обсягом на малу і велику психотерапію з включенням психофармакологічних методів впливу (анксиолітиків, антипсихотиків, антидепресантів).

Основою фізичних навантажень для хворих ЦВЗ була дозована ходьба і фізичні тренування з використанням тренажерів, ЛФК. При проведенні фізичної реабілітації необхідний контроль лікаря-інструктора з ЛФК.

При аналізі розподілу досліджуваних за видами трудової діяльності виявлено, що в МСЕК спрямовані переважно особи, зайняті фізичною працею – 43 %; не працюючих – 34 %, 23 % займаються розумовою працею (рис. 3).

Професійна реабілітація включала професійну орієнтацію, професійний відбір, навчання або перенавчання та раціональне працевлаштування. При проведенні професійної експертизи проводилась робота з нормативними, виробничими та санітарно-гігієнічними документами, які допомагали оцінити характер і умови трудового процесу.



**Рис. 3.** Розподіл досліджуваних у групі МСЕК за видами праці

Таким чином, при проведенні адекватної медико-соціальної реабілітації відзначалися позитивні результати відновлення у інвалідів II групи інвалідності внаслідок ЦВЗ: раціонального працевлаштування у 48 % і 71 % часткова медична реабілітація; але в 17 % випадків відзначалися ускладнення, погіршення стану. Для III групи повністю реабілітовані були 69 %; працевлаштовані 63 %. На працевлаштування досліджених впливали не тільки соціальні проблеми, але в більшості випадків патопсихологічні особливості людей з обмеженими можливостями.

#### **ВИСНОВКИ**

1. Для підвищення ефективності диференційованої реабілітаційної програми необхідно про-

вести дослідження функціонального стану нервової та емоційно-психологічної систем особистості.

2. Виявлення патопсихологічних і емоційних порушень та їх корекція повинні бути обов'язковою складовою реабілітаційної програми ЦВЗ.

3. Необхідно більше приділяти уваги працевлаштуванню інвалідів III та II групи з урахуванням соціальних та особистісних складових.

4. Одержані результати можуть бути використані для оцінки реабілітаційного потенціалу й розробки психофізіологічних параметрів прогнозування групи інвалідності внаслідок ЦВЗ.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Іпатов А. В. Комплексна технологія реабілітації інвалідів в Україні / А. В. Іпатов // Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2004. - № 3. – С. 44–45.

2. Пряников И. В. Оценка реабилитационного потенциала пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / И. В. Пряников, Е. В. Ширшова // Клинич. неврология – 2010. – № 2. – С. 14–16.

3. Про затвердження Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 роки: Постанова Кабінету Міністрів України № 761 від 31 травня 2006 р.

4. Про затвердження Державної типової про-

грами реабілітації інвалідів: Постанова Кабінету Міністрів України № 1686 від 8 грудня 2006 р.

5. Про затвердження Положення про індивідуальну програму реабілітації інваліда: Постанова Кабінету Міністрів України № 757 від 23 травня 2007 р.

6. Правовые, организационные и методические основы реабилитации инвалидов. — М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 456 с.

7. Применение критериев оценки ограниченной способности к трудовой деятельности в практике медико-социальной экспертизы / Д. И. Лаврова, С.Н. Пузин, О. С. Андреева [и др.] // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2005. - № 2. – С. 32–43.

