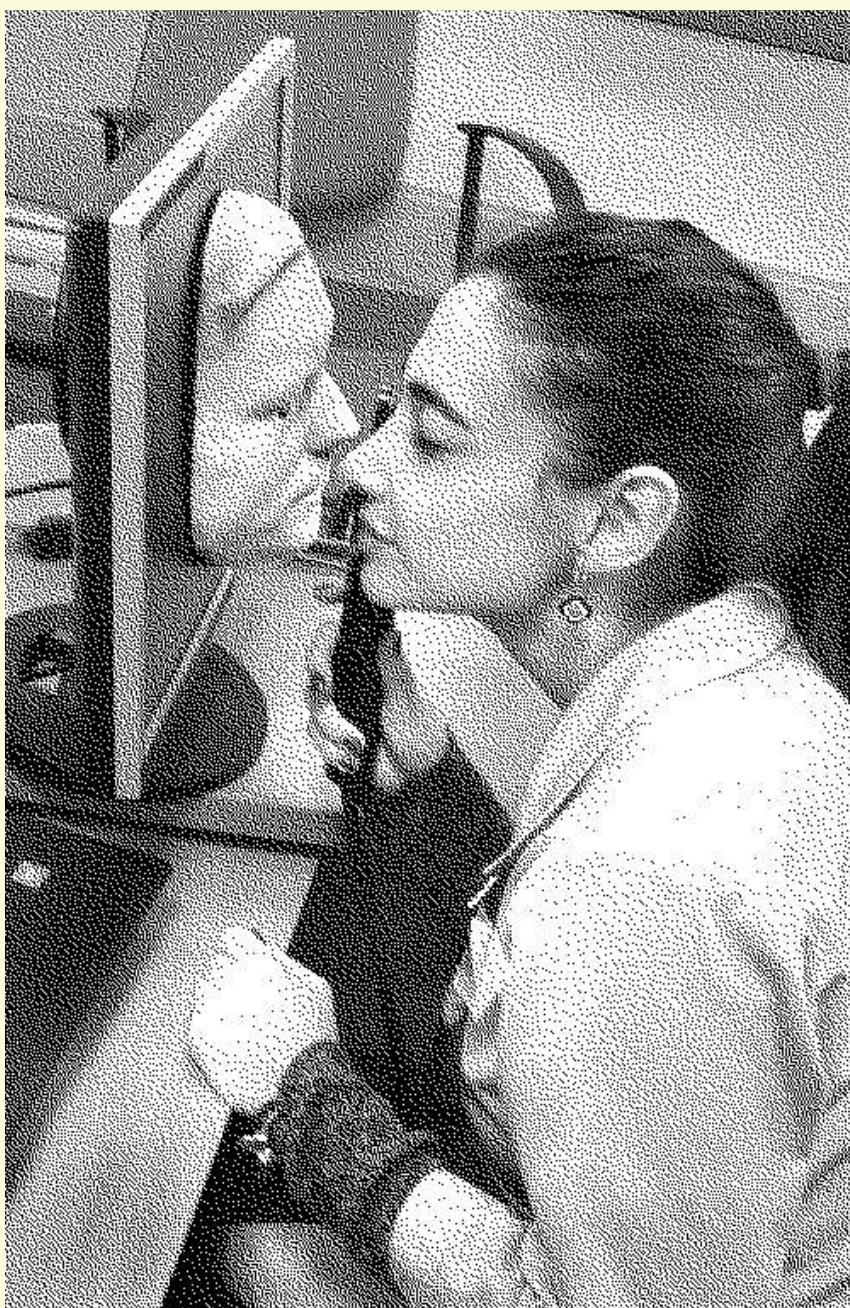


# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (165) 2018



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновник*

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,  
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Науковий редактор*

Член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки  
України, доктор медичних наук, професор В. Й. КРЕСЮН

## *Відповідальний секретар*

Кандидат медичних наук доцент Н. О. РОМАНОВА

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, І. Ю. Борисюк,  
Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський,  
В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гулюк, Б. С. Запо-  
рожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мардашко, А. Є. По-  
ляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова, В. О. Ситнікова, О. І. Тихо-  
нов, В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету  
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-  
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-  
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,  
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-  
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —  
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —  
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський  
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-  
ца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (165) 2018

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**А. А. Гречанова**

**І. К. Каневський**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

Технічний редактор

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці:

**А. В. Попов**

*На фото:*

Нова техніка у навчанні

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

Одеський медичний журнал

№ 1 (165) 2018

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві юстиції України

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 15.03.2018.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 130. Зам. 2042.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS



### Теорія та експеримент

### Theory and Experiment

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ЗМІН СТАНУ  
ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ  
МОРСЬКИХ СВИНОК НА ВСІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ  
В УМОВАХ СТРЕСУ

М. Є. Ковальська

MEDICINE CORRECTION OF CHANGES OF THE STATUS  
OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THYMUS  
OF GUINEA PIGS AT ALL STAGES OF  
THE EXPERIMENTAL ALLERGEN ALVEOLITIS  
DEVELOPMENT UNDER STRESS CONDITIONS

M. Ye. Kovalska ..... 5

СТАН СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ  
І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ  
ТА ТРАВМАТИЧНОМУ РИНИТАХ  
ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ «ІМБИРОЛ»

С. І. Крижна, Ю. О. Київська

STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND  
ANTIOXIDANT SYSTEMS IN BACTERIAL AND  
TRAUMATIC RHINITIS WITH APPLICATION OF  
GEL "IMBIROL"

S. I. Kryzhna, Yu. O. Kyivska ..... 10

ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА  
НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ  
ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫСЫ

А. И. Яцина, А. В. Паршиков,  
Ф. И. Костев, Элтун Зульфугарлы

MIRABEGRON INFLUENCE ON  
THE OVERACTIVE RAT BLADDER  
CONTRACTILE ACTIVITY

A. I. Iatsyna, A. V. Parshikov,  
F. I. Kostev, Eltun Zulfugarli ..... 14



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2018



ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО  
ФІТОГЕЛЮ «ДУБОВИЙ» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРІОДОНТИТІ  
У ЩУРІВ

В. М. Батіг, О. В. Іваніцька,  
А. В. Борисенко, І. О. Селіванська

PROPHILACTIC ACTION OF ORAL MUCOSE-ADHESIVE  
PHYTOGEL "DUBOVYY" AT  
EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN RATS

V. M. Batig, O. V. Ivanitska,  
A. V. Borysenko, I. O. Selivanska ..... 20

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАНИ ШКІРИ  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ  
А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер

FEATURES OF SKIN WOUND HEALING  
IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

A. Yu. Adubetska, S. A. Schneider ..... 24



### *Клінічна практика*

### *Clinical Practice*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФЕРМЕНТНОЮ АКТИВНІСТЮ  
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЄЮ ПЕЧІНКИ  
У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ю. І. Бажора, Ю. С. П'ятницький, П. П. Єрмуракі

THE INTERRELATIONS BETWEEN THE ENZYME ACTIVITY OF  
THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND THE LIVER FUNCTION IN  
PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Yu. I. Bazhora, Yu. S. Pyatnitsky, P. P. Iermuraki ..... 29

ПРОГНОЗ ВЬЖИВАЕМОСТІ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ  
С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА  
НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

І. С. Борисова, Л. В. Крячкова

THE SURVIVAL FORECAST IN PATIENT WITH PNEUMONIA AND  
IMMUNITY DISORDERS ON A BACKGROUND OF  
THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASE

I. S. Borisova, L. V. Kryachkova ..... 34

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ РІЗНИХ СХЕМАХ ЛІКУВАННЯ  
ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ

О. В. Федоренко

THE STATE OF LIPID PEROXIDATION IN DIFFERENT REGIMEN OF  
TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS MYOCARDITIS IN CHILDREN

O. V. Fedorenko ..... 45

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ  
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

М. Б. Запорожченко, Д. Ю. Парубіна, А. В. Сидоренко

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL DOCUMENTATION OF  
PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AT THE REPRODUCTIVE AGE

M. B. Zaporozhchenko, D. Yu. Parubina, A. V. Sidorenko ..... 50



АНАЛІЗ СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ  
ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ  
У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ  
О. М. Комлевой

ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF  
THE EXHALED AIR CONDENSATION IN  
CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

О. М. Komlevoy ..... 55

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ТРЕХКАМЕРНЫМ  
КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

Ю. И. Карпенко, Мохамед Ханафи

DYNAMICS OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICES AND  
TOLERANCE TO THE PHYSICAL LOAD OF  
THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH  
IMPLANTED THREE-CHAMBER PACEMAKER

Yu. I. Karpenko, Mohamed Hanafi ..... 59

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ КРИТИЧНОЮ КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ

Р. Й. Лекан, В. П. Бузовський, В. І. Босенко, І. О. Пенгріна,  
І. Є. Буряченко, І. Р. Лекан, О. В. Попсуйко, А. І. Томак

LONG-TERM RESULTS SURGICAL TREATMENT OF  
NEWBORNS WITH CRITICAL AORTIC COARCTATION

R. Y. Lekan, V. P. Buzovsky, V. I. Bosenko, I. O. Pengrina,

I. Ye. Buriachenko, I. R. Lekan, O. V. Popsuyko, A. I. Tomak ..... 62



### *Випадок із лікарської практики*

#### *Medical Case*

ВИПАДОК ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ  
ЧЕРЕВОРОЗТИНУ І ВІДЕОЕНДОСКОПІЇ У ЛІКУВАННІ  
ХВОРОЇ НА МІОМУ МАТКИ

О. Я. Назаренко

A CASE OF COMBINED USAGE OF ABDOMINAL SECTION AND  
VIDEOENDOSCOPY IN TREATMENT OF  
A PATIENT WITH UTERINE MYOMA

О. Ya. Nazarenko ..... 67



### *На допомогу авторам*

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 75

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 75

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,  
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 77





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	78
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	78
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	80

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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

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

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

*До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.*

*By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 “The Odessa Medical Journal” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.*

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 6 від 25.01.2018 р.

Printed by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University  
Protocol № 6 of 25.01.2018

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2018  
2018 N 1 (165). – 130 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський національний медичний університет, 2018





УДК 616.24-002-008.6-056.3-078.839-06:612.014.484]-08

М. Є. Ковальська

## МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ЗМІН СТАНУ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК НА ВСІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ В УМОВАХ СТРЕСУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 616.24-002-008.6-056.3-078.839-06:612.014.484]-08

М. Е. Ковальская

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В ТИМУСЕ МОРСКИХ СВИНОК НА ВСЕХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

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

Сегодня механизмы формирования экзогенного аллергического альвеолита до конца не ясны. В частности, не изученными остаются вопросы, касающиеся функционального состояния и роли процессов про- и антиоксидантной систем (АОС) в патогенезе экспериментального аллергического альвеолита, тем более в разные периоды развития заболевания.

**Цель** исследования — оценить состояние антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тимусе морских свинок с экспериментальным аллергическим альвеолитом в условиях иммобилизационного стресса в разные периоды его формирования до и после использования препарата корвитина.

Было доказано, что на поздних этапах развития экспериментального аллергического альвеолита в условиях иммобилизационного стресса корвитин проявил выраженное антиоксидантное действие, ингибировал свободнорадикальные процессы, что делает обоснованной и адекватной коррекцию данным препаратом изменений процессов ПОЛ и АОС в тимусе животных в поздние периоды развития экспериментального аллергического альвеолита и стресса. Таким образом, политропность фармакодинамических эффектов с одновременным отсутствием побочных эффектов позволяет утверждать, что корвитин является одним из самых перспективных для изучения современных препаратов фармакотерапии многих патологических процессов, в частности экспериментального аллергического альвеолита в условиях иммобилизационного стресса.

**Ключевые слова:** экспериментальный аллергический альвеолит, антиоксидантная система, прооксидантная система, корвитин, тимус, стресс.

UDC 616.24-002-008.6-056.3-078.839-06:612.014.484]-08

М. Ye. Kovalska

### MEDICINE CORRECTION OF CHANGES OF THE STATUS OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THYMUS OF GUINEA PIGS AT ALL STAGES OF THE EXPERIMENTAL ALLERGEN ALVEOLITIS DEVELOPMENT UNDER STRESS CONDITIONS

*D. Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

**Relevance.** Now the etiological factors of the disease are already known, the mechanisms of formation of exogenous allergic alveolitis are not fully understood. In particular, the questions concerning the functional state and role of prooxidant and antioxidant systems in the pathogenesis of



experimental allergic alveolitis, especially in different periods of the development of the disease, remain unexplored. In the available literature, there are no studies of LPO parameters and antioxidant system activity in the thymus in experimental allergic alveolitis and Korvitin correction. The problem of exogenous allergic alveolitis is urgent and requires further experimental and clinical studies.

**Purpose of the study.** To estimate the state of the antioxidant system and the processes of LPO in the thymus of guinea pigs with experimental allergic alveolitis under conditions of immobilization stress in different periods of its formation before and after the use of the Korvitin.

**Material and methods of investigation.** There were three groups of guinea pigs (n=12): 1st — control, 2nd — EAA under gauze stress conditions on the 34th day of the experiment; 3rd — EAA under conditions of gauze stress on the 34th day of the experiment, which within 10 days was administered intraperitoneally with the drug Korvitin (Borshchagovsky Chemical-Pharmaceutical Plant) at a dose of 40 mg/kg. Then the animals were decapitated and the level of LPO and activity of antioxidant system (AOS) enzymes were determined in the thymus.

**Results of the study.** The MDA level increased by 80.44% compared to the control ( $p < 0.05$ ) at the 34-day test. DK level was not reliable in comparison with the first group of animals. Also, a significant decrease in the activity of antioxidant enzymes in guinea pigs was observed in conditions of combined pathological processes of EAA and immobilization stress. The activity of SOD decreased relative to the control by 55.8% ( $p < 0.05$ ). So in the thymus, the activity of SOD increased significantly by 36.3% ( $p < 0.05$ ), CT activity by 40.4% ( $p < 0.05$ ). The level of MDA after the administration of Korvitin significantly decreased in the thymus of guinea pigs. Thus, the MDA content decreased by 43.48% relative to the animals of the second group ( $p < 0.05$ ), and the DK level was not reliable.

**Conclusions.** At late stages of development of EAA in conditions of immobilization stress, corvitin showed a pronounced antioxidant effect, inhibited free-radical processes. All this makes a reasonable and adequate correction of Korvitin changes in the processes of LPO and AOS in the thymus of animals in later periods of EAA development and stress. Thus, polytropism of pharmacodynamic effects with simultaneous absence of side effects allows us to state that Korvitin is one of the most prospective for the study of modern drugs of pharmacotherapy of many pathological processes, in particular EAA in conditions of immobilization stress.

**Key words:** experimental allergic alveolitis, antioxidant system, prooxidant system, Korvitin, thymus, stress.

## Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) вперше було описано у 1932 р. J. Campbell. Це імуніалергічне захворювання, у патогенезі якого основну роль відіграють алергічні реакції III і IV типів (за класифікацією Gell і Coombs) [1; 2]. Антигенами виявляються здебільшого алергени грибкового, бактерійного походження, тваринні білки та низькомолекулярні хімічні сполуки.

Як алерген виступають переважно інгаляційні екзогенні антигени, які утворюють із відповідними антитілами циркулюючі імунні комплекси. Циркулюючі імунні комплекси, а також специфічні антитіла активізують систему комплементу й альвеолярні макрофаги. Ті, у свою чергу, виділяють біологічно активні речовини, які сприяють проліферації фібро-

бластів і продукції колагену. У результаті цього розвивається альвеолобронхіоліт і відбувається фіброзування інтерстицію. При тривалому надходженні в легені антигену виникають алергічні реакції гіперчутливості сповільненого типу, які спричиняють формування гранульом. Трансформація останніх у сполучнотканинні формування ускладнює розпізнавання ЕАА [3–6].

Ступінь ушкодження й оборотність змін легеневої архітекτονіки залежать від багатьох факторів: характеру експозиції антигену, природи інгаляованих частинок та імунної відповіді пацієнта. Однак слід враховувати, що на пізніх стадіях розвитку ЕАА виникають необоротні зміни, які призводять до інвалідазації пацієнтів [4].

Зважаючи те, що не існує специфічних симптомів і лабо-

раторних тестів для виявлення ЕАА, встановлення діагнозу здебільшого відбувається за аналізом змін даних, проте тотожність клінічної картини з іншими захворюваннями легенів ускладнює цей процес. Усе це дозволяє вважати дане захворювання тяжкою патологією, а вивчення патогенезу ЕАА актуальним.

Оскільки для ЕАА характерний імуніалергічний генез захворювання, цікавим є дослідження змін стану про- й антиоксидантної систем в імунних органах, у тимусі зокрема. Сьогодні вже досліджуються такі зміни на ранніх етапах розвитку ЕАА, проте залишається не вивченим подальший стан антиоксидантної та прооксидантної систем імунного органа — тимуса — у патогенезі ЕАА за умов стресу [5; 6]. Вивчення потребують також стан про- й антиоксидантної систем





у різні періоди розвитку ЕАА і стресу та шляхи корекції виявлених змін.

З цією метою використовували корвітин — модульовану форму кверцетину [7–9]. Кверцетин — представник флавонів класу флавоноїдів, який характеризується високими антиоксидантними, антирадикальними, металохелатуючими, антигіпоксантичними, антиапоптичними, імуномодулюючими, мембраностабілізуючими та капілярно-укріплювальними властивостями; має протизапальні, гіполіпідемічні властивості; пригнічує каталітичні властивості тромбіну; проявляє антигістамінну активність [7–10]. Корвітин є одним з найбільш безпечних та ефективних фармакотерапевтичних засобів у лікуванні багатьох захворювань, що дозволило використовувати його для корекції ЕАА і стресу.

**Мета** дослідження — оцінити стан антиоксидантної системи (АОС) та процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тимусі морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом за умов іммобілізаційного стресу у різні періоди його формування до та після використання препарату корвітину.

### Матеріали та методи дослідження

Усі експерименти на лабораторних тваринах були проведені при дотриманні принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних

принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Дослідження проводили на морських свинках ( $n=36$ ) масою 0,18–0,20 кг, які перебували на стандартному раціоні віварію.

Морських свинок розподілили на три групи ( $n=12$ ): 1-ша — контрольні тварини; 2-га — тварини з ЕАА в умовах іммобілізуючого стресу на 34-ту добу експерименту; 3-тя — тварини з ЕАА в умовах іммобілізуючого стресу на 34-ту добу експерименту, яким протягом 10 діб вводили внутрішньочеревинно препарат «Корвітин» (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод) дозою 40 мг/кг.

Експериментальний ЕАА відтворювали за методикою авторів [11]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейнда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). Після 2 тиж. через кожні 10 днів, вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1 % розчину БЦЖ. Експериментальну модель іммобілізаційного стресу викликали таким чином: іммобілізували тварину на операційному столику на спині, фіксуючи її атравматично — за кінцівки. Тривалість іммобілізації становила 2 год. Іммобілізаційний стрес відтворювали за методом П. Д. Горизонтова [12].

Потім тварин декапітували та визначали в тимусі гомогенату вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом авторів [13], малонового діальдегіду (МДА) за методом автора [14], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [15], активність каталази (КТ) — за В. Holmes, С. Masters [16].

Статистичне опрацювання цифрових даних проводилося з використанням загальноприйнятого методу Стьюдента на ПЕВМ "Robotron" (мова Basic). Статистично достовірними вважалися результати, для яких  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За рахунок посиленого утворення вільнорадикальних сполук виникло компенсаторне напруження окремих складових частин системи антиоксидантного захисту (ДК і МДА). Так, у відповідь на підвищення вмісту продуктів ПОЛ на усіх етапах розвитку ЕАА та іммобілізаційного стресу в тимусі спостерігалось зниження активності СОД щодо показників контролю. Аналогічна ситуація відбувалася з активністю КТ. Аналіз ферментативної активності церулоплазміну (ЦП) у тимусі тварин показав, що у динаміці розвитку ЕАА і стресу спостерігалось поступове зниження активності маркера проти величин інтактних тварин. Інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ зумовило депресію активності ЦП у тимусі, що відображено в табл. 1.

Деякі автори [1; 4; 9] описали, що за умов розвитку запалення, стресу, алергії порушується рівновага між прооксидантною й антиоксидантною системами. Отже, можна стверджувати, що активація ПОЛ — невід'ємна складова частина, важлива ланка запального процесу, яка відображає і характеризує його гостроту, тяжкість, особливості перебігу, ефективність лікувальних заходів.

За умов формування ЕАА та іммобілізаційного стресу в експерименті встановлено підвищення вмісту ДК у тимусі від-



Таблиця 1

**Вміст антиоксидантної системи та процесів  
перекисного окиснення ліпідів у тимусі морських свинок  
з експериментальним алергічним альвеолітом  
за умов іммобілізаційного стресу**

Показник	Група тварин	
	Контрольна (інтактна), n=12	2-га (34-та доба до лікування), n=12
ДК, нмоль/мл (г)	0,019±0,002	0,046±0,003; p<0,05
МДА, нмоль/мл (г)	0,092±0,008	0,166±0,072; p<0,05
СОД, ум. од./мл (г)	0,482±0,080	0,213±0,024; p<0,05
КТ, м. о./мл (г)	1,602±0,212	0,759±0,070; p<0,05
ЦП, мг/л	13,812±0,825	7,62±0,72; p<0,05

*Примітка.* p — достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті та іммобілізаційному стресі до лікування порівняно з даними у контрольній групі.

повідно на 142,10 % (p<0,05) порівняно з контрольними величинами, що вказує на стимуляцію процесів ПОЛ.

Вплив корвітину на показники прооксидантної та антиоксидантної систем у тимусі морських свинок при алергічному альвеоліті за умов стресу подано на рис. 1. Застосування даного препарату викликає зниження рівня ДК на 37,36 % (p<0,05) порівняно з групою морських свинок з ЕАА за умов стресу, яким не вводився цей лікарський посередник.

Результати біохімічних досліджень на 34-ту добу експерименту показали підвищення вмісту МДА в тимусі на 80,44 % (p<0,05) щодо показників інтактної групи. Використання антиоксиданту корвітину спричинило зниження рівня МДА на 43,48 % (p<0,05) порівняно з групою тварин з ЕАА за умов стресу, які не зазнали впливу цього лікарського засобу, що свідчило про його коригувальний вплив на продукти ліпопероксидації.

Визначення активності СОД у тимусі на 34-ту добу експе-

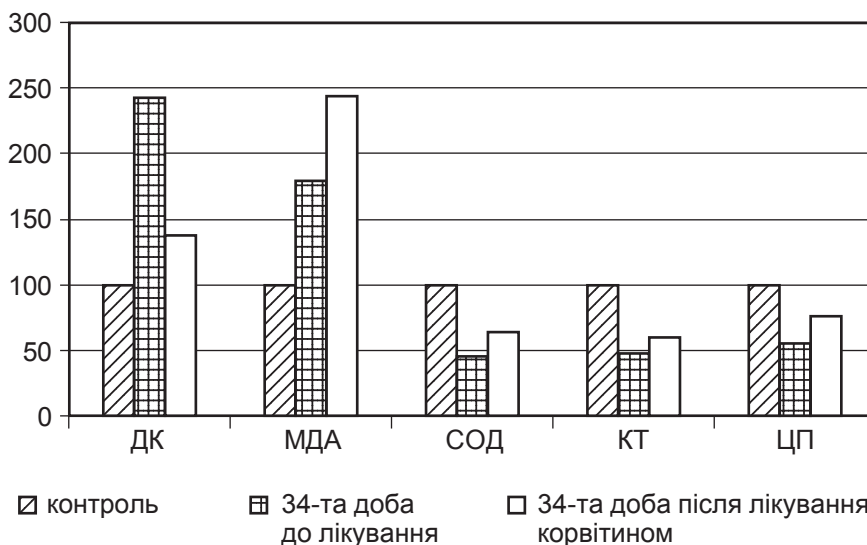
рименту виявило її зниження на 55,8 % (p<0,05) щодо показників контролю до лікування. Введення антиоксиданту корвітину протягом 10 днів зумовлювало підвищення активності СОД у тимусі на 36,3 % (p<0,05) порівняно з тваринами, у яких розвивався альвеоліт за умов іммобілізаційного стресу без застосування даного препарату.

Дослідження активності КТ у тимусі при алергічному альвеоліті та іммобілізаційному стресі показало зниження їх показників відповідно на 52,6 % (p<0,05) порівняно з інтактною групою тварин. Після застосування препарату корвітину активність КТ зросла лише на 40,4 % (p<0,05) порівняно з групою морських свинок із цією поєднаною імунокомплексною патологією, що не зазнали впливу даного препарату.

Визначення активності ЦП у тимусі на 34-ту добу при алергічному альвеоліті за умов іммобілізаційного стресу виявило суттєве їх зниження відповідно на 44,8 % (p<0,05) щодо групи тварин, яким не призначали цей препарат, а після застосування препарату корвітину активність ЦП підвищилася на 24,4 % (p<0,05) порівняно з показниками контрольної групи.

Використання корвітину, що зумовило підвищення активності ЦП порівняно з групою тварин з алергічним альвеолітом за умов стресу, яким не вводили цей препарат, свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники.

Отже, дослідження дії препарату корвітину на окремі показники прооксидантної та антиоксидантної систем у тимусі виявило його коригувальний антиоксидантний ефект на вміст ДК, МДА та активність СОД, КТ і ЦП.



*Рис. 1.* Дія корвітину на показники прооксидантної та антиоксидантної систем у тимусі морських свинок при алергічному альвеоліті за умов стресу

## Висновки

Проведені дослідження свідчать про те, що експериментальний ЕАА у морських свинок є адекватною моделлю для вивчення його патогенетичних механізмів. На пізніх етапах розвитку ЕАА в умовах іммобілізаційного стресу корвітин виявив виражену антиоксидантну дію, інгібував вільнорадикальні процеси. Усе це робить обґрунтованою й адекватною корекцію корвітином змін процесів ПОЛ і АОС у тимусі тварин у пізні періоди розвитку ЕАА та стресу. Таким чином, політропність фармакодинамічних ефектів з одночасною відсутністю побічної дії дозволяє стверджувати, що корвітин — один із найперспективніших для вивчення сучасних препаратів фармакотерапії багатьох патологічних процесів, зокрема ЕАА в умовах іммобілізаційного стресу.

**Ключові слова:** експериментальний алергічний альвеоліт, антиоксидантна система, прооксидантна система, корвітин, тимус, стрес.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В. К., Страфун О. В. Гиперсенситивный пневмонит. *Здоров'я України*. 2016. № 2 (34). С. 22–23.
2. Fagan N. L., Foral P. A., Malesker M. A. et al. Therapeutic Update on Drug-Induced Pulmonary Disorders. *U.S. Pharmacist*. 2011. Vol. 36, N 7. P. HS3–HS8.
3. Glazer C. S. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015. Vol. 21. P. 171–177.
4. Косарев В. В., Бабанов С. А. Экзогенный аллергический альвеолит в терапевтической и профпатологической практике семейного врача. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2012. № 1. С. 56–63.
5. Griese M., Haug M., Hartl D. et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of rare entity in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013. Vol. 8. P. 121–125.
6. Максютин Н. П., Мойбенко А. А., Мохорт Н. А. и др. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / под общ. ред. А. А. Мойбенко. Киев : Наук. думка, 2012. 274 с.
7. Girard M., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 10. P. 99–103.
8. Girard M., Israel-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *The European Respiratory Journal*. 2011. Vol. 37. P. 632–639.
9. Гаврисюк В. К. Принципы лечения больных идиопатическим легочным фиброзом. *Здоров'я України*. 2017. № 1 (38). С. 20–22.
10. Макапьянц Н. Н., Шмелев Е. И. Новые схемы терапии при острых, подострых и хронических вариантах экзогенного аллергического альвеолита. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. № 11. С. 39–44.
11. Орехов О. О., Кирилов Ю. А. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите. *Архив патологии*. 1985. № 10. С. 54–61.
12. Горизонтов П. Д., Белоусова О. И., Федотов М. И. Стресс и система крови. Москва : Медицина, 1983. 338 с.
13. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперексидов липидов в плазме крови. *Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца*. Киев : Здоров'я, 1989. С. 170–171.
14. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989. № 7. С. 8–10.
15. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase. *Biochemie*. 1975. Vol. 57, N 65. P. 657–660.
16. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS letters*. 1970. Vol. 11, N 1. P. 45–48.
17. Glazer C.S. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 171-177.
18. Kosarev V.V., Babanov S.A. Exogenous allergic alveolitis in therapeutic and to the profpatologicheskoy practice of domestic doctor. *Novye Sankt-Petersburgskie vrachebnye vedomosti* 2012; 1: 56-63.
19. Griese M., Haug M., Hartl D. et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of rare entity in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8: 121-125.
20. Maksyutina N.P., Moybenko A.A., Mokhort N.A. et al. *Bioflavonoidy kak organoprotektory (kvertsetin, korvitin, kvertin)*; ed. A.A. Moybenko. Kyiv, Naukova dumka, 2012. 274 p.
21. Girard M., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 99-103.
22. Girard M., Israel-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37: 632-639.
23. Gavrysyuk V.K. (2017) Principles of treatment of patients suffering from idiopathic pulmonary fibrosis. *Zdorovya Ukrainy*, 1 (38): 20-22.
24. Makapyants N.N., Shmelev Ye.I. (2012) New schemes of therapy at acute, subacute and chronic variants of exogenous allergic alveolitis. *Vest. Ros. akad. med. nauk*, 11: 39-44.
25. Orekhov O.O., Kirilov Yu.A. Pathomorphology of lungs and microcirculatory bed of lesser circle of blood at chronic experimental allergic alveolitis. *Arkhiv patologii* 1985; 10: 54-61.
26. Gorizontov P.D., Belousova O.I., Fedotov M.I. *Stress i sistema krovi*. Moscow, Meditsina, 1983, 338 p.
27. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of level of hydroperoxides of lipids in blood plasma. *Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolozni serdtsa*. Kyiv, Zdorovya, 1989, p. 170-171.
28. Korobeynikova E.N. Modification of determination of LP products in the reaction with the thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo* 1989; 7: 8-10.
29. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase. *Biochemie* 1975; 57 (65): 657-660.
30. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett* 1970; 11 (1): 45-48.

## REFERENCES

1. Gavrysyuk V.K., Strafun O.V. (2016) Hypersensitivity pneumonitis. *Zdorovya Ukrainy*, 2 (34): 22-23.
2. Fagan N.L., Foral P.A., Malesker M.A. et al. Therapeutic Update on Drug-Induced Pulmonary Disorders. *U.S. Pharmacist* 2011; 36 (7): HS3-HS8.

Надійшла до редакції 22.12.2017  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. І. Величко,  
дата рецензії 17.01.2018



С. І. Крижна<sup>1</sup>, Ю. О. Київська<sup>2</sup>

# СТАН СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ТА ТРАВМАТИЧНОМУ РИНИТАХ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ «ІМБИРОЛ»

<sup>1</sup> Харківська академія післядипломної освіти, Харків, Україна,

<sup>2</sup> Харківський національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 616.24-002-036.11-092:612.015.11

С. И. Крыжная<sup>1</sup>, Ю. О. Киевская<sup>2</sup>

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ И ТРАВМАТИЧЕСКОМ РИНИТАХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ «ИМБИРОЛ»

<sup>1</sup> Харьковская академия последипломного образования, Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Харьковский национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Проведен один из этапов патофизиологического исследования состояния прооксидантно-антиоксидантной системы в условиях моделирования разных видов ринитов у крыс. В патогенезе развития химического и бактериального ринитов нарушения установлены на системном уровне за счет увеличения ТБК и ДК и уменьшения Кат и ВГ даже на 14-е сутки эксперимента.

Доказано на модели химического и бактериального ринитов, что на фоне активации перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты гель «Имбирол» проявляет выраженные лечебные антиоксидантные свойства по сравнению с референтным препаратом «Пиносол». Эффективность нового геля «Имбирол» имеет более позитивную динамику восстановления АОЗ в сыворотке крови при развитии экспериментальных ринитов и достоверно не отличается от показателей референтного препарата «Пиносол».

**Ключевые слова:** ринит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, гель.

UDC 616.24-002-036.11-092:612.015.11

S. I. Kryzhna<sup>1</sup>, Yu. O. Kyivska<sup>2</sup>

## STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN BACTERIAL AND TRAUMATIC RHINITIS WITH APPLICATION OF GEL "IMBIROL"

<sup>1</sup> Kharkiv Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine,

<sup>2</sup> Kharkiv National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Among the acute infectious diseases, rhinitis occupies a special position. Improper treatment can cause complications. Therefore, the treatment of rhinitis in the initial stages is the optimal for the prevention of severe infectious intracranial diseases. There was created a gel "Imbirol" of local application for the treatment of rhinitis containing a complex of essential oils. The aim was the pathophysiological study of rhinitis and the degree of pharmacological correction with the experimental gel "Imbirol". The research was conducted on the model of acute inflammation of the nasal cavity caused by caustic soda (chemical rhinitis) and intranasal introduction of *Staphylococcus aureus* (bacterial rhinitis). During 9 days rats were treated with an experimental gel and a drug called "Pinosol". The experiment took 36 rats, with bacterial and chemical rhinitis, with treatment and without it. Indicators of peroxidation of lipids and antioxidant system were determined in serum: thiobarbituric acid (TBA) and diene conjugates (DC), reduced glutathione (RG) and catalase (Cat). The obtained research results confirmed the formation of oxidative stress in experimental groups, both in chemical and bacterial rhinitis, according to DK and TBA data at 168.3%, 216.1% (chemical) and 159.4%, 216.1% (at bacterial) compared to intact animals. Application of the experimental new gel "Imbirol" and "Pinosol" allowed to significantly improve the course of both chemical and bacterial rhinitis, that characterized by dynamic equilibrium the indexes of LPO and AOS to a level of intact animals. In group with gel "Imbirol" Cat and RG activity are increased to the level of intact animals: 102.4% and 108.2% (differences between the groups are statistically insignificant). Application of the experimental gel "Imbirol" and "Pinosol" is resulted in the expressed therapeutic effect. The obtained results allow to continue the study of experimental rhinitis, pharmacological influence of the experimental gel "Imbirol".

**Key words:** rhinitis, prooxidant-antioxidant system, gel.



Серед гострої інфекційної патології верхніх дихальних шляхів лідирує риніт. Так, діти дошкільного віку хворіють на вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів 6–12 разів на рік, а дорослі — двічі-тричі. Кількість днів, протягом яких людина хворіє на гострий риніт, за все життя становить 1–2 роки [5].

Дуже високою є захворюваність і на хронічні форми риніту (10–20 % населення). Розвиток запальної реакції, її перебіг залежать від індивідуальних особливостей організму людини та етіологічного чинника. Показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) характеризують гостроту патологічного процесу, його динаміку, ступінь впливу лікувальних засобів й ефективність їх застосування [1; 4]. Зазначимо, що несвоєчасне і неправильне лікування цієї патології може викликати значні ускладнення: гайморит, абсцес головного мозку, гнійний менінгоенцефаліт, тромбофлебіт сигмоподібного і кавернозного синусів. Тому лікування ринітів на початкових стадіях розвитку — оптимальна умова профілактики тяжких інфекційних внутрішньочерепних захворювань [2; 5].

Проведення обґрунтованої фармакотерапії таких станів залишається актуальним питанням сучасної медицини та потребує як вивчення особливостей перебігу, так і впровадження нових форм лікарських засобів. Уперше у Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) науково обґрунтовано склад і розроблено технологію комплексного гелю місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів, зокрема ринітів, «Імбирол», що містить комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева) [6; 8]. Такі складові мають широкий спектр дії, насамперед протизапальну, антибактері-

альну, антисептичну, ранозагоювальну тощо [9].

**Мета** нашого дослідження — проведення одного з етапів патофізіологічного вивчення перебігу різних видів ринітів за параметрами ПОЛ і АОС та ступеня фармакологічної корекції патологічних змін досліджуваним гелем «Імбирол» на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних формах», НДР № 0108U009174; «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», НДР № 0114U000945, 2014–2019 рр.).

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на моделі гострого запалення носової порожнини, яке викликали їдким натрієм (тампон щурам вводили у кожну ніздрю одноразово, час експозиції становив 3 с) протягом 14 діб — хімічний риніт. Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності, нетривалого перебігу і відповідності характеру патології клінічній картині захворювання у людини [2].

Експериментальну модель бактеріального риніту відтворювали шляхом інтраназального одноразового введення музейного штаму *Staphylococcus aureus* (у кожний носовий хід). Починаючи з 6-го по 14-й день після введення бактеріальної культури включно лікували досліджуваним гелем і препаратом порівняння «Піносолом» [5].

В експерименті використовували 36 щурів, яких розподіляли на групи бактеріального та хімічного ринітів, кожну з яких розділяли ще по три групи, окремо виділили групу інтактного контролю. Перша група — позитивний контроль

(тварини, яких не лікували після розвитку патології), до другої та третьої груп були відібрані тварини, яким інтраназально вводили досліджуваний препарат «Імбирол» і референтний препарат (мазь «Піносол») відповідно.

За допомогою біохімічних методів аналізу в сироватці крові визначали показники, які узагальнено характеризують збалансованість проокисних і антиокисних систем, відповідальних за стан процесу вільнорадикального окиснення (ВРО). Пробірку із сироваткою крові центрифугували 10 хв при 3000 об/хв, у надосадовій рідині визначали показники ПОЛ і АОС загальноприйнятими методами [7]. У сироватці крові визначали вміст тіобарбітурової кислоти (ТБК) і дієнових кон'югатів (ДК) за стандартними формулами. Стан АОС оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) і активності ферменту антиоксидантного захисту каталази (Кат) за методом М. А. Корольок і співавт. [3; 10]. Екстинкції вимірювали на УФ-26 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, у яку замість перекису вносили 2 мл води.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартних пакетів програм Excel (2007), Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США) на персональному комп'ютері Pentium III. Вид розподілу ознаки у вибірці визначали з використанням критерію Шапіро — Вілка, а рівність дисперсій розподілу ознак у групах — за допомогою критерію Левена. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і застосовували метод Стьюдента — Ньюмена — Кейлса, а в інших випадках — ранговий аналіз варіацій за критерієм Крускала — Уолліса. Відмінності між вибірками вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  [7].



**Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в сироватці крові щурів з експериментальним хімічним ринітом та за умов лікування «Імбиролом», 14-й день,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Група	ТБК, мкмоль/л	Кат, мкат/л	ДК, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л
Інтактні щури	0,491±0,056	22,67±1,72 <sup>#</sup>	0,416±0,044 <sup>#</sup>	4,654±0,239 <sup>#</sup>
Контрольна патологія (хімічний риніт)	1,061±0,081 <sup>*</sup>	14,78±1,33 <sup>*</sup>	0,700±0,0465 <sup>*</sup>	3,048±0,108 <sup>*</sup>
Щури з експериментальним хімічним ринітом + «Імбирол»	0,555±0,032 <sup>#</sup>	23,23±1,86 <sup>#</sup>	0,528±0,010 <sup>*/#</sup>	5,032±0,409 <sup>#</sup>
Щури з експериментальним хімічним ринітом + «Піносол»	0,653±0,059 <sup>#</sup>	19,21±2,01	0,636±0,043 <sup>*</sup>	4,014±0,282 <sup>#</sup>

*Примітка.* У табл. 1, 2: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі інтактних тварин; # —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контрольних тварин.

### Результати дослідження та їх обговорення

У попередніх відтвореннях подібної експериментальної моделі бактеріального та хімічного ринітів досліджено розвиток вираженого запального процесу за морфологічними ознаками, стан розвитку оксидативного стресу за показниками ВРО інтраназальних змивів і ступінь впливу досліджуваного гелю «Імбирол» порівняно з препаратом «Піносол».

Наступний етап визначення ступеня активації ВРО за показниками системного впливу патологічних чинників унаслідок розвитку різних видів риніту дозволить довести або спростувати антиоксидантні властивості досліджуваного гелю саме на системному рівні. Загальновідомим є той факт, що процес ушкодження тканини будь-яким чином призводить до утворення активних форм кисню (АФК), а отже, і до

розвитку ВРО. Тобто експериментальні моделі ринітів у даному дослідженні достовірно призводили у перші дні експерименту до розвитку оксидативного стресу на системному рівні (табл. 1, 2).

Отримані результати досліджень підтвердили розвиток оксидативного стресу в експериментальних групах як при хімічному, так і бактеріальному ринітах за даними ПОЛ. Так, перекисні сполуки, що утворилися під впливом АФК унаслідок окиснення ліпідів (основні субстрати окиснення) у вигляді ДК і ТБК, достовірно підвищувалися у сироватці крові протягом усього експерименту і залишалися відповідно на рівні 168,3 і 216,1 % при хімічному риніті та 159,4 і 216,1 % при бактеріальному порівняно з інтактними тваринами. Ці дані свідчать про розвиток вираженого оксидативного стресу на системному рівні протягом 14 днів моделювання ек-

периментальної патології, доводячи необхідність фармакологічної корекції подібного стану.

Така необхідність також продиктована і зниженням активності АОС протягом усього експерименту, показники якої не повернулися до норми навіть на 14-й день. На противагу вільнорадикальним процесам в організмі АОС представлена, у першу чергу, системою антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутазою, яка зв'язує АФК із утворенням перекису водню; каталазою, яка деструктурує перекиси в ліпідні гідропероксидази; глутатіонпероксидазою, що редукує ліпідні гідропероксидази за рахунок окиснення глутатіону; глутатіонредуктазою, яка відновлює глутатіон шляхом окиснення НАДФН, останній відновлюється через цитохромний ланцюг і систему природних антиоксидантів — альфа-токоферол, аскорбінова кислота, флавоноїди [10].

Таблиця 2

**Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у сироватці крові щурів з експериментальним бактеріальним ринітом та за умов лікування «Імбиролом», 14-й день,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Група	ТБК, мкмоль/л	Кат, мкат/л	ДК, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л
Інтактні щури	0,663±0,075 <sup>#</sup>	24,020±1,256 <sup>#</sup>	0,443±0,042 <sup>#</sup>	5,090±0,303 <sup>#</sup>
Контрольна патологія (бактеріальний риніт)	1,433±0,109 <sup>*</sup>	13,020±0,892 <sup>*</sup>	0,706±0,032 <sup>*</sup>	3,367±0,135 <sup>*</sup>
Щури з експериментальним бактеріальним ринітом + «Імбирол»	0,749±0,043 <sup>#</sup>	25,390±2,141 <sup>#</sup>	0,513±0,047 <sup>#</sup>	5,953±0,446 <sup>#</sup>
Щури з експериментальним бактеріальним ринітом + «Піносол»	0,882±0,079 <sup>#</sup>	22,380±1,872 <sup>#</sup>	0,538±0,041 <sup>#</sup>	4,565±0,349 <sup>#</sup>



Отримані нами експериментальні дані демонструють, що показники АОС не відновилися до 14-ї доби експерименту. Так, наприкінці 14-ї доби, у групі з експериментальним ринітом показники Кат та ВГ становлять відповідно -34,8 і -34,4 % при хімічному риніті та -45,8 і -33,8 % при бактеріальному порівняно з інтактними тваринами. Тобто протягом усього періоду активність АОС достовірно знаходилася у пригніченому декомпенсованому стані та не досягала показників інтактною групи щурів.

Застосування двох лікувальних засобів з односпрямованим механізмом дії: досліджуваного гелю «Імбирол» і мазі «Піносол» — дозволило значно поліпшити перебіг як хімічного, так і бактеріального ринітів та привести показники ПОЛ і АОС до стану динамічної рівноваги. Підтримання такого стану можливе за рахунок певної організації плазмових і клітинних ліпідів, відновлення динамічної системи обміну мембранних фосfolіпідів і холестерину, що визначають ліпідний рівень окиснення клітинних мембран.

За результатами дослідження відбувалося поліпшення всіх показників ПОЛ на 14-ту добу у групах, яких лікували. Так, знижувалися показники ТБК і ДК при хімічному риніті до 113 % ( $p \leq 0,05$ ) і 127 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з групою щурів, яких лікували гелем «Імбирол». У щурів контрольної патології ці показники залишалися стійко високими навіть на 14-ту добу і перевищували показники норми у 2,61 і 1,70 рази відповідно.

Показники АОС в умовах хімічного риніту набували тенденцію до підвищення активності як маркери здатності організму компенсувати патологічні зсуви при ВРО системного характеру. Так, у групі із застосуванням гелю «Імбирол» спостерігали відновлення активності Кат та ВГ до рівня інтактних тварин — 102,4 та

108,2 % (відмінності між групами статистично незначущі). У групі тварин, яких лікували «Піносолом», відзначали подібну динаміку, але менш виражену. І хоча дані також статистично незначущі, проте повного відновлення за показником Кат (-15,3 %) не відбувалося. У групі з контрольною патологією повного відновлення АОС також не зафіксували: Кат дорівнювала -35 %, ВГ становив -34,4 % ( $p \leq 0,05$ ), тобто процеси ВРО продовжувалися, проте активності захисних чинників не вистачало.

Як видно з результатів, подібну ситуацію можна спостерігати і внаслідок бактеріального риніту. Так, у групі з контрольною патологією ТБК і ДК залишалися підвищеними у 2,61 та 1,6 рази ( $p \leq 0,05$ ) відповідно до інтактною групи, Кат і ВГ були нижче норми на 46 і 34 %. Застосування досліджуваного гелю «Імбирол» і мазі «Піносол» приводило до вираженого лікувального ефекту. Так, відзначали зниження показників прооксидантної системи, але при застосуванні гелю «Імбирол» дані показники не мали статистичних відмінностей від інтактних тварин, а у групі «Піносол» хоча і наближались до норми, та все одно мали достовірні відмінності, що свідчить про часткове відновлення балансу прооксидантно-антиоксидантної системи системного характеру. Показники АОС у групах із застосуванням гелю «Імбирол» і мазі «Піносол» повністю відновилися та підвищилися до норми ( $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, у патогенезі хімічного та бактеріального ринітів порушення прооксидантно-антиоксидантної системи встановлено на системному рівні. Застосування потужного універсального лікування гелем «Імбирол» за умов обох видів експериментального риніту сприяє нормалізації показників системи «пероксидація-антиоксидантний захист».

## Висновки

1. Моделювання хімічного та бактеріального ринітів у щурів достовірно призводило до порушення прооксидантно-антиоксидантної системи як на місцевому, так і системному рівнях за рахунок підвищення ТБК і ДК та зниження Кат і ВГ навіть на 14-ту добу експерименту.

2. Застосування гелю «Імбирол» при хімічному і бактеріальному ринітах достовірно приводило до відновлення показників порушеної АОС на системному рівні за рахунок зниження концентрації ТБК і ДК та підвищення активності ферментів Кат і ВГ.

3. Ефективність нового гелю «Імбирол» має більш позитивну динаміку відновлення АОС у сироватці крові при розвитку експериментальних ринітів та достовірно не відрізняється від показників мазі «Піносол».

Отримані результати дозволяють продовжити дослідження перебігу експериментальних ринітів, механізмів розвитку захисту та відновлення тканин за умов фармакологічного впливу досліджуваного гелю «Імбирол».

**Ключові слова:** риніт, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система,гель.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беленічев І. Ф., Коваленко С. І., Дунаєв В. В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення. *Ліки*. 2006. № 1. С. 35–40.
2. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К., Гаспарян С. Ф. и др. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. *На допomoгу педіатру*. 2014. № 1 (52). С. 105–108.
3. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
4. Левицька С. А., Гоженко А. І., Буяло В. В. Патологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів у розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Актуальні*



проблемы транспортной медицины. 2014. № 1 (35). С. 145–148.

5. Носова Я. В., Фарук Х., Аврунин О. Г. Разработка метода экспресс-диагностики бактериальной микрофлоры полости носа. *Проблемы інформацийних технологій*. 2013. № 13. С. 99–104.

6. Пуль-Лузан В. В., Баранова И. И., Мамедова С. А. Разработка технологии геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. *Фармація Казахстану*. 2014. № 9. С. 50–54.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : метод. рек. / под ред. Р. У. Хабриева. Москва : Медицина, 2005. 832 с.

8. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения диеновых конъюгатов. *Современные методы в биохимии*. Москва, 1977. С. 43–44.

9. Liakos I., Rizzello L., Scurr D. J. et al. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 463, N 2. P. 137–145.

10. Beutler E. D., Duron O., Kelly B. M. Improved method for the deter-

mination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. 1963. Vol. 61, N 5. P. 882–888.

#### REFERENCES

1. Belenichev I.F., Kovalenko S.I., Dunaev V.V. Antioksidanti: suchasne uyavlennya, perspektivi stvorenniya. *Liki* 2006; 1: 35-40.

2. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Gasparyan S.F. et al. Vybora optimalnogo sredstva dlya mestnogo lecheniya faringita u detey. *Na dopomogu pediatru* 2014; 1 (52): 105-108.

3. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *laboratornoe delo* 1988; 1: 16-19.

4. Levicka S.A., Gozhenko A.I., Buyalo V.V. Patofiziologichne znachennya khronichnykh zakhvoryuvan verkhnykh i nizhnykh dykhalnykh shlyakhiv v rozvytku chastykh recydyviv respiratornykh virusnykh infekciy u ditey. *Aktualnye problemy transportnoy medicyny* 2014; 1 (35): 145-148.

5. Nosova Ya.V., Faruk K.H., Avrunin O.G. Razrabotka metoda ekspres-diagnostiki bakterialnoy mikroflory polosti nosa. *Problemi informatsiynikh tekhnologiy*. Kherson, 2013; 13: 99-104.

6. Pul-Luzan V.V., Baranova I.I., Mamedova S.A. Razrabotka tekhnologii gelya dlya lecheniya zabolevaniy verkhnykh dykhatelnykh putey. *Farmaciya Kazakhstana* 2014; 9: 50-54.

7. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Method. rec. Ed. by R. Yu. Khabrieva. Moscow, Meditsina, 2005. 832 p.

8. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya dienovykh konyugatov. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow, 1977: 43-44.

9. Liakos I., Rizzello L., Scurr D.J. et al. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int. J. Pharm* 2014; 463, N 2: 137-145.

10. Beutler E.D., Duron O., Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61 (5): 882-888.

Надійшла до редакції 20.12.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ф. Д. Євчев,

дата рецензії 26.12.2017

УДК 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

А. И. Яцина<sup>1</sup>, А. В. Паршиков<sup>2</sup>, Ф. И. Костев<sup>1</sup>, Элтун Зульфугарлы<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫСЫ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> ГП «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

УДК 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

А. И. Яцина<sup>1</sup>, А. В. Паршиков<sup>2</sup>, Ф. И. Костев<sup>1</sup>, Элтун Зульфугарлы<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫСЫ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> ГП «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

Исследовали влияние агониста  $\beta_3$ -адренорецепторов мирабегрона (М) на регуляцию сократительной деятельности гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) у самок крыс. Экспериментальную модель ГМП (группа 2) получали путем введения животным резерпина (Хомвитензина). Мирабегрон (Бетмига) вводили животным с ГМП (группа 3) в течение 2 нед. Определяли изменения амплитуды нейрогенных (стимулированных электрическим полем) и агонист-зависимых сократительных реакций полосок мочевого пузыря, изолированных у животных после введения препаратов.

© А. И. Яцина, А. В. Паршиков, Ф. И. Костев, Элтун Зульфугарлы, 2018





Установлено, что максимальный уровень нейрогенных реакций детрузора крыс с ГМП и М значительно превышал показатели контрольных животных. В первом случае активация сокращений происходила под влиянием пуринергического компонента и простаноидов, наряду с основным холинергическим компонентом.

Во втором случае прирост амплитуды сокращений у полосок группы с М связан исключительно с увеличением активности пуринергического компонента и чувствительности гладких мышц к аденозинтрифосфату. Следует отметить, что уровень нейрогенных реакций детрузора животных с М не отличался от контроля при стимуляции средней интенсивности. Эффективность применения мирабегрона в комбинации с другими препаратами требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевого пузырь, фармакотерапия, мирабегрон, сократительная активность детрузора.

UDC 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

A. I. Iatsyna<sup>1</sup>, A. V. Parshikov<sup>2</sup>, F. I. Kostev<sup>1</sup>, Eltun Zulfugarli<sup>1</sup>

**MIRABEGRON INFLUENCE ON THE OVERACTIVE RAT BLADDER CONTRACTILE ACTIVITY**

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> The Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of  $\beta_3$ -adrenoceptors agonist, mirabegron on the overactive bladder (OB) contractile activity regulation in female rats was studied. An experimental OB model was obtained by reserpine (Homviotensin) treatment of animals. Mirabegron (Betmiga) was administrated to animals with OB (M) for 2 weeks. Changes in the amplitude of neurogenic (electric field stimulated) and agonist-dependent contractile reactions of the bladder strips isolated from animals after medicines administration were determined.

It was found that the maximum level of neurogenic reactions of OB and M detrusor significantly exceeded the parameters of control animals. In the first case, the contractions were evoked by purinergic components and prostanoids, along with predominant cholinergic component. In the second case, the contraction amplitude increase of M strips is associated exclusively with the elevation of purinergic component activity and smooth muscles sensitivity to ATP. It should be noted that the level of detrusor M neurogenic reactions being stimulated with medium intensity was the same as in control. The management of OB with mirabegron in combination with other medicines requires further study.

**Key words:** overactive bladder, pharmacotherapy, mirabegron, contractile activity of detrusor.

С возрастом значительно увеличивается число больных с различными нарушениями функции нижних мочевых путей, особенно это относится к гиперактивному мочевого пузырю (ГМП). Частота симптомов возрастает до 30 % у лиц старше 65 лет и до 40 % — после 70 лет. В европейских странах почти 22 млн человек страдают этим тяжелым заболеванием, причем женщины в три раза чаще, чем мужчины.

В настоящее время агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов мирабегрон (М) — одно из наиболее эффективных лекарственных средств, применяемых для симптоматического лечения синдрома ГМП. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что действие вещества направлено на расслабление гладких мышц мочевого

пузыря (МП), снижение частоты мочеиспускания, эпизодов недержания мочи и ноктурии [1–3]. В ближайшей перспективе использование М и других препаратов из этой группы рассматривается в качестве альтернативы антимускариновой терапии [4].

Механизм действия М на функцию удержания мочи имеет сложный характер и проявляется в результате избирательной стимуляции  $\beta_3$ -адренорецепторов, локализованных в гладких мышцах, нервных окончаниях и уротели нижних отделов мочевыделительной системы [5–7]. Последствия такого влияния препарата на регуляцию сократительной деятельности МП окончательно не установлены.

**Целью** нашей работы было изучение особенностей нейрогенных и агонист-зависимых реакций детрузора мочевого

пузыря, изолированного у крыс с экспериментальной моделью ГМП, до и после курсового введения мирабегрона.

### Материалы и методы исследования

Исследование сократительной деятельности МП крыс проводили на базе отдела экспериментальной терапии ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». В эксперимент включили 105 взрослых крыс-самок популяции Вистар массой 220–250 г, которых содержали в условиях вивария. Животных распределяли на три рандомизированные группы: 1 — контрольные животные (n=25); 2 — животные с экспериментальной моделью ГМП, которым вводили внутривентриально препарат Хомвиотензин (Маурманн-Арцнаймиттель КГ,



Германия) с использованием методики, разработанной Одесским национальным медицинским университетом [12], ежедневно на протяжении 2 нед. в дозе 0,45 мг/кг массы тела в расчете на действующее вещество резерпин (n=40); 3 — животные с ГМП, которым внутривенно вводили препарат Бетмига (Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нидерланды), ежедневно в дозе 8 мг в расчете на действующее вещество М (n=40). Эвтаназию животных проводили под тиопенталовым наркозом на 14-е и 30-е сутки эксперимента. Все процедуры с подопытными проходили в соответствии с правилами по защите позвоночных животных, применяемыми в экспериментальных исследованиях [8; 9].

Мочевой пузырь выделяли у крыс через 72 ч после введения препаратов и помещали в охлажденный раствор Кребса следующего состава (мМ): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 6,5 глюкозы; рН 7,4 поддерживали с помощью газовой смеси 5 % CO<sub>2</sub>/95 % O<sub>2</sub>. Изолированный МП очищали от жировой и соединительной ткани, разрезали на продольные фрагменты (полоски толщиной 2–3 мм). Сократительную активность полосок исследовали в изометрическом режиме: размещали в проточной камере (1 мл) в растворе Кребса (35 °С) и растягивали на металлических крючках с предварительной нагрузкой 1 г (10 мН). Для регистрации силы мышечных сокращений использовали тензометрические датчики (FTK-0.1, Украина), адаптер LabTrax 4-CDA (WPI, США), программное обеспечение DataTrax 2 (WPI, США). Максимальную амплитуду сокращений в гиперкалиевом

растворе Кребса (120 мМ KCl) принимали за 100 % для последующих расчетов относительного уровня (% KCl) реакции полосок МП при стимуляции.

Сократительную активность детрузора изучали по методике В. М. Державина (1977), используя два экспериментальных подхода [17]. В первом случае определяли уровень нейрогенных сокращений при трансмуральной стимуляции электрическим полем (СЭП) с помощью электростимулятора ЭСП-1 (Украина) и платиновых электродов, размещенных в камере. Длительность СЭП — 10 с, интервал 2 мин (0,25 мс, 20 Гц, 40 В) [10]. Частотно-зависимый эффект СЭП исследовали в диапазоне частот 1–50 Гц (0,4 мс, 60 В), а относительные изменения сократительных ответов полосок до (А) и после (В) добавления ингибиторов М-холинорецепторов (атропин (АТ) 10<sup>-6</sup> М) и пуринорецепторов (ab-MeATФ, 10<sup>-5</sup> М) рассчитывали в процентах (В/А × 100) [11].

Во втором случае оценивали сократительные реакции гладких мышц под действием ацетилхолина (АХ) и аденозинтрифосфата (АТФ) — кумулятивный доза-эффект.

В работе использовали соли квалификации х. ч. и ч. д. а. («Реахим», Украина), АХ, карбахолин (КХ), АТ, АТФ, αβ-метилтен-АТФ (ab-MeATФ), индометацин (Sigma, США). Достоверность результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при p ≤ 0,05. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения OriginPro 8.1 (OriginLab Co, США) и Excel (Microsoft, США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальную модель ГМП у крыс получали путем длительного введения резерпина, что, как известно, усиливает опустошение депо и распад катехоламинов [12]. В свою очередь, снижение уровня норадреналина может приводить к специфическим нарушениям в рефлекторной регуляции сократительной функции МП, а именно торможения частоты сокращений при участии α<sub>1</sub>-адренорецепторов парасимпатических нервных окончаний и прямого эффекта расслабления гладких мышц при участии β-адренорецепторов. Временное угнетение адренергических механизмов контроля активности МП сопровождается повышением базального тонуса, возбудимости и амплитуды сокращений детрузора при стимуляции [13].

Предварительные исследования сократительных ответов изолированных фрагментов МП на высокую концентрацию K<sup>+</sup> (120 мМ KCl) не выявили отличий по максимальной амплитуде реакции (E<sub>max</sub>, мН) между контролем — (20,6 ± 1,5) мН, животными с ГМП — (21,6 ± 1,9) мН и животными с М (21,0 ± 1,7) мН. В то же время уровень сокращений полосок (E<sub>max</sub>, % KCl) под действием КХ (10<sup>-5</sup> М) у животных с М — ((170,9 ± 8,5) %) не отличался от группы контроля ((191,7 ± 33,0) %), но был ниже, чем у животных с ГМП ((219,7 ± 12,9) %).

Исследование изменений амплитуды нейрогенных сократительных ответов детрузора при СЭП показало, что уровень СЭП-индуцированных фазных сокращений (E<sub>max</sub>, % KCl) у полосок животных с



ГМП ( $(231,0 \pm 10,0)$  %) значительно превышает показатели животных с М ( $(200,0 \pm 8,9)$  %) и контроля ( $(187,1 \pm 14,1)$  %), что показано на рис. 1.

Реакцию полосок на добавление АТ ( $10^{-6}$  М), а именно снижение амплитуды СЭП-сокращений при ингибировании М-холинорецепторов, использовали для определения уровня активности, независимой от холинергического компонента. Установлено, что АТ-резистентная реакция у полосок группы с ГМП ( $(63,5 \pm 4,8)$  %) выше, чем у полосок группы с М ( $(43,4 \pm 3,5)$  %) и контроля ( $(48,0 \pm 4,1)$  %).

В связи с имеющимися данными относительно блокирующего влияния холинергического компонента на пуринергический, пептидергический и другие медиаторные пути активации нейрогенных сокращений детрузора, в серии опытов полоски стимулировали КХ ( $10^{-5}$  М) одновременно с проведением СЭП, а затем добавляли АТ [11]. В этом случае предварительная активация М-холинорецепторов значительно снижала АТ-резистентные реакции полосок животных с ГМП ( $(19,3 \pm 4,2)$  %) и полосок животных с М ( $(26,2 \pm 4,6)$  %) до уровня группы контроля ( $(18,0 \pm 3,9)$  %). Полученные данные позволяют предполагать участие дополнительных медиаторных путей, наряду с основным холинергическим, в активации нейрогенных ответов у полосок группы с ГМП, в отличие от контрольных и М-полосок.

Исследование зависимости амплитуды сокращений от частоты СЭП как реакции на изменение нагрузки при механическом растяжении МП позволяет оценить участие медиаторных компонентов в активации нейрогенных ответов де-

Сокращение, % КС

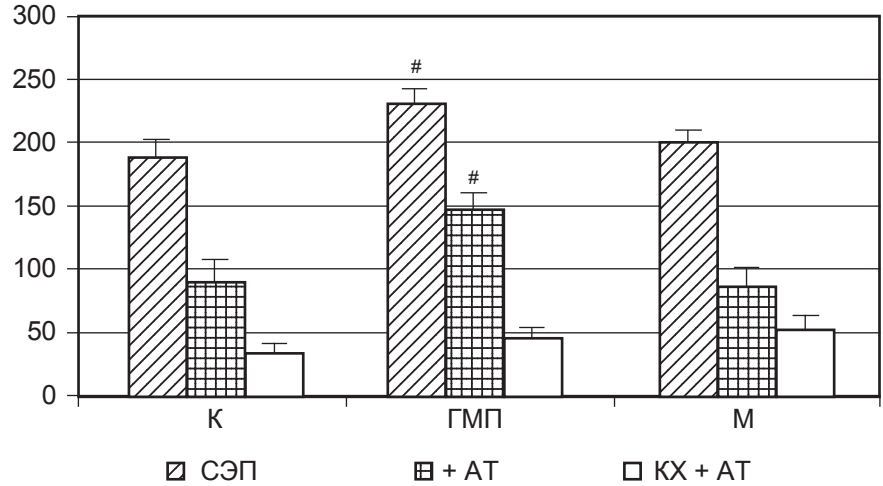


Рис. 1. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем (СЭП, 20 Гц); после добавления  $10^{-6}$  М атропина (+ АТ); в присутствии  $10^{-5}$  М карбахолина и после добавления атропина (КХ + АТ). Полоски мочевого пузыря, изолированные у животных контроля (К), животных с ГМП (ГМП) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); # —  $p \leq 0,05$  по отношению к К и М,  $n=8-10$

трузора у животных из разных экспериментальных групп [13].

Как показано на рис. 2, рассчитанное максимальное значение амплитуды СЭП-сокращений ( $E_{max}$ , % КС) у полосок М ( $(262,2 \pm 12,2)$  %) значительно превышало контроль ( $(176,2 \pm 10,4)$  %), но сравнимо с показателем для полосок животных с ГМП ( $(245,1 \pm 11,9)$  %). Так, АТ снижал амплитуду СЭП-сокращений ( $E_{max+AT}$ , % КС) у полосок группы контроля ( $(70,1 \pm 2,1)$  %) более выражено, чем в группах с М ( $(85,1 \pm 2,3)$  %) и ГМП ( $(116,2 \pm 9,1)$  %). Последующее добавление аб-МеАТФ ( $10^{-5}$  М) вызывало обратимое ингибирование пуринергического компонента СЭП-сокращений. Уровень сокращений ( $E_{max+AT+ab-MeATФ}$ , % КС), который сохранялся после такой блокады у полосок группы контроля ( $(30,6 \pm 3,4)$  %) и животных с М ( $(25,1 \pm 2,6)$  %), значительно ниже, чем у группы с ГМП ( $(64,2 \pm 3,5)$  %).

Кроме того, чувствительность СЭП-сокращений к индометацину у полосок живот-

ных с М соответствует контрольным значениям (данные не представлены). Тогда как формирование гиперактивного

Сокращение, % КС

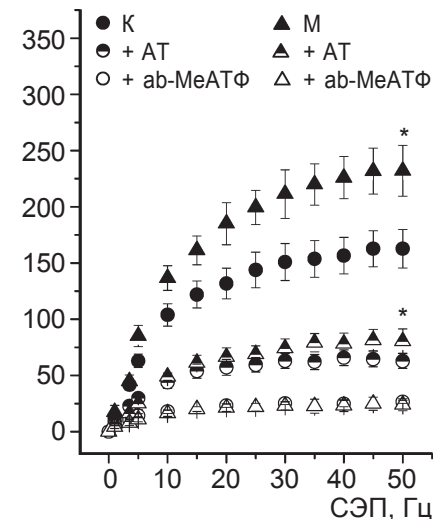


Рис. 2. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем (частотно-зависимый эффект СЭП, 1–50 Гц); после добавления  $10^{-6}$  М атропина (+ АТ); после добавления  $10^{-5}$  М аб-МеАТФ (+ аб-МеАТФ). Полоски мочевого пузыря, изолированные у животных контроля (К) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); \* —  $p \leq 0,05$  по отношению к К,  $n=6-10$

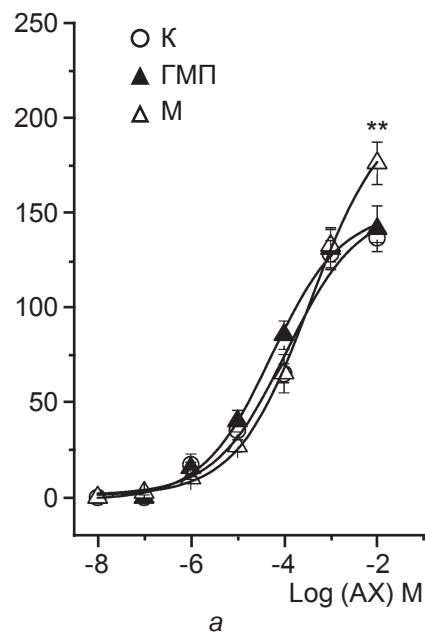


ответа детрузора у крыс с ГМП происходит при участии про-станоидов и пуринаргического компонента [14]. Прирост амплитуды СЭП-сокращений у полосок группы с М особенно заметный при повышении частоты стимуляции и может объясняться высокой активностью пуринаргических механизмов. Известно, что пуринаргический компонент участвует в парасимпатической и механосенсорной регуляции возбуждения сократительной деятельности МП, а в условиях развития патологии (цистит, обструктивные и нейрогенные нарушения, диабет и др.) становится одним из факторов ГМП [15].

Реакцию гладких мышц детрузора на АХ и АТФ оценивали на основании расчетных показателей кумулятивного доза-эффекта (рис. 3). Установлено, что по уровню сократительных ответов ( $E_{max}$ , % КСИ) и чувствительности к АХ ( $EC_{50}$ , М) полоски крыс с М ((229,79±2,40) %) ((7,3±0,4·10<sup>-4</sup>) М) достоверно отличались от полосок контрольных животных ((148,4±6,1) %) ((0,9±0,4×10<sup>-4</sup>) М) и животных с ГМП ((153,6±8,3) %) ((5,1±0,9·10<sup>-5</sup>) М). Такие изменения в реакции М-полосок, как повышение амплитуды максимального сокращения и снижение чувствительности гладких мышц к АХ, могут происходить в результате угнетения высвобождения эндогенного медиатора и влияния на холинергический компонент, опосредованных активацией β<sub>3</sub>-адренорецепторов [7; 16].

В то же время наблюдалось значительное снижение максимальной амплитуды сокращения и повышение чувствительности к АТФ у полосок животных с М ((14,5±0,6) %) ((3,2±0,6·10<sup>-4</sup>) М) в сравнении с кон-

Сокращение, % КСИ



Сокращение, % КСИ

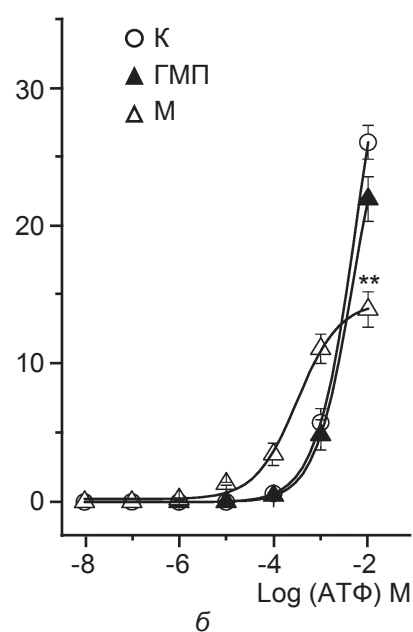


Рис. 3. Доза-зависимый эффект ацетилхолина (АХ, а) и аденозинтрифосфата (АТФ, б) (10<sup>-8</sup>–10<sup>-2</sup> М) на сократительную активность полосок мочевого пузыря крысы, изолированных у контрольных животных (К), животных с ГМП (ГМП) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); \*\* —  $p \leq 0,05$  по отношению к К и ГМП,  $n=8-9$

трольными полосками ((40,9±1,5) %; (5,8±0,5·10<sup>-3</sup>) М) и полосками группы с ГМП ((31,6±0,8) %; (4,7±0,3·10<sup>-3</sup>) М), вероятно, вследствие взаимодействия пуринаргических и β<sub>3</sub>-адренергических механизмов в регуляции сократительной активности гладких мышц детрузора у животных, получавших М [15].

Основываясь на представленных результатах отметим, что введение М крысам с экспериментальной моделью ГМП способствует нормализации сократительной деятельности детрузора, а именно снижает амплитуду нейрогенных реакций в ответ на стимуляцию в среднем диапазоне частот (до 20 Гц). Это согласуется с данными по эффективности применения М для контроля базального тонуса и увеличения емкости МП при умеренном растяжении в фазе наполнения [3–6]. Однако исследование реакции детрузора леченых животных на повышение

частоты стимуляции (до 50 Гц) показало, что возможность развития гиперактивного ответа МП сохраняется при увеличении механосенсорной нагрузки и участии пуринаргического компонента. Такой ограниченный эффект действия М может проявляться при проведении симптоматического лечения ГМП, особенно в комбинации с другими лекарственными средствами.

## Выводы

1. При экспериментальном моделировании гиперактивного мочевого пузыря введение мирабегрона снижало сократительную активность детрузора при нейрогенной стимуляции.

2. Восстановление регуляции сократительной активности детрузора под влиянием мирабегрона наблюдалось только при умеренной нагрузке, а повышение частоты нейрогенной стимуляции вызывало гиперактивный ответ за счет ак-



тивации пуринергического компонента.

**Ключові слова:** гіперактивний сечовий міхур, фармакотерапія, мірабегрон, скорочувальна активність детрузора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Furuta A., Thomas C. A., Higaki M. et al. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. *Urol Clin North Am*. 2006. Vol. 33 (4). P. 539–543.

2. Sacco E., Bientinesi R. et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov*. 2014. Vol. 9 (4). P. 433–448.

3. Yamamichi F., Shigemura K., Behnsawy H. M. et al. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. Vol. 8 (9). P. 11863–11870.

4. Robinson D., Thiagamoorthy G., Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf*. 2016. Vol. 15 (5). P. 689–696.

5. Birder L. A., Nealen M. L., Kiss S. et al. Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci*. 2002. Vol. 22. P. 8063–8070.

6. Andersson K. E. On the Site and Mechanism of Action of  $\beta_3$ -adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int NeuroUrol J*. 2017. Vol. 21 (1). P. 6–11.

7. Eastham J., Stephenson C., Korstanje K., Gillespie J. I. The expression of  $\beta_3$ -adrenoceptor and muscarinic type 3 receptor immuno-reactivity in the major pelvic ganglion of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015. Vol. 388 (7). P. 695–708.

8. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV. *Відомості Верховної Ради України*. 2006. № 27. С. 990.

9. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 р., Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи). URL.

10. Lai H. H., Munoz A., Smith C. P. et al. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull*. 2011. Vol. 86 (1/2). P. 91–96.

11. Triguero D., Lafuente-Sanchis A., Garsia-Pascual A. Changes in nerve-mediated contractility of the lower uri-

nary tract in a mouse model of premature ageing. *Brit J Pharmacol*. 2014. Vol. 171. P. 1687–1705.

12. Костєв Ф. І., Савчук Р. В. Енерготропний ефект препарату кверцетин на гіперактивний сечовий міхур в експерименті. *Одеський медичний журнал*. 2008. № 5. С. 33–35.

13. Andersson K. E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004. Vol. 84. P. 935–986.

14. Dobrek L., Thor P. J. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm — Drug Res*. 2015. Vol. 72, N 1. P. 13–19.

15. Burnstock G. Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling*. 2014. Vol. 10. P. 103–155.

16. Yamaguchi O., Chapple C. R. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2007. Vol. 26 (6). P. 752–756.

17. Державин В. М., Вишнеvский Е. Л., Гусєв Б. С. Экспериментальное изучение патогенеза незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря. *Урология и нефрология*. 1977. № 4. С. 32–35.

#### REFERENCES

1. Furuta A., Thomas C.A., Higaki M. et al. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. *Urol Clin North Am* 2006; 33 (4): 539-543.

2. Sacco E., Bientinesi R. et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9 (4): 433-448.

3. Yamamichi F., Shigemura K., Behnsawy H.M. et al. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (9): 11863-11870.

4. Robinson D., Thiagamoorthy G., Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (5): 689-696.

5. Birder L.A., Nealen M.L., Kiss S. et al. Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci* 2002; 22: 8063-8070.

6. Andersson K.E. On the Site and Mechanism of Action of  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int NeuroUrol J* 2017; 21 (1): 6-11.

7. Eastham J., Stephenson C., Korstanje K., Gillespie J.I. The expression of  $\beta_3$ -adrenoceptor and muscarinic

type 3 receptor immuno-reactivity in the major pelvic ganglion of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; 388 (7): 695-708.

8. Law of Ukraine; 3447-IV “Protection of Animals from Cruel Treatment”. Information from the The Verkhovna Rada of Ukraine 2006; 27: 990.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research or Other Scientific Purposes of March 18, 1986, Verkhovna Rada of Ukraine, official web-portal: International Documents (Council of Europe). URL.

10. Lai H.H., Munoz A., Smith C.P. et al. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 2011; 86 (1/2): 91-96.

11. Triguero D., Lafuente-Sanchis A., Garsia-Pascual A. Changes in nerve-mediated contractility of the lower urinary tract in a mouse model of premature ageing. *Brit J Pharmacol* 2014; 171: 1687-1705.

12. Kostev F.I., Savchuk R.V. Energy trophic effect of the drug quercetin on the hyperactive bladder in the experiment. *Odessa Medical Journal* 2008; 5: 33-35.

13. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935-986.

14. Dobrek L., Thor P.J. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm — Drug Res* 2015; 72 (1): 13-19.

15. Burnstock G. Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling* 2014; 10: 103-155.

16. Yamaguchi O., Chapple C.R. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2007; 26 (6): 752-756.

17. Derzhavin V.M., Vishnevsky E.L., Gusev B.S. Experimental study of the pathogenesis of an uninhibited neurogenic urinary bladder. *Urology and Nephrology* 1977; 4: 32-35.

Поступила в редакцію 19.01.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко,  
дата рецензії 29.01.2018



В. М. Батіг<sup>1</sup>, О. В. Іваніцька<sup>1</sup>, А. В. Борисенко<sup>2</sup>, І. О. Селіванська<sup>3</sup>

## ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО ФІТОГЕЛЮ «ДУБОВИЙ» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРІОДОНТИТІ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна,

<sup>3</sup> Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

УДК 612.314:615.322

В. М. Батіг<sup>1</sup>, О. В. Іваніцька<sup>1</sup>, А. В. Борисенко<sup>2</sup>, І. А. Селіванська<sup>3</sup>

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО ФИТОГЕЛЯ «ДУБОВЫЙ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИОДОНТИТЕ У КРЫС

<sup>1</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина,

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина

Моделювання періодонтиту у крыс путем внутримисцевого введення гіалуронидази викликає розвиток запалення в десні, пульпі, а також системного запалення. Причиною цього може бути зниження активності лизоцима, що приводить до збільшення ступеня дисбіозу в десні та зниженню мінералізуючої активності пульпи. Оральний фітогель «Дубовий», що містить фенольні сполуки дуба, підвищує антиоксидантну захисту десни, знижує ступінь дисбіозу, усуває прояви запалення та нормалізує мінералізуючу активність пульпи.

**Ключевые слова:** періодонтит, десна, пульпа, лизоцим, запалення, дисбіоз, мінералізуюча активність пульпи.

UDC 612.314:615.322

V. M. Batig<sup>1</sup>, O. V. Ivanitska<sup>1</sup>, A. V. Borysenko<sup>2</sup>, I. O. Selivanska<sup>3</sup>

### PROPHILACTIC ACTION OF ORAL MUCOSE-ADHESIVE PHYTOGEL "DUBOVYY" AT EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN RATS

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine,

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

<sup>3</sup> State Institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

**Aim.** To determine prophylactic action of oral mucoso-adhesive phytogel "Duboviy" at experimental periodontitis into rats.

**Materials and Methods.** The experimental periodontitis was made in rats by the introduction of hyaluronidase solution intragum. The markers of inflammation (elastase and MDA), degree of infection (urease), the state of non-specific immunity (lysozyme) were determined into gum. The activities of alkaline and acid phosphatases and activity of elastase were determined in dental pulp. The elastase activity was determined into serum.

**Results.** The hyaluronidase introduction made inflammation into gum, pulp and serum. The hyaluronidase introduction decreased lysozyme activity and increased the degree of dysbiosis into gum and decreased of the mineralisation index of pulp. Phytogel "Duboviy", which content phenolic substance from oak decreased the degree of dysbiosis, inflammation and raised the mineralisation index.

**Conclusions.** The phytogel "Duboviy" has parodontoprotective action.

**Key words:** periodontitis, gum, pulp, lysozyme, inflammation, dysbiosis, mineralisation index pulp.

Найчастішим ускладненням карієсу зубів є гострий періодонтит [1–3], у патогенезі якого вирішальну роль відіграють мікроби через продукцію токсичних факторів, зокрема ліпополісахариду, гіалуронидази, мікробних протеаз [4–6]. На

жаль, досі не існує ефективних способів профілактики та лікування періодонтиту [7; 8].

**Метою** нашої роботи стало визначення профілактичної дії при експериментальному періодонтиті (ЕП) засобу, який містить екстракт дуба з великим

вмістом фенольних сполук, що має дуже високу антиоксидантну активність [9–11].

#### Матеріали та методи дослідження

Як профілактичний засіб було використано мукозо-адгезивний фітогель «Дубовий» [12], до складу якого входить



екстракт «Дубовий» [13], лю-б'язно наданий акад. О. С. Луканіним.

Досліди було проведено на 15 білих щурах лінії Вістар (самиці, 10 міс., середня жива маса 240 г), розподілених на 3 однакових групи: 1-ша — контроль (інтактні); 2-га — ЕП, який відтворювали за допомогою гіалуронідази (розчин ферменту гіалуронідази 2 мг/мл 0,9 % NaCl). Для цього у зону ясен біля молярів (зліва і справа) вводили по 0,1 мл розчину гіалуронідази [14]. Через 3 год щурів піддавали евтаназії (під тіопенталовим наркозом). Щури 3-ї групи протягом трьох днів до відтворення періодонтиту щодня отримували оральні аплікації гелю «Дубовий» дозою 0,3 мл на щура за 30 хв до їди. Через 3 дні у цих щурів відтворювали періодонтит і піддавали їх евтаназії через 3 год (під наркозом) шляхом тотальної кровотечі з серця. Вирізали шматочки ясен у зоні молярів і виділяли пульпу з різців, а також отримували сироватку крові.

У гомогенаті ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення [15]: активність еластази та вміст малонового діальдегіду (МДА), активність антиоксидантного ферменту каталази [14], уреазі (маркер мікробного обсіменіння) [16], лізоциму (показник стану неспецифічного імунітету) [17]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [15], а за співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму визначали ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [16].

У гомогенаті пульпи вивчали активність лужної фосфатази (ЛФ) і кислій фосфатази (КФ), за співвідношенням яких розраховували мінералізуючий індекс [18], а також визна-

чали активність еластази як у пульпі, так і в сироватці крові [15].

Результати дослідів піддавали статистичній обробці загальновідомими методами [19].

### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлено результати визначення в яснах рівня маркерів запалення. Із цих даних видно, що у щурів з ЕП достовірно зростає активність еластази, яка дещо знижується у тварин, яким робили оральні аплікації фітогелю «Дубовий». Вміст МДА в яснах дуже мало зростає у щурів з ЕП, але достовірно знижується у тварин, які отримували аплікації гелю «Дубовий».

У табл. 2 подано активність каталази й АПІ. Видно, що активність каталази дещо знижується у щурів з періодонтитом, але достовірно зростає після аплікацій гелю «Дубовий». Більш виразно змінюється АПІ: він достовірно знижується у щурів, яким відтворювали періодонтит, і значно збільшується (на 78,5 %) у щурів, яким робили аплікації гелю «Дубовий».

У табл. 3 наводяться результати визначення в яснах активності уреазі і лізоциму. З цих даних видно, що у щурів з ЕП активність уреазі достовірно зростає і достовірно знижується після аплікацій гелю «Дубовий». Активність лізоциму, навпаки, знижується у щурів з періодонтитом і залишається низькою у щурів, яким робили аплікації гелю. Розрахований за цими показниками ступінь дисбіозу в яснах представлено на рис. 1, з якого видно, що при періодонтиті майже вдвічі зростає ступінь дисбіозу, а застосування гелю «Дубовий» повністю його нормалізує.

У табл. 4 подано результа-

Таблиця 1  
Вплив фітогелю «Дубовий» на рівень маркерів запалення в яснах щурів з експериментальним періодонтитом,  $M \pm m$ ,  $n=5$

Група	Еластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
Контроль	44,6±2,4	23,4±2,3
ЕП	55,8±3,9 $p < 0,05$	25,5±1,0 $p > 0,3$
ЕП + гель	50,6±4,0 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	16,0±1,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

Примітка. У табл. 1–5:  $p$  — по відношенню до 1-ї групи;  $p_1$  — по відношенню до 2-ї групи.

Таблиця 2  
Вплив фітогелю «Дубовий» на активність каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс у яснах щурів з експериментальним періодонтитом,  $M \pm m$ ,  $n=5$

Група	Каталаза, мкат/кг	АПІ
Контроль	8,2±0,2	3,50±0,09
ЕП	7,7±0,2 $p > 0,05$	3,02±0,11 $p < 0,01$
ЕП + гель	8,6±0,2 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,38±0,18 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$

Таблиця 3  
Вплив фітогелю «Дубовий» на активність уреазі і лізоциму в яснах щурів з експериментальним періодонтитом,  $M \pm m$ ,  $n=5$

Група	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг
Контроль	1,50±0,05	194±3
ЕП	1,84±0,03 $p < 0,01$	132±9 $p < 0,001$
ЕП + гель	1,35±0,12 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	153±10 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$

активності фосфатаз. З цих даних видно, що при ЕП достовірно знижується активність ЛФ, а активність КФ, навпаки, суттєво збільшується. Попередні оральні аплікації гелю «Ду-



Ступінь дисбіозу

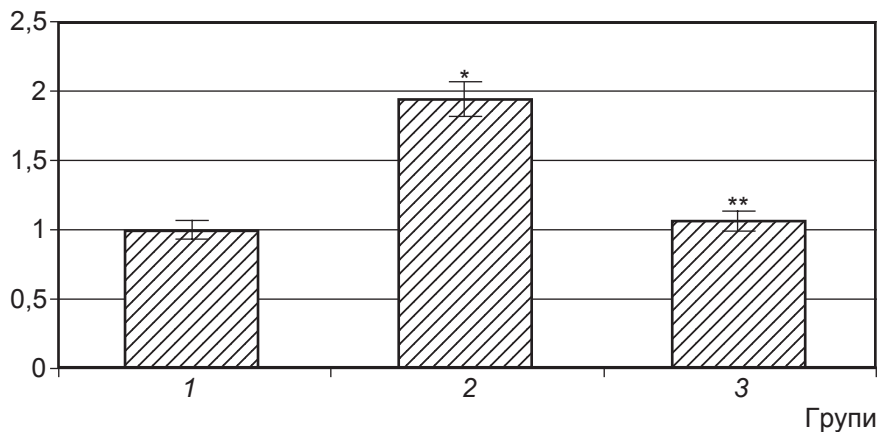


Рис. 1. Ступінь дисбіозу в яснах щурів з періодонтитом, які отримували гель «Дубовий». На рис. 1, 2: 1 — контроль; 2 — періодонтит; 3 — періодонтит + гель; \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою

Таблиця 4

**Вплив фітогелю «Дубовий» на активність фосфатаз пульпи зубів щурів при експериментальному періодонтиті,  $M \pm m$ ,  $n=5$ , мкат/кг**

Група	Лужна фосфатаза	Кисла фосфатаза
Контроль	$1,10 \pm 0,10$	$0,031 \pm 0,002$
ЕП	$0,80 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,046 \pm 0,007$ $p < 0,05$
ЕП + гель	$1,25 \pm 0,03$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,01$	$0,035 \pm 0,001$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$

бовий» підвищують активність ЛФ на 56 % і знижують активність КФ на 24 %, що повністю нормалізує мінералізуючий індекс пульпи (рис. 2).

У табл. 5 показана активність еластази (маркера запалення) у пульпі та сироватці крові щурів з ЕП. У пульпі ак-

тивність еластази зростає на 20,5 %, а після аплікацій гелю «Дубовий» знижується на 45 %. У сироватці крові активність еластази зростає на 28 %, а після аплікацій гелю «Дубовий» знижується на 28 %.

Отримані дані свідчать про наявність запалення як у пуль-

пі, так і в цілому організмі (системне запалення). Гель «Дубовий» виявився ефективним протизапальним засобом.

**Висновки**

1. Експериментальний періодонтит характеризується розвитком у яснах, пульпі зубів і в цілому організмі запально-дистрофічного процесу.

2. Причиною запалення може бути генералізований дисбіоз, який розвивається за рахунок зниження активності лізоциму.

3. У пульпі зубів за умов періодонтиту майже вдвічі знижується мінералізуючий індекс.

4. Оральні аплікації фітогелю «Дубовий» здійснюють антизапальну дію, усувають дисбіоз і відновлюють мінералізуючу активність пульпи.

**Ключові слова:** періодонтит, ясна, пульпа, лізоцим, запалення, дисбіоз, мінералізуюча активність пульпи.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Lopez-Marcos J. F. Aetiology, Classification and Pathogenesis of Pulp and Periapical Disease. *Med. Oral Pathol.* 2004. № 9. P. 52–62.

2. Матронин А. В. Основные принципы комплексной диагностики и консервативной терапии пациентов с апикальным периодонтитом при

Мінералізуючий індекс

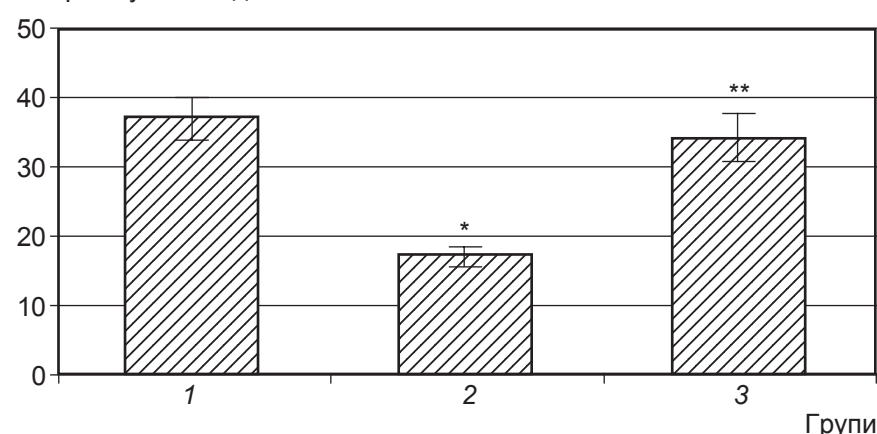


Рис. 2. Мінералізуючий індекс пульпи зубів щурів з періодонтитом, які отримували гель «Дубовий»

Таблиця 5

**Вплив фітогелю «Дубовий» на активність еластази у пульпі та сироватці крові щурів при експериментальному періодонтиті,  $M \pm m$ ,  $n=5$**

Група	Еластаза, мк-кат/кг(л)	
	Пульпа	Сироватка
Контроль	$65,0 \pm 1,8$	$131,9 \pm 5,6$
ЕП	$78,3 \pm 2,6$ $p < 0,01$	$168,3 \pm 5,4$ $p < 0,05$
ЕП + гель	$43,3 \pm 2,8$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	$120,6 \pm 9,0$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$





сопутствующих заболеваниях организма. *Стоматолог*. 2006. № 8. С. 12–19.

3. Максюков С. Ю., Гайворонская Т. В., Проходная В. А. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеоэрозивных при периодонтальных поражениях. *Институт стоматологии*. 2014. № 1. С. 100–102.

4. Peciuliene V., Reynaud A. H., Balciuniene I. et al. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int. Endodont J.* 2001. Vol. 34, N 6. P. 429–434.

5. Гуревич Н. В., Болонкин В. П., Решетникова В. П. Состояние микробной флоры при воспалительных заболеваниях периодонта постоянных зубов у детей. *Институт стоматологии*. 2004. № 3. С. 34.

6. Шешукова О. В. Роль пародонтальной инфекции в развитии периодонтитов тимчасових зубів. *Український стоматологічний альманах*. 2006. № 3. С. 66–68.

7. Tanomaru-Filho M., Poliselinetto A., Leonardo M. R. et al. Methods of Experimental Inflammation. *International Endodontic Journal*. 2005. N 38. P. 477–482.

8. Борисенко А. В., Кодлубовский Ю. Ю. Методы лікування періодонтитів (огляд літератури). *Современная стоматология*. 2010. № 1. С. 15–20.

9. Саратиков А. С., Чучалин В. С., Ратькин А. В. и др. Гепатопротекторные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры маакии амурской. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005. Т. 68, № 2. С. 51–54.

10. Тюпка Т. И., Лабунец А. И. Гематологичні показники на стан пероксидації ліпідів при експериментальному стоматиті та їх корекція. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2010. № 1/2 (14/15). С. 79–81.

11. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков И. В. и др. Гепатопротекторные свойства полифенольных веществ экстракта «Дубовый». *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Т. 6, № 11. С. 537–547.

12. Рецепт ПЦ У 20.4-13903778-032/13:2017 «Фитогель «Дубовый»». Гігієнічний висновок МОЗУ № 602-123-20-2/11705 від 20.04.2017 р.

13. Технічні умови ТУ У 15.8-19412998-004:2011 «Екстракт дубовий». Гігієнічний висновок МОЗУ № 05.03.02-06/88168 від 01.09.2011 р.

14. Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Успенский О. Е. и др. Влияние внутривидевого введения микробных патогенов на степень дисбиоза и ан-

тиоксидантную активность в десне и сыворотке крови крыс. *Вісник стоматології*. 2017. № 1 (99). С. 2–5.

15. Левицкий А. П., Денга О. В., Макаренко О. А. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации. Одесса : КП ОГТ, 2010. 16 с.

16. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. и др. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. Киев : ГФЦ, 2007. 23 с.

17. Левицкий А. П. Лизоцим вместе с антибиотиками. Одесса : КП ОГТ, 2005. 74 с.

18. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков И. В. та ін. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини. *Одеський медичний журнал*. 2006. № 3. С. 17–21.

19. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2000. 320 с.

## REFERENCES

1. Lopez-Marcos J.F. Aetiology, Classification and Pathogenesis of Pulp and Periapical Disease. *Med. Oral Pathol.* 2004; 9: 52-62.

2. Matronin A.V. Basic principles of complex diagnostic and conservative therapy of patients with apex periodontitis at attendant pathology of organism. *Stomatolog*. 2006; 8: 12-19.

3. Maksyukov S.Yu., Gayvoronская T.V., Prokhodnaya V.A. Immunological mechanisms of development and progression of osteoresorption at periodontitis. *Institut stomatologii* 2014; 1: 100-102.

4. Peciuliene V., Reynaud A.H., Balciuniene I. et al. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int. Endodont J.* 2001; 34 (6): 429-434.

5. Gurevich N.V., Bolonkin V.P., Reshetnikova V.P. Microbe flora state at inflammation illness of periodontitis nerve children constant teeth. *Institut stomatologii* 2004; 3: 34.

6. Sheshukova O.V. The role of parodontopathogenic infection in periodontitis development of temporary teeth. *Ukrains'kyi stomatologichnyi al'manakh* 2006; 3: 66-68.

7. Tanomaru-Filho M., Poliselinetto A., Leonardo M.R. et al. Methods of Experimental Inflammation. *International Endodontic Journal* 2005; 38: 477-482.

8. Borisenko A.V., Kodlubovskii Iu.Iu. The methods of periodontitis curing (review of literature). *Sovremennaya stomatologiya* 2010; 1: 15-20.

9. Saratikov A.S., Chuchalin V.S., Ratkin A.V. et al. Hepatoprotective properties of polyphenolic complex from wood and culture of Maackia amurensis. *Eksperymental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005; 68 (2): 51-54.

10. Tyupka T.I., Labunets' A.I. Hematological indices of lipid peroxidation state at experimental stomatitis and their correction. *Farmakologiya ta likars'ka toksykologiya* 2010; 1/2(14/15): 79-81.

11. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Khodakov I.V. et al. Hepatoprotective properties of polyphenols substances of Oak extract. *Journal of Education, Health and Sport* 2016; 6 (11): 537-547.

12. Compounding RC 20.4-13903778-032/13:2017 "Phytogel "Duboviy". Vysnovok MOZU N 602-123-20-2/11705 vid 20.04.2017.

13. TU U 15.8-19412998-004:2011 "Oak extract". Vysnovok MOZU N 05.03.02-06/88168 vid 01.09.2011.

14. Levitsky A.P., Furdychko A.I., Uspenskiy O.E. et al. The influence of intragum introduction of microbial pathogens on the degree of dysbiosis and antioxidant activity in rat and serum. *Visnyk stomatologii* 2017; 1 (99): 2-5.

15. Levitsky A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. et al. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

16. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.

17. Levitsky A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

18. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Khodakov I.V. et al. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyi zhurnal* 2006; 3: 17-21.

19. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.

Надійшла до редакції 30.01.2018  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова,  
дата рецензії 12.02.2018



А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАНИ ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,  
Одеса, Україна

УДК 616.31

А. Ю. Адубецкая, С. А. Шнайдер

### ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса,  
Украина

В работе исследовано влияние экспериментального сахарного диабета, генетически детерминированных особенностей ацетилирования и экспериментального угнетения активности ферментов антиоксидантной системы на течение кожной раны у крыс. Тип ацетилирования и искусственное подавление функциональной активности ферментов антиоксидантной системы, при отсутствии сахарного диабета, существенно не влияют на скорость заживления раны кожи. Воспроизведение у крыс стрептозотоцинового сахарного диабета замедляет заживление раны кожи в среднем на 1,3–1,6 сут. В условиях экспериментального сахарного диабета медленный тип ацетилирования является фактором предрасположенности к нарушениям регенерации кожи после нанесения экспериментальной травмы, о чем свидетельствует увеличение в среднем на 1,3 сут. срока заживления раны по сравнению с животными с медленным типом ацетилирования без сахарного диабета. Подавление активности ферментов антиоксидантной системы аминотриазолом максимально замедляет заживление раны кожи у животных с сахарным диабетом и медленным типом ацетилирования.

**Ключевые слова:** кожная рана, экспериментальный сахарный диабет.

UDC 616.31

A. Yu. Adubetska, S. A. Schneider

### FEATURES OF SKIN WOUND HEALING IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

*Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine*

The course of all phases of the wound process is slowed down in case of experimental diabetes: inflammatory reaction is prolonged, the time of granulation tissue formation and scar formation are increased. Acquired and genetically determined features of antioxidant system function also influence the course of surgical diseases. Evaluation of the combined effect of diabetes mellitus and antioxidant system disorders requires research in experimental conditions.

The **purpose** of the study is to find out the features of skin wound in rats with experimental diabetes mellitus and acquired and hereditary features of the antioxidant system functions.

**Materials and methods.** The studies were conducted on 97 rats with fast and slow acetylation type. Experimental rats were simulated skin wounds in control group. Experimental rats were simulated skin wounds and streptozotocin diabetes mellitus in experimental group I. Experimental rats were simulated skin wounds and inhibition of the enzyme antioxidant system induced by aminotriazole in experimental group II. The duration of skin wound healing was determined.

The type of acetylation and experimental depression of functional activity of antioxidant system enzymes do not significantly affect the rate of healing of skin lesions in rats without diabetes. It was set the slowing of skin lesions healing an average on 1.3–1.6 days in rats with experimental streptozotocin-induced diabetes. The slow acetylation type is a predisposition factor to skin regeneration disturbances after experimental trauma in rats with experimental diabetes what is shown by increasing time of wound healing in average on 1.3 days in comparing with animals with a slow acetylation type without diabetes. Experimental inhibition of antioxidant system enzymes activity by aminotriazole suppresses the healing of skin lesions in animals with diabetes mellitus and slow acetylation type.

**Key words:** skin wound, experimental diabetes mellitus.

#### Вступ

Діагностика та лікування одонтогенних флегмон та інших гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є

однією з основних проблем хірургічної стоматології [1–4]. За останні роки кількість хворих з даною патологією неухильно збільшується і становить понад 50 % пацієнтів щелепно-

лицевого стаціонару; залишається високою летальність — до 7 % випадків [5; 6]. Зазнає змін перебіг захворювання, зростає питома вага пацієнтів із млявим перебігом, стертою клінічною картиною, що зумовлює складнощі в діагностиці



ускладненень цих захворювань [2]. Разом із тим збільшується і кількість випадків атипового, агресивного перебігу захворювання, який супроводжується тяжкими ускладненнями з подальшим розвитком поліорганної недостатності [7; 8].

За умов цукрового діабету уповільнюється перебіг усіх фаз ранового процесу: відбувається пролонгація запальних реакцій, збільшуються терміни утворення грануляційної тканини і формування рубця [9]. Порушення обміну, сповільнюючи регенерацію і репарацію тканин, сприяють розповсюдженню і генералізації запального процесу. З другого боку, навіть незначний гнійний осередок здатний викликати порушення всіх обмінних процесів, призвести до інсулінової недостатності, прогресування цукрового діабету та його декомпенсації [10].

Враховуючи зазначене, важливим для оцінки перебігу захворювання, адекватного його лікування є визначення набутих і генетично детермінованих особливостей функціонування систем, що забезпечують неспецифічну резистентність організму, зокрема системи детоксикації, та розробка нових методів лікування, спрямованих на корекцію системних метаболічних зрушень і місцевих змін у тканинах ранової стінки.

**Мета** дослідження — з'ясувати особливості перебігу рани шкіри у щурів з експериментальним цукровим діабетом і набутими та спадковими особливостями функціонування антиоксидантної системи.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 152 щурах лінії Вістар віком 3 міс., середній показник маси тіла яких становив  $(180 \pm 10)$  г. Тварин розводили й утримували в стандартних умовах експериментально-біологічної клініки

Одеського національного медичного університету згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [11]. Експеримент виконувався з дотриманням норм Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», «Етичним кодексом ученого України».

При проведенні експериментальних досліджень були відтворені такі моделі:

- 1) стрептозотоциновий цукровий діабет [12];
- 2) рана шкіри [13];
- 3) пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи (затруєння амінотріазолом) [14].

Групи тварин:

1. Група порівняння (інтактні тварини, без експериментального цукрового діабету):

— 1.1 — щури з різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри. Метою дослідження в групі було з'ясування особливостей перебігу експериментальної рани шкіри у щурів з генетично детермінованими особливостями ацетилювання (швидке, повільне);

— 1.2 — щури з різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотріазолом. Метою дослідження в групі було з'ясування поєданого впливу генетично детермінованих особливостей ацетилювання (швидке, повільне) та компрометації антиоксидантної системи на перебіг експериментальної рани шкіри.

2. Дослідна група (тварини з моделлю стрептозотоцинового цукрового діабету):

— 2.1 — щури з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри. Мета дослі-

дження в групі: з'ясувати наявність або відсутність потенціювання негативного впливу цукрового діабету та генетично детермінованих особливостей ацетилювання на перебіг рани шкіри;

— 2.2 — щури з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотріазолом. Мета дослідження в групі: оцінити вплив на перебіг рани шкіри наявності у щурів цукрового діабету та набутих і генетично детермінованих змін функціонального стану антиоксидантної системи.

Стрептозотоциновий цукровий діабет відтворювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням розчину стрептозотоцину (Sigma) в 0,4 мл цитратного буферу дозою 50 мг/кг маси тіла після 18-годинного голодування [12]. Після введення стрептозотоцину за діурезом визначали чутливість щурів до препарату, до подальших експериментальних досліджень залучали тварин із високою чутливістю.

При моделюванні рани шкіри на спині у дослідних тварин видаляли ділянку шкіри розміром 1 см<sup>2</sup>, обробляли антисептиком, шви не накладали [13].

Пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи викликали пероральним введенням 0,2 % розчину амінотріазолу (3-аміно-1,2,4-тріазол (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>)), з розрахунку 50 мл на 1 кг маси тіла тварини на добу [14], протягом 14 діб.

Фенотипування дослідних тварин проводили шляхом визначення активності N-ацетилтрансферази із застосуванням тест-препарату «Сульфадимезин». У разі виявлення в сечі менше ніж 55,2 % ацетильованого сульфадимезину щурів зараховували до «повільних ацетиляторів» [15; 16].



У дослідних тварин оцінювали терміни загоєння рани. Отримані результати піддавали статистичній обробці. Достовірність змін середньої тривалості загоєння рани оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, у разі якщо нульова гіпотеза відкидалася, застосовували критерій Ньюмена — Кейлса. Для оцінки достовірності відмінностей між контрольними та дослідними групами за термінами загоєння рани застосовували непараметричний метод: точний критерій Фішера.

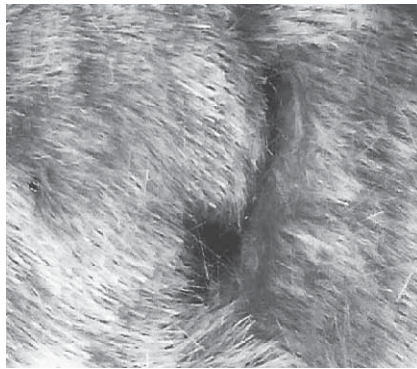


Рис. 1. Загоєння експериментальної рани шкіри у щура групи порівняння (швидкий тип ацетилювання, без затруєння амінотріазолом, стрептозотоциновий цукровий діабет не відтворювали), 10-та доба експерименту

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень з'ясовано, що генетично детермінований тип ацетилювання істотно не впливає на загоєння рани шкіри у щурів (група порівняння). У всіх тварин загоєння експериментальної рани завершувалося протягом 10 діб (рис. 1). Спостерігали лише тенденцію до уповільнення загоєння рани

у тварин з повільним типом ацетилювання та затруєнням амінотріазолом (табл. 1, 2).

У щурів з відтвореним стрептозотоциновим цукровим діабетом спостерігали уповільнення загоєння рани, що узгоджується з існуючими даними про особливості перебігу хірургічних захворювань у хворих на цукровий діабет [9]. Так, у

щурів з повільним типом ацетилювання в умовах цукрового діабету тривалість загоєння рани перевищувала показники щурів групи порівняння на 16,5 %, зі швидким типом ацетилювання — на 20,5 %. Загоєння рани в останньої тварини з дослідної групи спостерігали на 11-ту добу після нанесення експериментальної рани.

Затруєння щурів з цукровим діабетом амінотріазолом збільшувало терміни загоєння рани у щурів з повільним типом ацетилювання в середньому на 4,5 доби, зі швидким типом — на 3,7 доби. Найбільш тривалі терміни загоєння експериментальної рани, а саме на 14-ту добу, спостерігали у щурів із цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання та затруєнням амінотріазолом (рис. 2, 3).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що тип ацетилювання істотно не впливає на швидкість загоєння експериментальної рани шкіри у тварин як з моделлю цукро-

Таблиця 1

### Розподіл тварин за терміном загоєння експериментальної рани шкіри

Швидкість ацетилювання	Затруєння амінотріазолом	Доба спостереження після нанесення рани шкіри							
		7	8	9	10	11	12	13	14
Цукровий діабет не моделювали									
Висока	Не проводили	2	8	—	—	—	—	—	—
	Проводили	0	9	1	—	—	—	—	—
Повільна	Не проводили	1	9	—	—	—	—	—	—
	Проводили	0	6	3	1	—	—	—	—
Цукровий діабет моделювали									
Висока	Не проводили	0	2 * <sup>1</sup> p=0,0004	3 * <sup>1</sup> p=0,016	4	1	—	—	—
	Проводили	0	0 * <sup>1</sup> p=0,0001	0 * <sup>1</sup> p=0,00001	1 * <sup>1</sup> p=0,0001 * <sup>3</sup> p=0,0006	3 * <sup>1</sup> p=0,005 * <sup>3</sup> p=0,005	4	2	—
Повільна	Не проводили	0	3 * <sup>1</sup> p=0,002	2 * <sup>1</sup> p=0,016	5	—	—	—	—
	Проводили	0	0 * <sup>1</sup> p=0,005	0 * <sup>1</sup> p=0,0001	0 * <sup>1,3</sup> p=0,00001	1 * <sup>1,3</sup> p=0,0001	1 * <sup>1,3</sup> p=0,0004 * <sup>2</sup> p=0,012	5	3

Примітка. У табл. 1 і 2: \*<sup>1</sup> — p<0,05 порівняно з тваринами відповідної підгрупи без цукрового діабету; \*<sup>2</sup> — p<0,05 порівняно з тваринами з високою швидкістю ацетилювання; \*<sup>3</sup> — p<0,05 порівняно з тваринами, яким не проводили затруєння амінотріазолом.



**Середня тривалість загоєння експериментальної рани шкіри,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Швидкість ацетилювання	Затруєння амініотріазолом	Тривалість загоєння рани шкіри, доба
Цукровий діабет не моделювали		
Висока	Не проводили	7,80±0,13
	Проводили	8,1±0,1
Повільна	Не проводили	7,9±0,1
	Проводили	8,50±0,22
Цукровий діабет моделювали		
Висока	Не проводили	9,40±0,31* <sup>1</sup>
	Проводили	11,7±0,3* <sup>1, 3</sup>
Повільна	Не проводили	9,20±0,29* <sup>1</sup>
	Проводили	13,0±0,3* <sup>1, 2, 3</sup>

вого діабету, так і без неї. Імовірно, генетично детермінована низька активність N-ацетилтрансферази компенсується іншими ланками антиоксидантної системи. У разі поєднаної дії кількох чинників відбуваються сумація метаболічних зрушень, викликаних цукровим діабетом, пригнічення активності каталази, спричинене дією амініотріазолу, та зміни другої стадії детоксикації, пов'язані з низькою активністю N-ацетилтрансферази. Імовірно, сумація зазначених ефектів спричиняє виснаження систем неспецифічної резистентності ор-

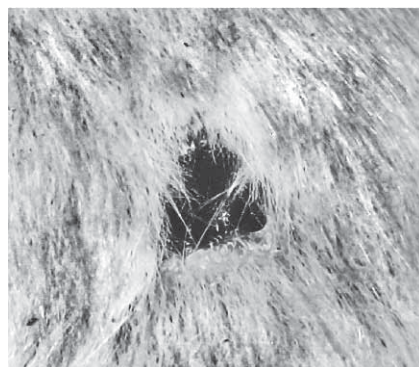
ганізму, що позначається на процесах регенерації в рані та призводить до збільшення тривалості її загоєння.

### Висновки

Тип ацетилювання та штучне пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи, за відсутності цукрового діабету, істотно не впливають на швидкість загоєння рани шкіри. Відтворення у щурів стрептозотоцинового цукрового діабету уповільнює загоєння рани шкіри у середньому на 1,3–1,6 доби. За умов експериментального



*Рис. 2.* Загоєння експериментальної рани шкіри у щура дослідної групи (стрептозотоциновий цукровий діабет, швидкий тип ацетилювання, затруєння амініотріазолом), 10-та доба експерименту



*Рис. 3.* Загоєння експериментальної рани шкіри у щура дослідної групи (стрептозотоциновий цукровий діабет, повільний тип ацетилювання, затруєння амініотріазолом), 10-та доба експерименту

цукрового діабету повільний тип ацетилювання є фактором схильності до порушень регенерації шкіри після нанесення експериментальної травми, про що свідчить у середньому на 1,3 доби довший термін загоєння рани, ніж у тварин з повільним типом ацетилювання без цукрового діабету. Штучне пригнічення активності ферментів антиоксидантної системи шляхом затруєння амініотріазолом максимально уповільнює загоєння рани шкіри у тварин з цукровим діабетом і повільним типом ацетилювання.

**Ключові слова:** шкірна рана, експериментальний цукровий діабет.

### ЛІТЕРАТУРА

- Нагірний Я. П. Частота, структура й основні показники лікування хворих із гострими гнійними запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки за матеріалами стоматологічного відділення Тернопільської університетської лікарні за 2009–2012 роки. *Український стоматологічний альманах*. 2014. № 2. URL: [http://usalmanah.org.ua/arhive/9\\_0\\_2\\_14.pdf](http://usalmanah.org.ua/arhive/9_0_2_14.pdf)
- Доржиев Т. Э., Хитреев В. Е., Саганов В. П., Раднаева Л. Д. Оптимизация диагностики и лечения флегмон челюстно-лицевой области (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2015. № 2. С. 111–114.
- Moghimi M., Baart J. A., Karagozoglu K. H., Forouzanfar T. Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature. *Quintessence Int.* 2013. Vol. 44, N 4. P. 351–361.
- Bali R. K., Sharma P., Gaba S. et al. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015. Vol. 6, N 2. P. 136–143.
- Шарыпов М. В. Использование бальной системы оценки тяжести гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области при различных видах дренирования. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 2. С. 228–234.
- Шишманян Д. Б. Характеристика экстренного приема челюстно-лицевого отделения. *БМИК*. 2015. № 10. С. 1166.
- Байриков И. М., Монаков В. А., Савельев А. Л., Монаков Д. В. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиники Самарского государственного медицинского университета. *Между-*



народный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11. С. 100–104.

8. Шалабаева К. З., Шалабаев О. Д., Амхадова М. А., Толмачев В. Е. Динамика летальности больных с тяжелым течением одонтогенных флегмон. *Российский стоматологический журнал*. 2012. № 6. С. 35.

9. Бєсєдін О. М., Карпенко Л. І. Цитологічна характеристика ранового процесу у хворих на цукровий діабет на фоні VAC-терапії. *Медичні перспективи*. 2016. Т. 21, № 2. С. 62–68.

10. Гостищев В. К. Инфекции в хирургии. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 763 с.

11. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіценна, 2002. 156 с.

12. Пальчикова Н. А., Кузнецова Н. В., Кузьмина О. И., Селятицкая В. Г. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета. *Бюллетень СО РАМН*. 2013. Т. 33, № 6. С. 18–24.

13. Зурочка В. А., Зурочка А. В., Костоломова Е. Г. и др. Сравнительные эффекты клеток фенотипа CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> и синтетических пептидов активного центра GM-CSF на процессы репарации кожной раны в эксперименте. *Цитокины и воспаление*. 2012. № 4. URL: <http://www.cytokines.ru/2012/4/Art3.php>

14. Мальцев Э. В., Павлюченко К. П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса : Астропринт, 2002. 448 с.

15. Ремиш В. В. Повреждение основных компонентов стромальных биоструктур организма и его фармакологическая коррекция : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01. Кishinev, 2005. 225 с.

16. Буловская Л. Н., Борисенко Г. Н., Дробаченко О. А. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности. *Лабораторное дело*. 1990. № 10. С. 28–30.

## REFERENCES

1. Nagirniy Ya.P. Chastota, struktura y osnovni pokazniki likuvannya hvorih iz gostrimi gnijnimi zapalnymi zahvoryuvannyami schelepno-litsevoy dilyanki za materialami stomatologichnogo viddilennya Ternopilskoyi universitetskoyi likarni za 2009-2012 roki. *Ukrayinskiy stomatologichniy almanah* 2014; 2. Available at: [http://usalmanah.org.ua/archive/9\\_0\\_2\\_14.pdf](http://usalmanah.org.ua/archive/9_0_2_14.pdf)

2. Dorzhiev T.E., Hitreev V.E., Saganov V.P., Radnaeva L.D. *Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya flegmon chelyustno-litsevoy oblasti (obzor literatury)*. Byulleten VSNTs SO RAMN 2015; 2: 111-114.

3. Moghimi M., Baart J.A., Karagozoglou K.H., Forouzanfar T. Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature. *Quintessence Int* 2013; 44 (4): 351-361.

4. Bali R.K., Sharma P., Gaba S., Kaur A., Ghanghas P. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg* 2015; 6 (2): 136-143.

5. Sharyipov M.V. Ispolzovanie balnoy sistemyi otsenki tyazhesti gnoynovospalitelnykh protsessov chelyustno-litsevoy oblasti pri razlichnykh vidah drenirovaniya. *Visnik problem biologiyi i meditsini* 2014; 2: 228-234.

6. Shishmanyany D.B. Harakteristika ekstrennogo priema chelyustno-litsevogo otdeleniya. *BMIK* 2015; 10: 1166.

7. Bayrikov I.M., Monakov V.A., Savelev A.L., Monakov D.V. Klinicheskiy analiz zaboлеваemosti odontogennymi flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti po dannym otdeleniya chelyustno-litsevoy hirurgii klinik Samarskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy* 2014; 11: 100-104.

8. Shalabaeva K.Z., Shalabaev O.D., Amhadova M.A., Tolmachev V.E. Dinamika letalnosti bolnykh s tyazhelyim techeniem odontogennykh flegmon. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2012; 6: 35.

9. Besedin O.M., Karpenko L.I. Tsitologichna harakteristika ranovogo protsesu u khvorih na tsukrovyy diabet na foni VAC-terapiyi. *Medichni perspektivi* 2016; 21 (2): 62-68.

10. Gostischev V.K. *Infektsii v khirurgii* [Infections in surgery]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 763 p.

11. Kozhem'yakIn Yu.M., Hromov O.S., Filonenko M.A., Sayfedinova G.A. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin, ta roboti z nimi* [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kiyiv, Avitsenna, 2002. 156 p.

12. Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G. Gormonalno-biohimicheskie osobennosti alloksanovoy i streptozototsinovoy modeley eksperimentalnogo diabeta. *Byulleten SO RAMN* 2013; 33 (6): 18-24.

13. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Kostolomova E.G., Suhovey Yu.G., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Sravnitelnyie efektyi kletok fenotipa CD34 CD45dim i sinteticheskikh peptidov aktivnogo tsentra GM-CSF na protsessyi reparatsii kozhnoy rany v eksperimente. *Tsitokiny i vospalenie* 2012; 4. — <http://www.cytokines.ru/2012/4/Art3.php>

14. Maltsev E.V., Pavlyuchenko K.P. *Biologicheskie osobennosti i zabolevaniya hrustalika* [Biological features and diseases of the lens]. Odessa, Astroprint, 2002. 448 p.

15. Remish V.V. *Povrezhdenie osnovnykh komponentov stromalnykh biostuktur organizma i ego farmakologicheskaya korrektsiya* [Damage of the main components of the stromal biological structures of the body and its pharmacological correction]: dis. ... doktora farm. nauk : 15.00.01 / Vladimir Vasilovich Remish. Kishinev, 2005.

16. Bulovskaya L.N., Borisenko G.N., Drobachenko O.A. Opredelenie fenotipa N-atsetiltransferaznoy aktivnosti. *Laboratornoe delo* 1990; 10: 28-30.

Надійшла до редакції 13.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Є. Вансович,  
дата рецензії 19.02.2018





УДК 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Ю. І. Бажора<sup>1</sup>, Ю. С. П'ятницький<sup>2</sup>, П. П. Єрмуракі<sup>1</sup>

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФЕРМЕНТНОЮ АКТИВНІСТЮ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, Київ, Україна

УДК 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Ю. И. Бажора, Ю. С. Пятницкий, П. П. Ермураки

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФЕРМЕНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

В работе представлены результаты анализа корреляционных связей между ферментативным звеном антиоксидантной системы (АОС) и показателями функции печени у больных различными формами туберкулеза легких. Установлено, что снижение ферментативной активности АОС и биохимических показателей функции печени происходит параллельно. Корреляционный анализ указывает на разобщение в ферментативной системе АОС касательно функций печени.

**Ключевые слова:** ферменты антиоксидантной системы, функции печени, туберкулез.

UDC 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Yu. I. Bazhora<sup>1</sup>, Yu. S. Pyatnitsky<sup>2</sup>, P. P. Iermuraki<sup>1</sup>

**THE INTERRELATIONS BETWEEN THE ENZYME ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND THE LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS**

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> The Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The paper presents the results of the analysis of the correlation between the enzyme link of the antioxidant system (AOS) and the liver function indices in patients with various forms of pulmonary tuberculosis. It was found that a decrease in the enzymatic activity of AOS and biochemical indicators of liver function occurs in parallel. Correlation analysis indicates the dissociation in the enzymatic system of AOS concerning liver functions.

**Key words:** enzymes of the antioxidant system, liver functions, tuberculosis.

Відомо, що розвиток туберкульозу легень супроводжується підвищенням окиснювальної активності фагоцитуючих клітин, вивільненням радикальних форм кисню. Атакуючи зовнішні мембрани мікроорганізмів, ці сполуки мають потужний бактерицидний ефект, однак, впливаючи на мембранні ліпіди клітин людини, запускають у них процеси переокис-

ного окиснення. Надмірна інтенсифікація останніх призводить до деструкції мембранних структур з подальшими негативними наслідками (гіпоксія, ацидоз, інтоксикація, активація протеолізу та багатьох інших) [2; 4].

Порушення функції і структури печінки у хворих на туберкульоз можуть бути наслідком впливу туберкульозної інтоксикації, гіпоксемії, використання

протитуберкульозних препаратів. Вплив туберкульозної інтоксикації позначається на ферментативній, білоксинтезувальній, коагуляційній, видільній функціях печінки, викликає зниження об'ємного кровотоку в органі й уповільнення швидкості елімінації лікарських речовин [6; 8–10].

На клітинному рівні гіпоксія призводить до перемикання роботи дихального ланцюга на більш короткий і енергетично



невигідний шлях окиснення бурштинової кислоти, інгібування монооксидазної системи, що призводить до uszkodження структури ендоплазматичного ретикула і порушення клітинного транспорту [3].

Установлено послідовність порушення функцій печінки при гіпоксії: синтез білків, утворення пігментів, синтез вуглеводів, екскреторна та детоксикаційна функції. У першу чергу страждає екскреторна функція. Є і зворотна залежність: приєднання патології печінки до легеневого захворювання посилює порушення вентиляції та газообміну, що зумовлюється uszkodженням клітин ретикуло-ендотеліальної; серцево-судинної систем, порушенням функції гепатоцитів [5].

Баланс у системі перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) — антиоксиданти під час розвитку туберкульозного запалення, як правило, зсувається в бік ви-

снаження антиоксидантного захисту, при цьому надлишок сполук радикальної природи стає важливим чинником структурно-функціональних порушень. У цих умовах туберкульоз має тяжкий перебіг, із значними ушкоджувальними тканинними реакціями [11].

**Метою** цієї роботи було вивчення ступеня корелятивних зв'язків між активністю ферментів антиоксидантної системи (АОС) та показниками функції печінки у хворих на туберкульоз.

### Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 83 хворих на туберкульоз, які надійшли на лікування в Одеську обласну клінічну туберкульозну лікарню. До контрольної групи порівняння увійшли 23 здорових особи. Активність ферментів АОС визначали методами, описаними нами раніше [1].

Біохімічні показники крові, які характеризують функцію печінки, визначали стандартними лабораторними методами. У роботі аналізуються результати, отримані до та через 2 міс. від початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції r.

### Результати дослідження та їх обговорення

Глибина дисбалансу між інтенсивністю процесів ПОЛ і ємністю АОС при туберкульозі легень знаходиться в прямому зв'язку з розповсюдженістю і характером запалення, наявністю й обсягом деструкції, тяжкістю інтоксикації. Це підтверджується і нашими дослідженнями активності ферментів АОС [1] та біохімічних показників печінки при інфільтративній і дисемінованій формах туберкульозу (рис. 1).

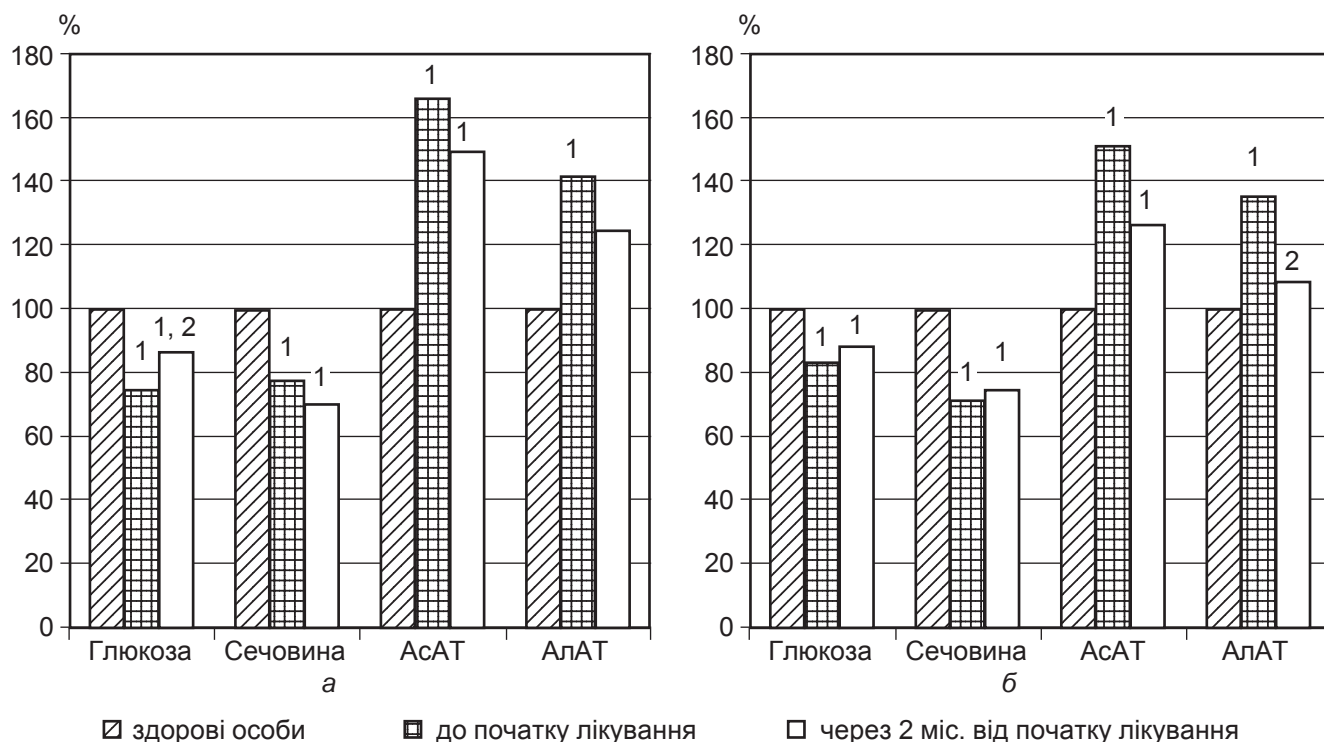


Рис. 1. Показники функції печінки у хворих на туберкульоз легень з різними формами захворювання до та через 2 міс. від початку лікування (порівняно зі здоровими особами — 100 %): а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами ( $p < 0,05$ ); 2 — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем — до початку лікування ( $p < 0,05$ )



Аналогічна ситуація спостерігається також у групах хворих з іншими особливостями перебігу туберкульозу: без деструкції та з деструкцією легеневої тканини, без бактеріовиділення та з бактеріовиділенням, з чутливістю та резистентністю *M. tuberculosis* до специфічної хіміотерапії.

Глюкоза є добрим відновником і нормалізує роботу ферментних АОС. У проведених нами дослідженнях було виявлено суттєве зниження рівня глюкози у крові (див. рис. 1). Відомо, що це неминує позначається на роботі пентозофосфатного шляху, який є основним постачальником відновлених коферментів НАДФН+Н<sup>+</sup>, необхідних для нормального функціонування глутатіонпероксидазної системи. Цим можна пояснити різке зниження активності цієї системи у обстежених нами хворих на туберкульоз.

Одночасно ми спостерігали зниження рівня сечовини, яка є не тільки продуктом знешкодження аміаку, а й природним антиоксидантом. Це свідчить про порушення як дезінтоксикаційної функції печінки, так і пригнічення компонентів антиоксидантного захисту.

Різде підвищення тимолової проби в обстежених хворих на туберкульоз указує на порушення білоксинтезувальної функції печінки, що супроводжується пригніченням синтезу ферментів АОС (табл. 1). Це спричиняє безконтрольне утворення активних форм кисню (АФК), які посилюють вільнорадикальне окиснення ліпідів мембран гепатоцитів, призводячи до порушення вибіркової проникності з подальшим її ушкодженням, про що свідчить висока активність трансаміназ у крові до та через 2 міс. після початку лікування хворих.

Як показали наші дослідження, порушення білоксинтезувальної функції печінки супроводжується нагромадженням карбонільних груп. Це свідчить про ушкодження в структурі вже продукованих білкових молекул, у тому числі й ферментів, що може бути ще одним механізмом патогенезу туберкульозу [1].

Також АФК вступають у взаємодію з білковим компонентом ліпопротеїнової частинки (апопротеїн В), змінюючи його структуру, що призводить до порушення метаболізму бета-ліпопротеїнової частинки та нагромадження її в крові обстежених нами хворих.

У здоровому організмі функціональні резерви і здатність до регенерації тканини печінки величезні, але при туберкульозі виникає недостатність екскреторної функції та ушкодження клітин печінки, на що вказує різке збільшення прямого білірубину на тлі незначної зміни загального білірубину, виявленого в усіх групах обстежених (рис. 2). Це спостерігається і під час лікування хворих, оскільки основні препарати, які використовуються для лікування туберкульозу, мають виражену гепатотоксичну дію.

Протитуберкульозні препарати можуть викликати зміни в

гепатоцитах, навіть до їх некрозу, або провокувати розвиток холестазу. Особливо небезпечним у зв'язку з цим є можливість розвитку хронічних уражень печінки [2]. Під час біотрансформації протитуберкульозних препаратів, у якій беруть участь ферменти печінки, порушується більшість біоенергетичних процесів у гепатоцитах. Разом з тим індукована гепатопатія зумовлена не тільки прямою його дією на печінку, а й вмиканням аутоімунних механізмів. Метаболізм протитуберкульозних препаратів у організмі відбувається в мікросомах печінки, що в клініці може призводити до гіпербілірубінемії.

Таким чином, прояв окиснювального стресу як однієї з патогенетичних ланок туберкульозу розповсюджується і на функції печінки — основного органа біотрансформації біологічних речовин в організмі людини. Механізми патогенезу ураження печінки за зазначеної інфекції різноманітні, але всі вони супроводжуються порушеннями в системі ПОЛ-АОС, які підтверджують і наші дослідження. Установлені нами слабкі кореляційні зв'язки між активністю низки ферментів АОС та біохімічними показниками (рис. 3), що певною мірою віддзеркалюють функцію-

Таблиця 1

**Біохімічні показники функцій печінки у хворих на інфільтративну та дисеміновану форми туберкульозу легень, М±m**

Група	β-ЛПП, опт. од.	Тимолова проба, од.
Здорові особи, n=53	35,99±0,89	2,17±0,16
Хворі на туберкульоз		
Інфільтративна форма, n=41	54,0±2,4*	6,48±0,60*
	50,66±2,53*	6,73±0,63*
Дисемінована форма, n=42	53,55±2,38*	6,28±0,52*
	55,36±9,18*	6,94±0,55*

Примітка. \* — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами (p<0,05).



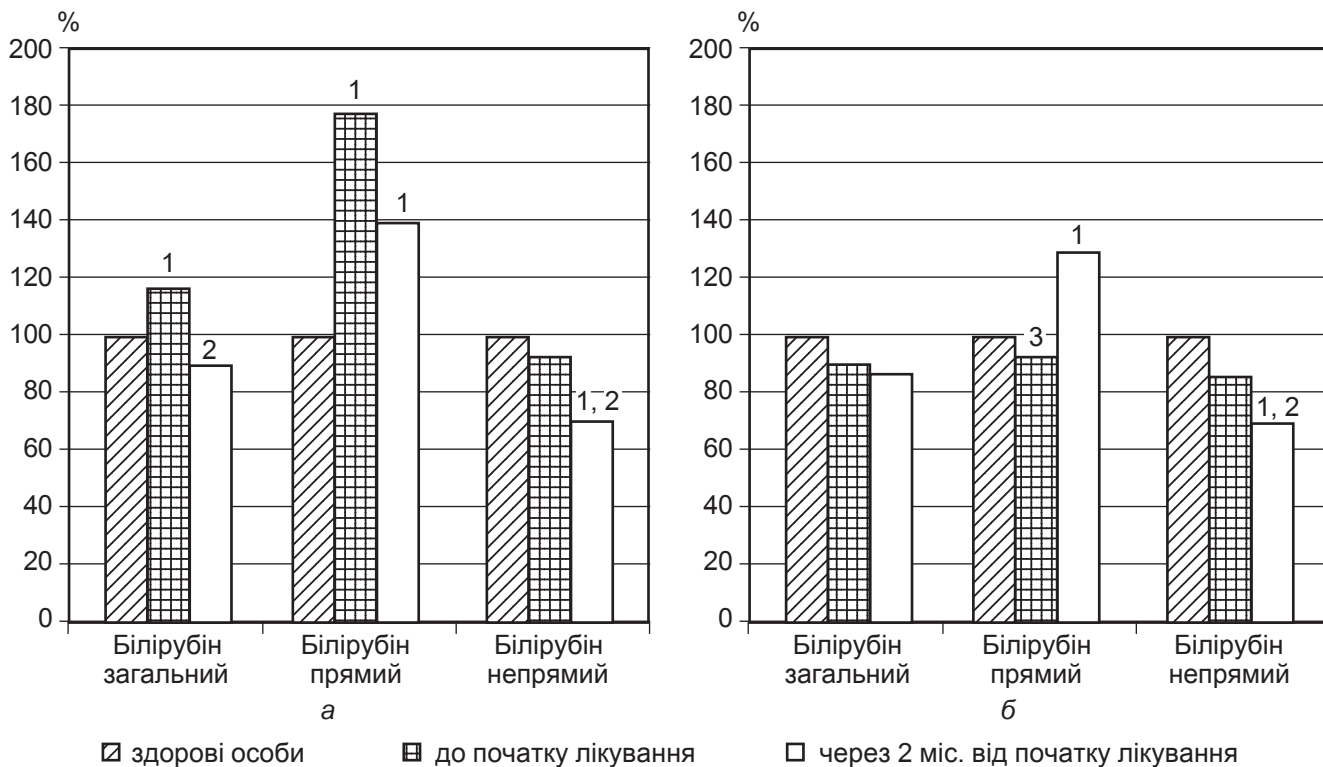


Рис. 2. Вміст білірубину в зразках периферичної крові хворих на туберкульоз легень із різними формами та перебігом захворювання до та через 2 міс. від початку лікування (порівняно зі здоровими особами — 100 %): а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами ( $p < 0,05$ ); 2 — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем — до початку лікування ( $p < 0,05$ ); 3 — достовірні відмінності між аналогічними показниками в порівнюваних групах хворих на туберкульоз

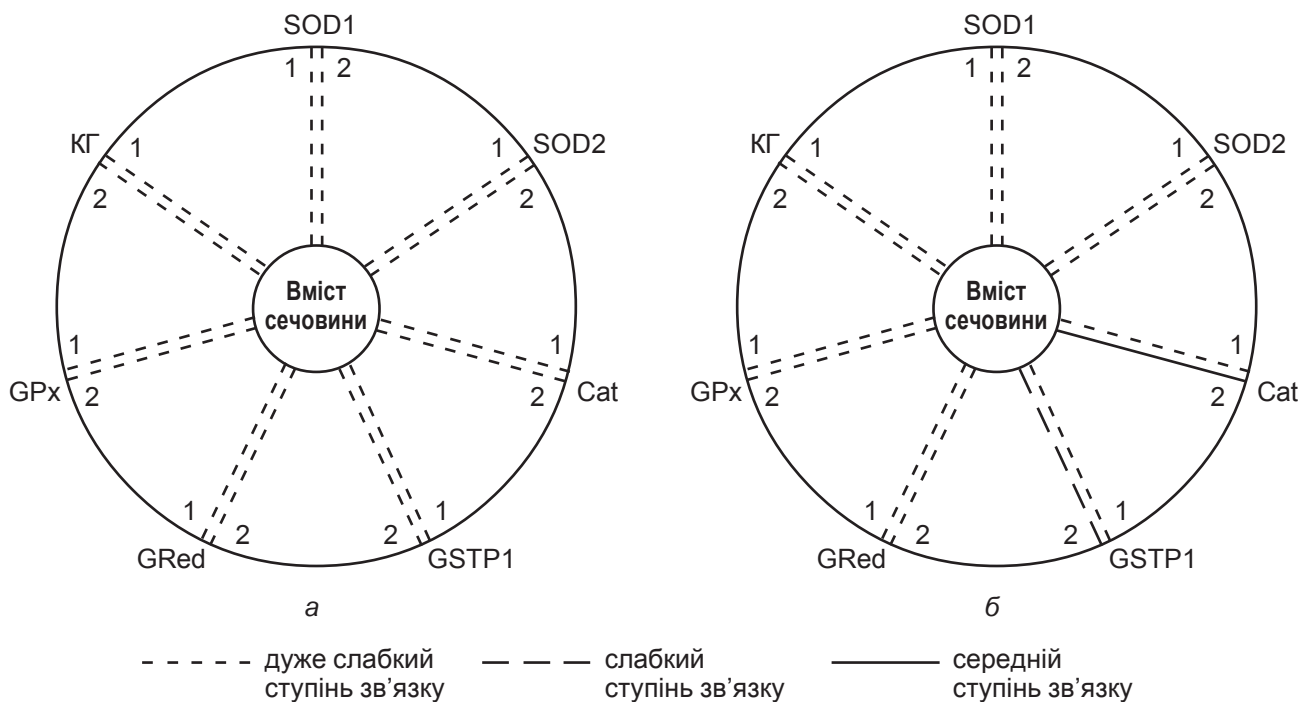


Рис. 3. Корелятивні зв'язки між ферментативною активністю антиоксидантної системи та вмістом сечовини в зразках периферичної крові хворих на туберкульоз легень з різними формами захворювання до та через 2 міс. від початку лікування: а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — до початку лікування; 2 — через 2 міс. від початку лікування

нальний стан гепатоцитів і печінки в цілому, пов'язані, можливо, з кількома чинниками. Зокрема, по-перше, більшість біохімічних показників характерні не тільки для печінки та виявляються в циркулюючій крові; по-друге, порушення функції печінки є наслідком не тільки зниження активності ферментів АОС, а й пригнічення різних ланок неспецифічного й адаптивного імунітету, проявів реакції гіперчутливості сповільненого типу, характерних для туберкульозного процесу, а також змін в інших захисних системах організму хворого.

Як було зазначено вище, у обстежених нами хворих на тлі зниження активності ферментів АОС зменшувався вміст сечовини в зразках периферичної крові, що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки. Одночасно збільшувався вміст прямого білірубину. Усе це вказує на підвищену проникність мембрани гепатоцитів. При цьому кореляційні зв'язки між активністю ферментів АОС та зазначеними біохімічними показниками посилюються у хворих на туберкульоз і залишаються такими навіть через 2 міс. після початку лікування.

У цілому кореляційний аналіз вказує на розлад у захисній системі АОС щодо багатогранної функції печінки. Ґрунтовні пояснення вказаних змін можуть дати подальші дослідження.

Однак слід зазначити, що спроба встановити одночасно кореляційні зв'язки між активністю численних ферментів АОС і будь-яким показником функції печінки — складне завдання. Це пов'язано з каскадними ланцюгами біохімічних реакцій у клітинах організму, у яких беруть участь кожний із компонентів, що досліджують-

ся, та багатоконтурною системою контролю за роботою гепатоцитів з боку цілісного організму людини. Крім того, існуючі альтернативні шляхи метаболізму біологічно активних речовин нівелюють ступінь корелятивних зв'язків між показниками функції печінки й АОС.

Важливу роль відіграють також антагоністична регуляція та паралельно існуюча дизрегуляція структур і процесів [7].

Тому сьогодні можна лише констатувати паралельне зниження ферментативної активності АОС та зміни біохімічних показників крові, що відображають функціональний стан печінки. Про це свідчать численні публікації, присвячені вивченню системи ПОЛ–АОС при ураженнях печінки різноманітної етіології.

Подальше вивчення патогенетичних механізмів туберкульозу у цьому напрямі дозволить з'ясувати взаємозв'язки різних захисних систем організму, що дасть змогу удосконалити як лікування хвороби, так і профілактичні заходи щодо можливої побічної дії лікарських засобів.

**Ключові слова:** ферменти антиоксидантної системи, функції печінки, туберкульоз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. І., Ермуракі П. П., П'ятницький Ю. С., Сметюк О. О. Стан антиоксидантних ферментних систем і рівня карбонільних груп периферичної крові хворих на туберкульоз легень залежно від характеру перебігу захворювання. *Досягнення біології та медицини*. 2016. № 2. С. 16–21.
2. Гурылева М. Э. Туберкулез и заболевания печени. Фтизиатрия (национальное руководство). Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 349–351.
3. Лазаренко Л. Антиоксидантные и иммуностропные препараты. *Врач*. 2005. № 9. С. 66–67.
4. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс: па-

тологические состояния и заболевания. Новосибирск : АРТА, 2008. 284 с.

5. Мишин В. Ю., Васильева И. А., Макиева В. Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами. *Проблемы туберкулеза*. 2003. № 7. С. 24–28.

6. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. Санкт-Петербург : Бинном, 2005. С. 306–318.

7. Санология / под ред. А. А. Кубатиева, В. Б. Симоненко ; НИИ общей патологии и патофизиологии. Москва : Наука, 2014 г. 285 с.

8. Старостенко Е. В. Обоснование дифференцированного использования патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2001. № 11. С. 21–26.

9. Тодоріко Л. Д., Єременчук І. В. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 2. С. 58–62.

10. Тодоріко Л. Д., Сем'янів І. О. Структура супутньої патології гепатобілярної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектра чутливості. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 4. С. 51–54.

11. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Франчук И. М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Медицинский вестник Юга России*. 2017. № 8. С. 45–53.

#### REFERENCES

1. Bazhora Yu.I., Ermuraki P.P., Pyatnytsky Yu.S., Smetyuk O.O. State of antioxidant enzymatic systems and level of carbonil groups of peropheric blood of patients suffering from pulmonary tuberculosis depending on disease course. *Dosyahnennya biolohii ta medytsyny* 2016; 2: 16-21.
2. Guryleva M.E. *Tuberkulez i zabolevaniya pecheni. Ftiziatriya (natsionalnoe rukobodstvo)*. Moscow, GEOTAR-Media, 2007: 349-351.
3. Lazarenko L. Antioxidant and immunotropic drugs. *Vrach* 2005; 9: 66-67.
4. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bodar I.A., Trufakin V.A.



*Okislitelnyy stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya.* Novosibirsk: APTA, 2008. 284 p.

5. Mishin V.Yu., Vasileva I.A., Makieva V.G. Frequency, character and diagnostics of side reactions in patients with pulmonary tuberculosis at chemotherapy by basic drugs. *Problemy tuberkulyoza* 2003; 7: 24-28.

6. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinoveva E.N. *Osnovy klinicheskoy gepatologii.* SPb: Binom, 2005: 306-318.

7. *Sanologiya.* Eds. A. A. Kubtieva, V. B. Simonenko; *NII obshchey pa-*

*tologii i patofiziologii.* Moscow, Nauka, 2014. 285 p.

8. Starostenko E.V. Ground of differentiated use of pathogenetic means in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya* 2001; 11: 21-26.

9. Todoriko L.D., Eremenchuk I.V. Pathogenetic ground of application of Tivortin in suffering from multiresistent pulmonary tuberculosis. *Aktualna infektohiya* 2015; 2: 58-62.

10. Todoriko L.D., Semyaniv I.O. Structure of concomitant pathology of the hepatobiliar system at first dia-

gnosed pulmonary tuberculosis depending on the spectrum of sensitivity. *Aktualna infektohiya* 2015; 4: 51-54.

11. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. Influence of different ways of pathogenetic treatment on the processes of free-radical oxidization at patients by the infiltrative pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* 2017; 8: 45-53.

Надійшла до редакції 22.01.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. О. Мардашко,  
дата рецензії 03.02.2018

UDC 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

I. S. Borisova, L. V. Kryachkova

## THE SURVIVAL FORECAST IN PATIENT WITH PNEUMONIA AND IMMUNITY DISORDERS ON A BACKGROUND OF THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASE

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

УДК 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

И. С. Борисова, Л. В. Крячкова

### ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

Цель исследования — определение факторов, обуславливающих выживаемость больных пневмонией на основе изучения комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и иммунологических показателей больных пневмонией с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии.

Независимыми предикторами, которые непосредственно влияли на выживаемость больных пневмонией на фоне онкогематологической патологии, были: грамотрицательные возбудители, количество эритроцитов и нейтрофилов, количество курсов химиотерапии и показатель иммунорегуляторного индекса. Коварианты благоприятного прогноза: количество курсов химиотерапии меньше 8; показатель количества эритроцитов больше  $2,0 \cdot 10^{12}/л$ ; показатель иммунорегуляторного индекса больше 1,09. Коварианты неблагоприятного прогноза событий: количество курсов химиотерапии 8 и больше; наличие грамотрицательных возбудителей; показатель количества эритроцитов меньше  $2,0 \cdot 10^{12}/л$ ; показатель иммунорегуляторного индекса меньше 1,09.

Анализ выживаемости больных пневмонией на фоне онкогематологической патологии с учетом ковариантов неблагоприятного развития событий доказал, что этот показатель в течение месяца будет составлять 30 %, при благоприятном прогнозе — 96 %.

**Ключевые слова:** пневмония, выживаемость, нарушение иммунитета, летальный исход.

UDC 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

I. S. Borisova, L. V. Kryachkova

### THE SURVIVAL FORECAST IN PATIENT WITH PNEUMONIA AND IMMUNITY DISORDERS ON A BACKGROUND OF THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASE

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

**The aim of the study:** to determine the factors that cause the survival of patients with pneumonia, based on the study of complex, clinical and laboratory, anamnestic and immunological parameters of patients with pneumonia with immune disorders on the background of oncohematological pathology.

**Materials and methods.** To solve the problem, a computer database of the results of the examination of 811 patients with lesions of the broncho-pulmonary system on the background of oncohe-



matological pathology was created. The study was conducted in two stages in the haematological center "Multifunctional Clinical Hospital № 4", Dnipro, 2010–2016. The retrospective stage included the analysis of archival data of 535 cases of hospitalizations of patients with oncohematological pathology; prospective phase — a study of 276 cases of hospitalizations. Diagnosis of oncohematological diseases was determined according to generally accepted clinical and morphological criteria. The diagnosis of pneumonia was verified in accordance with the "Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 128, March 19, 2007". We studied and analyzed the indices that characterizing the general condition of the patient; anamnestic information about the course of the main disease and peculiarities of the course of the broncho-pulmonary system disease in the dynamics. Features of infectious defeat of the bronchopulmonary system in the studied patients were studied regardless of the phase of the course of the underlying disease. The statistical processing of the research results was carried out using descriptive and analytical biostatistics methods implemented in software packages STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). Median (Me) as a measure of the central tendency was used to describe the quantitative characteristics; interquartile scale ((25%, 75%) — 25 and 75 percentiles respectively, Q1 and Q3 — first and third quartiles) to describe the variation of attributes. In the statistical analysis of the results of the study, the non-parametric dispersion analysis of Kraskale-Wallis and the correlation analysis with the calculation of the Spirman rank correlation coefficients ( $c$ ) were performed. Multiple comparisons were made with Bonferon and Holm. Methods for assessing survival of patients were used: analysis of lifetime tables and evaluation of Kaplan-Mayer's survival function with the construction of survival curves; logistic rank test with Yates correction for continuity; Cox proportional risk regression models were used too. Univariate and multiple analysis conducted; the ratio of risks was determined.

The results of the study showed that the survival rate of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology was determined by the factors that characterized the course of pneumonia, the course of oncological blood disease, indicators of immune reactivity.

Independent predictors influencing the survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology determined the indicators: gram-negative pathogens, the number of erythrocytes and neutrophils, the number of courses of HT and the immunoregulatory index. The covariates of the favorable forecast of events are defined: the number of HT courses is less than 8; not determined in the patient gram-negative pathogens; the number of erythrocytes more than  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; the immunoregulatory index is more than 1.09. Covariant of unfavorable forecast of events determined: number of chemotherapy courses 8 and more; the presence of gram-negative pathogens; the number of erythrocytes is less than  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; the immunoregulatory index is less than 1.09. Analysis of survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology with covariates of unfavorable development of events, proved that the survival rate during the month will be 30%, with a favorable prediction of the development of events — 96%.

**Prospects for further research.** A promising further study of factors that affect lethality and cause survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology.

**Key words:** pneumonia, survival of patients, immunity disorders, lethal outcome, factors of poor prognosis.

## Relationship of Work with Scientific Programs, Plans, Themes

This research work is a part of the planned comprehensive research work of the Department of Internal Medicine № 1 of the State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" "Studying the features of bronchopulmonary disease (chronic bronchitis, asthma, pneumonia) in the age aspect and develop schemes for integrated prevention and treatment", state registration N 0199U002120.

### Introduction

The survival of patients is the most important integrated indicator of quality and effectiveness of

medical care for the population. Most publications devoted to the survival of patients with oncohematological pathology are studies in which carried out a comparative analysis of the effectiveness of various medical diagnostic technologies, chemotherapy regimens (CTs) and their modifications for this indicator at different stages of treatment [1; 2; 9; 14; 18] or depending on the form of hemoblastosis [3]. Modern CT patterns, developed in accordance with the peculiarities of the pathogenesis of nosological forms of oncohematological pathology, to a large extent allow control of tumor progression and are the causes of the elongation of the life expectancy of such patients. Moreover, a significant threat to the lives of pa-

tients with hematological pathology are infectious complications (IC), including the leading role pneumonia and sepsis [17]. In studies devoted to the diagnosis of pneumonia in patients with immune disorders on the background of oncohematological pathology study microbiological features [16], peculiarities of the course and clinical picture [8]. Consequently, today attention is paid to the factors influencing the course of the underlying disease. Scientific studies that have examined the issue comprehensively virtually absent. Thus, despite the relevance of this problem in scientific publications, not enough attention is paid to determining the factors that determine the mortality and survival rate of patients with pneumonia



in patients with immune disorders on the background of oncohematological pathology.

**The aim of the study:** to determine the factors that cause the survival of patients with pneumonia, based on the study of complex, clinical and laboratory, anamnestic and immunological parameters of patients with pneumonia with immune disorders on the background of oncohematological pathology.

### Materials and Methods

To solve the problem, a computer database of the results of the examination of 811 patients with lesions of the broncho-pulmonary system on the background of oncohematological pathology was created. The study was conducted in two stages in the haematological center “KZ multifunctional clinical hospital No. 4”, Dnipro, 2010–2016. The retrospective stage included the analysis of archival data of 535 cases of hospitalizations of patients with oncohematological pathology; prospective phase — a study of 276 cases of hospitalizations. Diagnosis of oncohematological diseases was determined according to generally accepted clinical and morphological criteria [10]. The diagnosis of pneumonia was verified in accordance with the “Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 128, March 19, 2007” [5]. We studied and analyzed the indices that characterizing the general condition of the patient; anamnestic information about the course of the main disease and peculiarities of the course of the bronchopulmonary system disease in the dynamics. Features of infectious defeat of the bronchopulmonary system in the studied patients were studied regardless of the phase of the course of the underlying disease. The statistical processing of the research re-

sults was carried out using descriptive and analytical biostatistics methods implemented in software packages STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). Median (Me) as a measure of the central tendency was used to describe the quantitative characteristics; interquartile scale ((25%, 75%) — 25 and 75 percentiles respectively, Q1 and Q3 — first and third quartiles) to describe the variation of attributes. In the statistical analysis of the results of the study, the non-parametric dispersion analysis of Kruskal–Wallis and the correlation analysis with the calculation of the Spearman rank correlation coefficients ( $\rho$ ) were performed. Multiple comparisons were made with Bonferroni and Holm. Statistically significant was the value of the significance level  $p < 0.05$  (5%) [4]. An analysis of survival was conducted — an assessment of the likelihood that the patient will remain alive before a particular point after the start of treatment (in our case, until the end of inpatient treatment).

As the observation time for each patient using the time interval between the date of hospitalization for blood cancer against which there was pneumonia and the date of death or discharge from the hospital. Methods for assessing the survival rate of patients were: analysis of mortality table tables and Kaplan–Meier method survival estimation with the construction of survival curves that characterize the probability of surviving a certain moment of time after the onset of an initial event. The last method allows us to take into account the specificity of the time of life data, which is connected, first of all, with their incompleteness

(censored data): patients during the observation may appear for one reason or another, that is, the real lifetime of such people is greater than the duration of their observation. The peculiarity of the data obtained in the study is the deviation of the distribution of life time from the normal law. In this regard, nonparametric criteria are used when comparing survival curves: for the characterization of the average life expectancy, the median survival rate was used with a 95% confidence interval (CI), which characterized the time point to which half (50%) of the population under study survives. To evaluate the probability of the difference in survival rates between the groups, a log-rank test with Yates correction for continuity was used [4]. Cox proportional-hazards regression models were used to analyze the influence of the investigated factors on survival, to evaluate the relationships between multidimensional continuous and binary variables with survival time values. An analysis of the impact of each individual indicator on the time from the beginning of the observation to the occurrence of the event (univariate analysis) and subsequent multiple analysis, which included all the indicators that, according to the previous analysis, influenced the occurrence of the event ( $p < 0.05$ ). The relation of risks (HR, HR risk ratio) was defined, which is interpreted as the ratio of intensities in the Poisson regression. In such cases, the values above the unit indicate an increased risk, values below unit 1 are reduced risk, and unit levels indicate that there is no increased or reduced risk of reaching the endpoint [7].

### Results and Discussion

Of the 881 patients who had been diagnosed with IU in the



background of program treatment: 270 (33.29%) patients had bronchitis (1 group); in 162 (19.98%) patients (group 2) — pneumonia without severe pulmonary complications and with a positive conclusion of pneumonia; in 112 (13.81%) — severe pneumonia with complications (bilateral lung disease, pleurisy, hemoptysis, respiratory failure) with positive completion of pneumonia (group 3); in 267 (32.92%) — pneumonia with a lethal consequence (group 4).

Of the total number of hospitalizations: 258 patients were the main primary illness, which was 31.81%; hospitalized because of pneumonia — 98 patients, which was 12.08%; Hospitalized patients due to the need to conduct HT in accordance with the stage and form of oncological disease of the blood — 455 patients, which was 56.10%.

Characteristics of patients in the study group on oncohematological diseases was as follows: patients with chronic lymphocytic leukemia — 152 (18.74%), chronic myeloid leukemia — 80 (9.86%); myeloma (MH) — 116 (14.3%), acute leukemia (AL) — 184 (22.69%) (of which acute lymphocytic leukemia is 92 (11.34%), acute myeloid leukemia — 80 (9.86%), subleukemic myelosis — 10 (1.23%), acute monoblast leukemia — 2 (0.25%); aplastic anemia (AA) — 83 (10.23%), Valdenstrem disease (VD) — 47 (5.8%), lymphoma — 46 (5.67%), myelodysplastic syndrome — 33 (4.07%), erythremia — 31 (3.82%), skin's melanoma — 7 (0.86%), idiopathic thrombocytopenic purpura — 24 (2.96%), lymphoproliferative diseases — 4 (0.49%), and others — 8 (0.98%) (thrombosis, hemorrhagic vasculitis, lymphosarcoma, extracellular plasmacytoma). The ratio of women to men is 2 : 3.

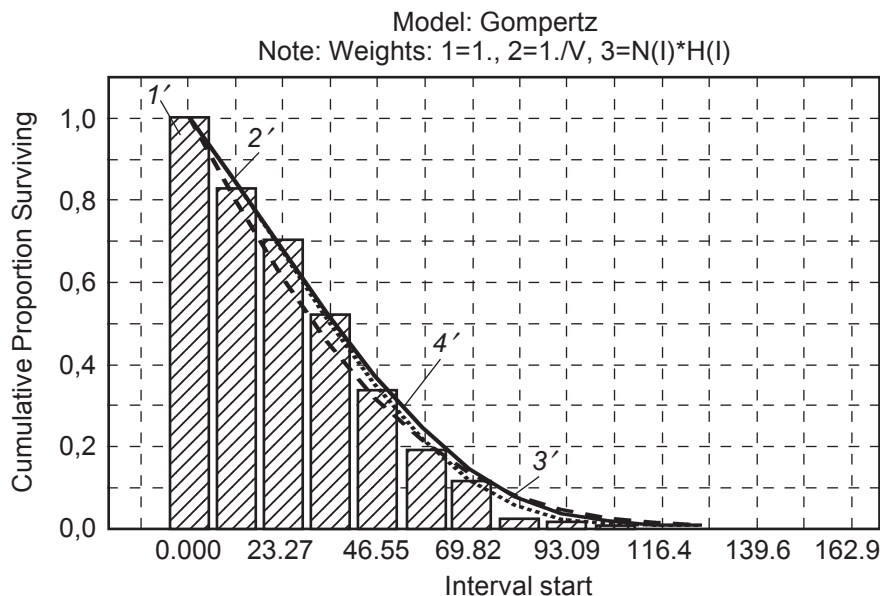


Fig. 1. Estimates of the theoretical distribution of the survival function (according to the criterion  $\chi^2$  for the model 1 —  $p=0.001$ ; 2 —  $p=0.029$ ; 3 —  $p=0.079$ ); 1' — observed; 2' — Weight 1; 3' — Weight 2; 4' — Weight 3

An estimate of the theoretical distribution of the survival function is presented in Fig. 1

The evaluation of the theoretical distribution of the survival function has shown that the most suitable family of distributions for the data obtained by the study groups is the distribution of the Gompertz: in this distribution there is no significant difference from the observed values in the evaluation of parameters, fitting in the third way (corresponding

to weight 3) shows satisfactory agreement with the data (by criterion  $\chi^2$  —  $p=0,079$ ). Thus, by statistical methods, we have determined that the distribution of Gompertz fully describes the survival function of patients in study groups.

The curve of overall survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology, which is based on the Kaplan–Meier method is presented in Fig. 2.

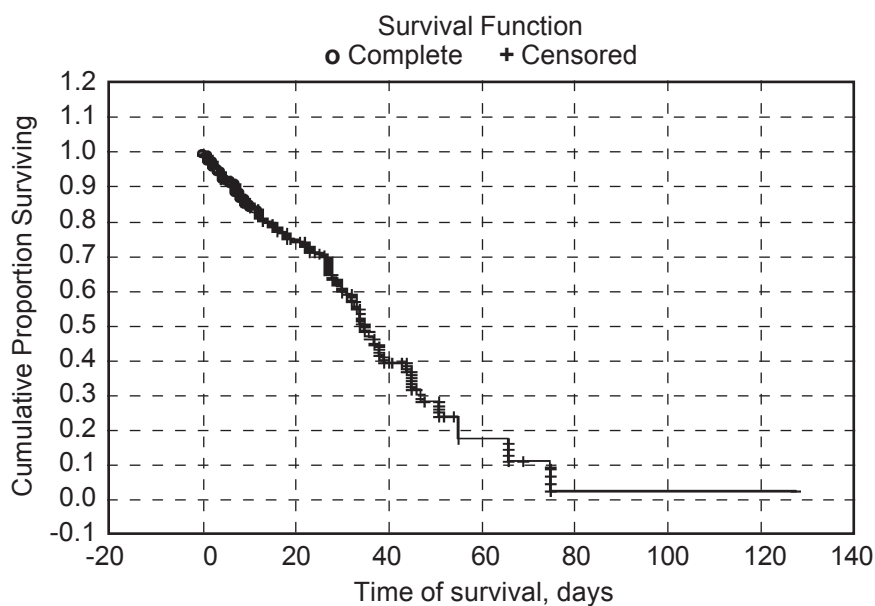


Fig. 2. Total cumulative survival for patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology



The median survival rate for the examined patients was 36.0 (CI 34.0–39.0) days in total; the 25th percent survival rate was 19.0 days; the 75th percent survival rate was 51.0 days. At the time of the analysis, the cumulative survival rates for the examined patients in general for the analyzed period were: the probability of living  $\geq 1$  month was 61.32% (95% CI 56.73–65.91);  $\geq 2$  months — 17.38% (95% CI 9.88–24.88);  $\geq 4$  months — 2.21% (95% CI 0–6.32).

Cumulative survival of patients 1, 2, 3 and 4 groups with pathology of the broncho-pulmonary system on the background of oncohematological pathology is presented in Fig. 3.

The conducted analysis of survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology generally concerned mainly patients 3rd and 4th group, as for patients in the 1st and 2nd groups of the study during the observation, survival was almost 100%: in 1 group of patients — 98.89%, in the 2nd — 99.38%. This fact allows us to conclude that the overall cumulative survival for patients in general characterizes, basically, the survival of patients with severe pneumonia, including pneumonia with severe complications.

The overall survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology, depending on the stage of the underlying disease according to the Ann-Arbor classification is presented in Fig. 4

In the analysis of cumulative survival for the Ann-Arbor classification, significant differences between the groups were determined (log-rank test,  $p < 0.001$ ). For patients with stage I of oncohematological disease, according to the Ann-Arbor classification, the total cumulative sur-

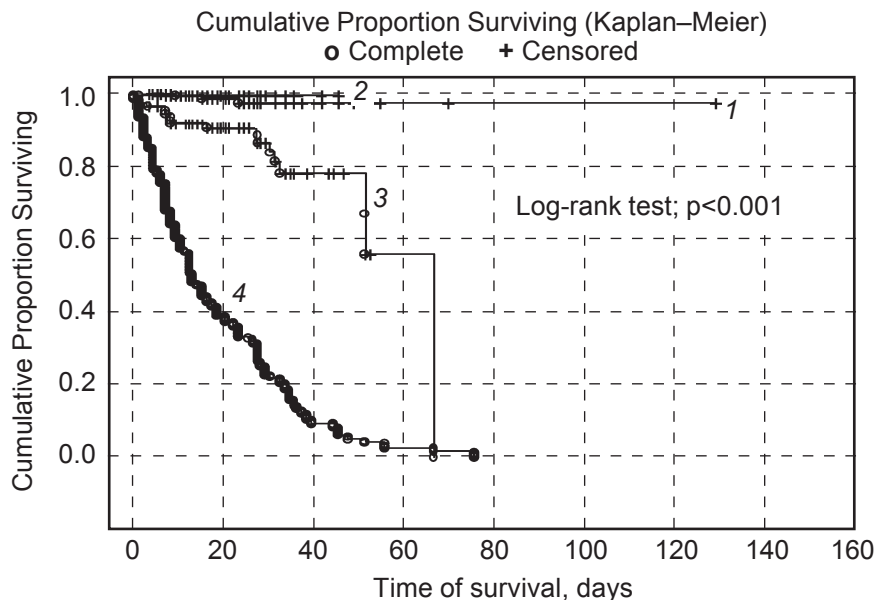


Fig. 3. Total cumulative survival for patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology: 1 — group 1; 2 — group 2; 3 — group 3; 4 — group 4

vival for 1 month was 66.1% (95% CI 55.95–76.25); for patients with stage II — 61.9 (95% CI 54.63–69.17); for patients with the III stage — 57.4 (95% CI 48.91–65.89); for patients with the IV stage — 18.1 (95% CI 2.2–34.0). Consequently, the higher stage of the Ann-Arbor classification was, the overall cumulative survival rate of the patients was less.

Cumulative survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology, depending on the degree of neutropenia presented in Fig. 5 and in Table 1.

Analysis of the survival rate of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology, depending on the degree of neutropenia showed that the probability of the onset

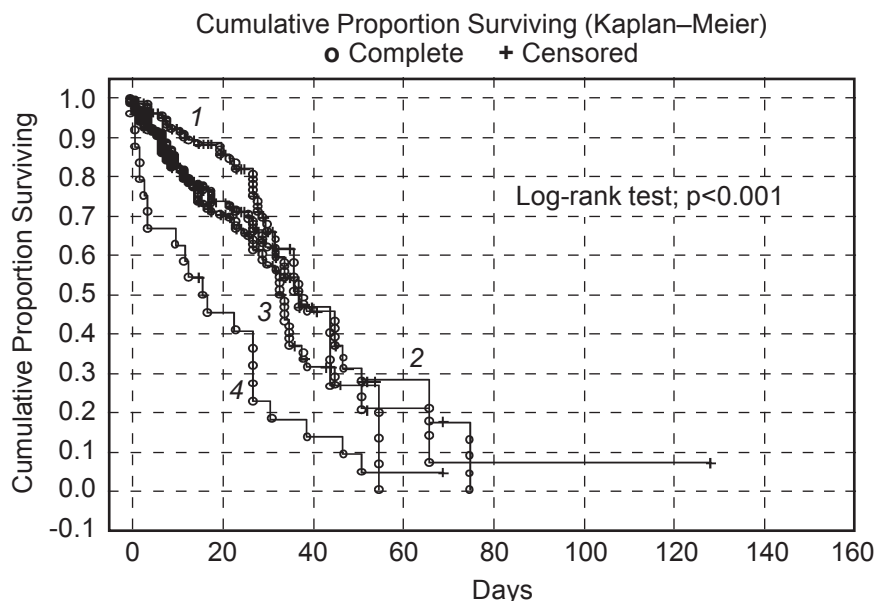


Fig. 4. Cumulative survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology, depending on the stage of the underlying disease according to the Ann-Arbor classification: 1 — I stage; 2 — II stage; 3 — III stage; 4 — IV stage





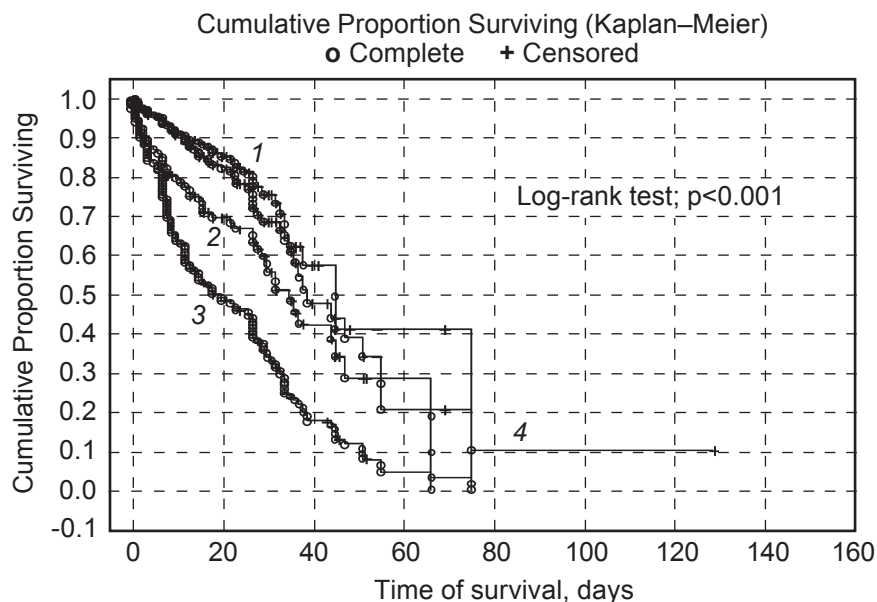


Fig. 5. Cumulative survival of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology, depending on the degree of neutropenia: 1 — 1 stage; 2 — 2 stage; 3 — 3 stage; 4 — 4 stage

**Cumulative survival of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology, depending on the degree of neutropenia**

Table 1

Survival by individual groups	Total cumulative survival during 1 month		Median survival	
	%	95% CI	days	95% CI
Without neutropenia	68.5	59.74–77.26	40.0	36.0–56.0
Neutropenia 1 st.	75.5	67.58–83.42	46.0	36.0–76.0
Neutropenia 2 st.	59.8	49.2–70.4	36.0	30.0–46.0
Neutropenia 3 st.	35.6	27.54–43.66	19.0	14.0–28.0
log-rank test, $p < 0.001$				

of the lethal consequence of pneumonia within one month is highest in patients with neutropenia of grade 3: the median surviving bridge was 19.0 days (95% CI 14.0–28.0) and significantly differed from the indicator

of other groups (log-rank test,  $p < 0.001$ ). The survival rate of patients with neutropenia of grade 2 was 36.0 days (95% CI 30.0–46.0); the survival rate of patients with neutropenia of grade 1 was 46.0 days (95% CI

36.0–76.0)). Consequently, with an increase in the degree of neutropenia, the possibility of survival in the patient was less.

It should be noted that the group of patients without neutropenia for survival did not differ from the group of patients with neutropenia of 1 degree ( $p = 0.326$ ).

Factors influencing survival of patients were determined by analyzing Cox proportional risks with the definition of BP as coarse (uncorrected) based on the analysis of the individual effects of each factor (univariate analysis) and corrected BP by means of multiple analysis. The results of the analysis (adjusted and coarse Risk Ratio Indicators) in determining the factors influencing the survival of patients with pneumonia in the background of oncological pathology (survival predictors) by the proportional Cox risk model are presented in Table 2.

All the analyzed parameters (see Table 2) were associated with an increased risk of a lethal outcome of pneumonia in a univariate analysis ( $p < 0.001$ ). According to the results of the multiple analysis of proportional Cox intensities, the independent predictors of the lethal outcome of pneumonia were determined: the number of HT courses, gram-negative pathogens, glycemia, wet wheezing, pulse

**Factors for predicting the survival of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology according to the proportional Cox risk model**

Table 2

Predictors of survival	Kind of analysis of proportional intensity of Cox					
	univariant			multiple		
	RR rude	95% CI	p	RR adjusted	95% CI	p
Gram-negative pathogens (presence)	4.32	3.17–5.90	< 0.001	2.12	1.49–3.01	< 0.001
Courses HT “8 and more”	2.46	1.95–3.1	< 0.001	1.50	1.16–1.95	0.002
Hemoptysis (presence)	2.29	1.7–3.07	< 0.001	1.27	0.89–1.81	0.183
Glycemia	2.75	2.13–3.54	< 0.001	1.34	1.0–1.77	0.047
Neutropenia 3 st.	2.77	2.19–3.52	< 0.001	1.35	0.86–2.09	0.189



Predictors of survival	Kind of analysis of proportional intensity of Cox					
	univariant			multiple		
	RR rude	95% CI	p	RR adjusted	95% CI	p
Wet wheezing (presence)	2.97	2.32–3.8	< 0.001	1.44	1.1–1.88	0.008
Pulse rate, in min.	1.04	1.04–1.05	< 0.001	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Leukocytes, ·10 <sup>9</sup> /l	0.74	0.67–0.81	< 0.001	0.93	0.79–1.08	0.325
Hemoglobin, g/l	0.98	0.98–0.98	< 0.001	1.0	0.99–1	0.008
Erythrocytes, ·10 <sup>12</sup> /l	0.48	0.42–0.55	< 0.001	0.69	0.58–0.81	< 0.001
Thrombocytes, ·10 <sup>9</sup> /l	1.0	1.0–1.0	< 0.001	1.0	1.0–1.0	0.461
Lymphocytes, %	0.94	0.92–0.95	< 0.001	0.98	0.96–1.01	0.144
B CD19, %	0.89	0.85–0.94	< 0.001	0.99	0.91–1.09	0.981
T CD19, %	1.04	1.02–1.05	< 0.001	1.0	0.98–1.02	0.955
CD4, %	0.94	0.92–0.95	< 0.001	0.96	0.92–1.01	0.085
CD4/CD8=1,09	0.19	0.12–0.3	< 0.001	2.90	1.09–9.23	0.050
CD56, %	0.79	0.75–0.83	< 0.001	1.0	0.9–1.13	0.881
IgG, g/l	0.8	0.72–0.89	< 0.001	0.93	0.81–1.05	0.246
NST-stimulated test, unit.	0.94	0.92–0.96	< 0.001	0.98	0.95–1.0	0.067
Number of neutrophils, ·10 <sup>9</sup> /l	0.53	0.44–0.64	< 0.001	0.98	0.95–1.0	0.131

rate, hemoptysis, the number of red blood cells, hemoglobin, the number of lymphocytes, platelets, neutrophils, cellular immunity indexes absolute values, indicators of humoral immunity, immunoregulatory index (see Table 2).

Independent predictors of the lethal outcome of pneumonia are given in Table 3.

A meaningful ( $p < 0.001$ ) proportional Cox survival model was constructed, based on the obtained data on independent factors in the prognosis of survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology. This model included the following predictors (significance level  $p < 0.01$ ): HT courses "8 and more" presence of gram-negative pathogens, erythrocyte count, immunoregulatory index (CD4/CD8) (Table 4). Other independent predictors were not included in the model because of insignificant influence on Wald's statistics.

The probability of the endpoint (the patient's death) according to the Cox regression

Table 3

**Indicators of survival of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology, depending on certain predictors of the lethal outcome of pneumonia**

Survival by individual groups	Total cumulative survival during 1 month, %		Median of survival	
	%	95% CI	days	95% CI
CHT more than 8 courses (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	72	66.79–77.21	45.0	37.0–52.0
Yes	42.1	34.57–49.63	28.0	28.0–30.0
Gram-negative pathogens (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	83.6	77.43–89.77	67.0	45.0–67.0
Yes	43.6	37.76–49.44	28.0	27.0–31.0
Glycemia (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	75.7	69.66–81.74	52.0	40.0–76.0
Yes	44.7	38.37–51.03	29.0	28.0–33.0
Wet wheezing (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	66.6	61.33–71.87	40.0	38.0–48.0
Yes	28.9	20.26–37.54	16.0	13.0–23.0
Pulse rate > 92 (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	74.6	68.99–80.21	46.0	40.0–56.0
Yes	31.8	25.04–38.56	19.0	14.0–24.0
Erythrocytes = 2 (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	77.4	71.52–83.28	52.0	38.0–76.0
Yes	32.1	25.81–38.39	19.0	15.0–24.0
CD4/CD8 ≤ 1,09 (log-rank test, $p < 0.001$ )				
No	—	—	—	—
Yes	39.1	25.03–53.17	28.0	16.0–33.0



**The regression model of Cox proportional risks of the influence of independent factors of the prognosis of the risk of a lethal outcome of patients with oncohematological diseases on the background of which there was a pneumonia**

Factors	Regression coefficient $\beta$	Standard error $\beta$	Wald's $\chi^2$	p-value $\chi^2$ Wald's	RR	95% CI
HT courses "8 and more" ( $x_1$ )	0.535	0.123	18.98	0.001	1.71	1.34–2.17
presence of gram-negative pathogens ( $x_2$ )	1.071	0.163	43.14	<0.001	2.92	2.11–4.02
Erythrocyte ( $x_3$ )	-0.521	0.071	53.99	<0.001	0.59	0.52–0.68
CD4/CD8 ( $x_4$ )	-0.725	0.247	8.64	0.003	0.48	0.30–0.79

model of proportional risk is modeled as follows:

$$H(t) = H_0(t) \cdot \exp(\beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4), \quad (1)$$

where  $\beta_1$ – $\beta_4$  — regression coefficients;  $x_1$ – $x_4$  — predictive variables presented in the Table 4;  $H_0(t)$  is the basic danger at time  $t$  representing the risk of death for a patient with a value of 0 for all predictive variables.

Based on this, the ratio of risks is calculated by the formula:

$$\ln(H(t)/H_0(t)) = \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4. \quad (2)$$

Risk Ratio (RR) is the degree of risk associated with each variable (an independent predictor) when fixing all other variables. For a dichotomous variable (1 is an existing risk factor, 0 is absent), the risk ratio 1 means that the patient's risk of death is the same regardless of whether he has the relevant characteristic or not.

RR for more than 1 indicates an increased risk for patients with this characteristic; less than 1 — at reduced risk. If the factor is continuous, then the value of BP is the instantaneous relative risk of an event at any time for a person with an increase of 1 in the predictor's value compared to another person, since the two values are the same for all oth-

er covariates. In general, RR is the final value of the increased risk for each unit or the level of growth of the predictor variable [4]. Regression coefficients (beta-weights) are the weights for each variable in the equation. Positive coefficients of regression with predictive variables indicate an increase in risk and deterioration of the forecast when they are present. Negative regression factors mean a more favorable prognosis for patients with higher variables. In our study, it was determined that predictors of "8 courses of HT and more" and gram-negative pathogens are positive regression coefficients. Their presence in patients determines the increase in the risk of death and, thus, the deterioration of the prediction of survival. Negative coefficients of regression in our study were determined: the number of red blood cells and the immunoregulatory index. This means that with an increase in these indicators for patients, a more favorable prognosis is determined.

Thus, based on the received regression model of Cox proportional risks with the determined independent predictors, the probability of dying during the first month after hospitalization for a patient with pneumonia in the background of oncohematological pathology is greater by 1.71 times with the number of courses HT "more than 8"; in the

presence of a patient with gram-negative pathogens of pneumonia — greater 2.92 times. Conversely, the survival rate of patients with pneumonia in the background of oncohematological pathology is statistically significantly increased with an increase in the number of erythrocytes and immunoregulatory index. Adjusted RR for erythrocytes is 0.64 (95% CI 0.55–0.74), for the immunoregulatory index (CD4/CD8) — 0.48 (95% CI 0.30–0.79).

The basic integral death risk function can be used to calculate the probability of survival  $S(t)$  for any case at time  $t$ :

$$S(t) = \exp(-H_0(t) \cdot PI), \quad (3)$$

where PI — prognostic index

$$PI = x_1 \cdot \beta_1 + x_2 \cdot \beta_2 + x_3 \cdot \beta_3 + x_4 \cdot \beta_4. \quad (4)$$

Survival curve of patients with pneumonia background of oncohematological pathology for covariate adverse events: number of courses HT 8 and more; the presence of gram-negative pathogens; the number of erythrocytes —  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; the index of immunoregulatory index (CD4/CD8) — 1.09, is shown in Fig. 6.

When constructing the survival curve of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology for covariate adverse events: with the number of courses HT of 8 and more; the



presence of gram-negative pathogens; an indicator of the number of erythrocytes less than  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; the value of the index of immunoregulatory index is less than 1.09, it is determined that survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology during the month will be 30%.

The curve of cumulative survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology with the number of courses of HT less than 8; not defined in the patient gram-negative pathogens; the number of erythrocytes more than  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; the immunoregulatory index more than 1.09, is presented in Fig. 7.

When constructing the survival curve of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology with a favorable prognosis of the development of events (with the number of courses of HT less than 8; not determining the patient gram-negative pathogens, the number of erythrocytes =  $2.0 \cdot 10^{12}/l$ , the values of the immunoregulatory index (CD4/CD8)=1.09), the survival rate of patients with pneumonia for the month will be 96%.

In the study among the independent predictors of survival of patients with pneumonia are the number of red blood cells and hemoglobin levels. Some scholars also testify that there is a probable relationship between the clinical manifestations of anemic syndrome and survival rates in patients with chronic lymphocytic leukemia. A decrease in hemoglobin to less than 100 g/l is associated with a decrease in the median of overall survival to 93 days versus 160 days in patients with hemoglobin levels greater than 100 g/l

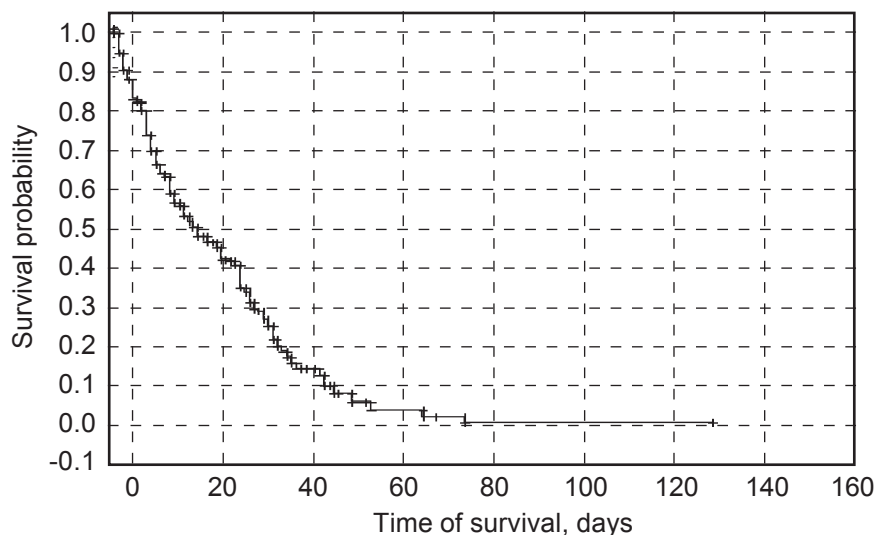


Fig. 6. Cumulative survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology at: number of HT courses 8 and more; the presence of gram-negative pathogens; the number of erythrocytes  $\geq 2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; values of CD4/CD8  $\leq 1.09$

[6]. In a recent study, regarding survival rates of patients depending on nosological forms of oncohematological pathology, it was determined that survival of patients with chronic forms is higher compared to acute leukemias [3]. In the same study, the age of patients is also considered as a factor affecting the mortality rate. Patients with oncohematologic pathology have immunity disorders, which deep-

en the inflammatory reaction in pneumonia. Thus, the state of the immune response can affect the course of the disease and determine the prognosis. In the study, the following data were obtained: the parameters of cellular and humoral immunity are independent predictors of survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological diseases. Since the development of IC and pneumonia

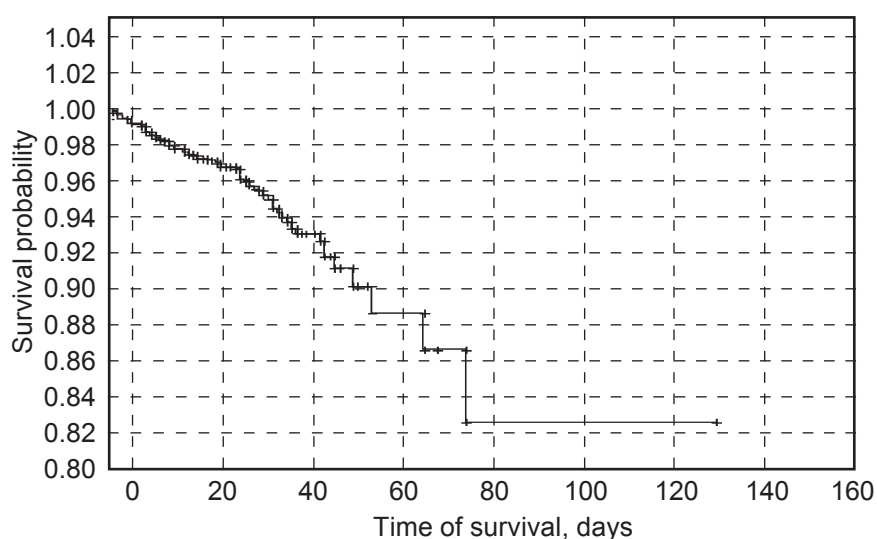


Fig. 7. Cumulative survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology with the number of courses HT less than 8; not defined in the patient gram-negative pathogens; the number of erythrocytes  $\geq 2.0 \cdot 10^{12}/l$ ; values of CD4/CD8  $\geq 1.09$

in patients with background of oncohematological disease is often associated with neutropenia, it was logical to include this indicator for the analysis of relationships with fatalities. The results of the study prove the connection between the number of neutrophils and the survival rate of patients with pneumonia. The obtained data coincide with the data of other authors [13]. Authors studying the course of pneumonia in patients on the background of oncohematological pathology emphasize that it has certain features depending on the main oncological blood disease [11] and the etiological factor [12]. In the study on a sufficient amount of material, it has been determined that the number of HT courses preceding the onset of pneumonia and gram-negative pathogens of pneumonia has been identified as independent survivors.

### Conclusions

1. The results of the study showed that the survival rate of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology was determined by the factors that characterized the course of pneumonia (the presence of gram-negative pathogens, hemoptysis), the course of oncological blood disease (the number of courses of HT preceding pneumonia, anemia, glycemias, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia), as well as indicators of immune reactivity (lymphocytopenia, indicators of cellular and humoral immunity in absolute numbers, immunoregulatory index).

2. Independent predictors influencing the survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology determined the indicators: gram-negative pathogens, the number of erythrocytes and

neutrophils, the number of courses of HT and the immunoregulatory index. The covariates of the favorable forecast of events are defined: the number of HT courses is less than 8; not determined in the patient gram-negative pathogens; the number of erythrocytes more than  $2.0 \times 10^{12}/l$ ; the immunoregulatory index is more than 1.09. Covariant of unfavorable forecast of events determined: number of chemotherapy courses 8 and more; the presence of gram-negative pathogens; the number of erythrocytes is less than  $2.0 \times 10^{12}/l$ ; the immunoregulatory index is less than 1.09.

3. Analysis of survival of patients with pneumonia with immunity disorders on the background of oncohematological pathology with covariates of unfavorable development of events, proved that the survival rate during the month will be 30%, with a favorable prediction of the development of events — 96%.

**Prospects for further research.** A promising further study of factors that affect lethality and cause survival of patients with pneumonia on the background of oncohematological pathology.

**Ключові слова:** пневмонія, виживаність, порушення імунітету, летальний кінець.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Волошин С. В., Шмидт А. В. и др. Эффективность бортезомиба при лечении больных рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (анализ российских данных исследования (EVOBS). *Гематология и трансфузиология*. 2012. Т. 57, № 3. С. 22–25.

2. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016. Т. 9, № 1. С. 54–60.

3. Жигулева Л. Ю., Абдулкадыров К. М. Анализ показателей выживаемости

больных гемобластомами в Санкт-Петербурге на популяционном уровне. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2016. Вып. 3. С. 111–121. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.311.

4. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. Москва : Практическая медицина. 2016. 480 с.

5. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). *Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»» від 19.03.2007 р. № 128*. Київ : Велес, 2007. С. 105–146.

6. Никитина А. К., Сараева Н. О. Эффективность лечения и выживаемость больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от почечной функции. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014. № 4. С. 122–127.

7. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие. 3-е издание / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М. : «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 216 с.

8. Перцева Т. О., Борисова І. С. Особливості перебігу пневмоній у хворих з порушенням імунітету при гемобластозах. *Медичні перспективи*. 2012. №1. С. 32–39.

9. Семочкин С. В. Помалидомид в лечении рецидивов рефрактерных форм множественной миеломы. *Клиническая онкогематология*. 2015. Т. 8, № 4. С. 379–389.

10. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих : Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія"» від 30.07.2010 р. № 647 із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України від 30.01.2013 р. № 72; Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709; Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 711; Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 710; Наказом МОЗ України від 26.06.2014 р. № 433.

11. Yao J. F., Li N., Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients. *Chin. Med. J.* 2017. N 130. P. 2076–2081.

12. Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A. et al. Clinical practice



guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011. 52 (4). P. 56.

13. Depuydt P. O., Benoit D. D., Vandewoude K. H. et al. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2004; 126: 1299–1306.

14. Gay F., Hayman S. R., Lacy M. Q. et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010. Vol. 115, N 7. P. 1343–1350.

15. Infections of Immunosuppressed and Immunocompromised Patient. *Evidence-Based Critical Care*. University of Michigan, Ann Arbor, United States, 2017. P. 461–490.

16. Jay A. Fishman Pulmonary infections in immunocompromised patients. *UpToDate*. 2017. URL : <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>

17. Julie B. Z. Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Medscape*. 2017. URL : <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview>.

18. Zangari M., Tricot G., Polavarlam L. et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *JCO*. 2010. Vol. 28, N 1. P. 132–135.

## REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Voloshin S.V., Shmidt A.V. et al. Effektivnost' bortezomiba pri lechenii bol'nykh retsidiviruyushchey i refrakternoy mnozhestvennoy mielomoy (analiz rossiyskikh dannykh issledovaniya (EVOBS). *Gematologiya i transfuziologiya* 2012; 57; 3: 22-25.

2. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.P. et al. Khronicheskiy mielolejkoz: mnogoletniy opyt targetnoy terapii. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2016; 9; 1: 54-60.

3. Zhiguleva L.Yu., Abdulkadyrov K.M. *Analiz pokazateley vyzhivaemosti bol'nykh gemoblastozami v Sankt-Peterburge na populyatsionnom urovne. Vestnik SanktPeterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2016. Vyp. 3: 111-121. DOI: 10.21638/11701.spbu11.2016.311.

4. Lang T.A., Sesik M. *Kak opisyvat' statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. per. s angl. pod red. V. P. Leonova*. Moscow, Prakticheskaya meditsina, 2016. 480 p.

5. Negospital'na ta nozokomial'na (gospital'na) pnevmoniya u doroslikh osib: etiologiya, patogenez, klasifikatsiya, diagnostika, antibakterial'na terapiya (metodichni rekomendatsiyi). Nakaz MOZ Ukrayini "Pro zatverdzhennya klinichnikh protokoliv nadannya medichnoyi dopomogi za spetsial'nistyu "Pul'monologiya" vid 19.03.2007 r. N 128. KYIV, Veles, 2007: 105-146.

6. Nikitina A.K., Saraeva N.O. Effektivnost' lecheniya i vyzhivaemost' bol'nykh khronicheskimi limfocitozom v zavisimosti ot pochechnoy funktsii. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik* 2014; 4: 122-127.

7. Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika. Uchebnoe posobie. 3-e izdanie; per. s angl. pod red. V.P. Leonova*. Moscow, "GEO-TAR-Media", 2015. 216 p.

8. Pertseva T.O., Borisova I.P. Osoblivosti perebigu pnevmoniy u khvorikh z porushennyam imunitetu pri gemoblastozakh. *Medichni perspektivi* 2012; 1: 32-39.

9. Semochkin P.V. Pomalidomid v lechenii retsidivov refrakternykh form mnozhestvennoy mielomy. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2015; 8; 4: 379-389.

10. Standarti diagnostiki ta likuvannya onkologichnikh khvorikh / Nakaz MOZ Ukrayini "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoyi dopomogi za spetsial'nistyu "Onkologiya" vid 30.07.2010 r. N 647 iz dopovnennyami zgidno z Nakazom MOZ Ukrayini vid 30.01.2013 r. N 72; Nakazom MOZ Ukrayini vid 02.11.2015 r. N 709; Nakazom MOZ Ukrayini vid 02.11.2015 r. N 711; Nakazom MOZ Ukrayini vid 02.11.2015 r. N 710; Nakazom MOZ Ukrayini vid 26.06.2014 r. N 433.

11. Yao J.F., Li N., Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients. *Chin. Med. J.* 2017; 130: 2076-81.

12. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (4): 56.

13. Depuydt P.O., Benoit D.D., Vandewoude K.H. et al. Outcome in

Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest* 2004; 126: 1299-306.

14. Gay F., Hayman P.R., Lacy M.Q. et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010; 115 (7): 1343-1350.

15. Infections of Immunosuppressed and Immunocompromised Patient. *Evidence-Based Critical Care*. University of Michigan, Ann Arbor, United States, 2017: 461-490.

16. Jay A. Fishman Pulmonary infections in immunocompromised patients. *UpToDate*. 2017. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>

17. Julie B.Z. Pneumonia in Immunocompromised Patients. *B. Zhao Julie. Medscape*. 2017. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview>.

18. Zangari M., Tricot G., Polavarlam L. et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *JCO*. 2010; 28 (1): 132-135.

Submitted 26.12.2017

Reviewer MD, prof. V. I. Velychko,  
date of review 19.01.2018



О. В. Федоренко

# СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ РІЗНИХ СХЕМАХ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.127-002.1-022.7-008.93-053.2-085

О. В. Федоренко

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МИОКАРДИТА У ДЕТЕЙ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучены динамика интенсивности процессов перекисного окисления липидов и изменение состояния антиоксидантной защиты при различных схемах лечения острого инфекционного миокардита у детей.

Установлено, что оксидативный статус при остром инфекционном миокардите характеризуется активацией перекисного окисления липидов при достаточном уровне антиоксидантной защиты, а при тяжелом течении — углублением оксидативного стресса и угнетением активности антиоксидантной защиты. Анализ эффективности проведенной комплексной терапии острого инфекционного миокардита у детей показал статистически достоверное преимущество предложенного комплекса лечения с включением в стандартную терапию препаратов антигипоксического и антиоксидантного действия.

**Ключевые слова:** дети, острый инфекционный миокардит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

UDC 616.127-002.1-022.7-008.93-053.2-085

O. V. Fedorenko

## THE STATE OF LIPID PEROXIDATION IN DIFFERENT REGIMEN OF TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS MYOCARDITIS IN CHILDREN

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Among the factors of nonspecific protection affecting the onset and course of acute infectious myocarditis (AIM), the state of the system of lipid peroxidation is important, which, on the one hand, is an important part of the mechanisms of adaptation of the organism, and, on the other hand, is in a position lead to significant violations of the function of other protective systems. Excessive levels of intermediate and end-products of lipids peroxidation become toxic to the cells of most organs and are one of the mechanisms for the development of a false cycle of pathological processes in the development of myocarditis.

The aim of the study was to study the dynamics of the intensity of lipid peroxidation and changes in the state of antioxidant protection in different regimens of treatment of AIM in children.

The indexes of lipid peroxidation were studied in this work, which was judged by the concentration in the serum of the intermediate product of lipids peroxidation — diene conjugates and terminal — malonic dialdehyde in children with AIM. The state of antioxidant protection was evaluated by studying the activity of enzyme factors — superoxide dismutase and catalase in serum of sick children.

The study cohort included 89 children with AIM. Depending on the treatment regimen, the children were divided into four groups: the control group included 21 patients who received standard therapy. 1st group consisted of 23 children, who along with the standard treatment were prescribed antihypoxic drug; in the 2nd group 22 patients received standard treatment in combination with an antioxidant drug; in the 3rd group 23 children received standard therapy in combination with antihypoxic and antioxidant drugs.

It has been established that the oxidative status in acute infectious myocarditis is characterized by activation of lipid peroxidation at a sufficient level of antioxidant protection, and in severe course — by deepening of oxidative stress and inhibition of antioxidant protection activity. The analysis of the effectiveness of the complex therapy of acute infectious myocarditis in children showed a statistically significant advantage of the proposed treatment package with the inclusion in standard therapy of antihypoxic and antioxidant drugs.

**Key words:** children, acute infectious myocarditis, lipid peroxidation, antioxidant protection.



Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) — один із найважливіших окисних процесів в організмі [5]. Нині ПОЛ вважається однією з основних причин ушкодження та загибелі клітини внаслідок дії активних форм кисню. Будь-який достатньо потужний вплив на організм може ініціювати процеси ПОЛ. Таким чином, процеси ПОЛ розглядають як один із важливих механізмів клітинної патології, що лежить в основі багатьох негативних ефектів. В основі розвитку міокардиту у дітей лежать складні патогенетичні механізми, зумовлені змінами імунних і метаболічних процесів [1; 2; 4; 9]. Серед чинників неспецифічного захисту, що впливають на виникнення і перебіг гострого інфекційного міокардиту (ГІМ), важливе місце посідає стан системи ПОЛ, яка, з одного боку, є важливою складовою частиною механізмів адаптації організму, а з другого — сама в змозі призводити до істотних порушень функції інших захисних систем [7; 8]. Надмірний рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ стає токсичним для клітин більшості органів і є одним з механізмів розвитку «хибного кола» патологічних процесів при розвитку міокардитів [3; 5; 6].

**Мета** дослідження — вивчення динаміки інтенсивності процесів ПОЛ та зміни стану антиоксидантного захисту (АОЗ) при різних схемах лікування ГІМ у дітей.

### Матеріали та методи дослідження

У ході роботи були вивчені показники інтенсивності ПОЛ, про що судили за концентрацією в сироватці крові проміжного продукту пероксидації ліпідів — дієнових кон'югатів (ДК) і кінцевого — малонового діальдегіду (МДА) у дітей з ГІМ.

Стан АОЗ оцінювали шляхом вивчення активності ферментних факторів — супероксиддисмутази (СОД) та каталази в сироватці крові хворих дітей.

У досліджувану когорту були включені 89 дітей віком від 3 до 16 років з інфекційним міокардитом у гострому періоді захворювання. Діагноз захворювання встановлювали з урахуванням скарг, анамнестичних даних, результатів об'єктивного огляду і лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів згідно з «Протоколом діагностики та лікування міокардиту у дітей», затвердженим наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р.

Залежно від схеми лікування діти були розділені на чотири групи: контрольна група включала 21 хворого, які отримували стандартну терапію згідно з «Протоколом діагностики та лікування міокардиту у дітей», перша група складалася з 23 осіб, яким поряд зі стандартним лікуванням призначали препарат антигіпоксичної дії (цитохром С); у другій групі 22 пацієнти отримували стандартне лікування в комплексі з антиоксидантним препаратом (морфолінієва соль тіазотної кислоти); у третій групі 23 дитини отримували стандартну терапію в комплексі з препаратами антигіпоксичної (цитохром С) й антиоксидантної дії (морфолінієва соль тіазотної кислоти).

### Аналіз та обговорення результатів дослідження

При надходженні до стаціонару у дітей віком від 3 до 16 років з діагнозом ГІМ були досліджені показники ПОЛ і системи АОЗ. Отримані показники були вихідними при подальшому порівнянні з групами пацієнтів, які отримували різні терапевтичні комплекси. У всіх

обстежених дітей при надходженні до стаціонару показники системи ПОЛ–АОЗ відрізнялися від показників здорових дітей. Аналіз АОЗ показав підвищення активності СОД за середніми показниками і зниження активності каталази. При аналізі показників активності АОЗ залежно від тяжкості ГІМ встановлено, що рівень СОД при тяжкому перебігу був зниженим у всіх хворих, підвищеним — при середньотяжкому. Активність каталази була пригніченою у більшості й при середній тяжкості ГІМ, тобто її можна вважати більш чутливим і вразливим ферментом при ГІМ.

При проведенні порівняльного аналізу показників ПОЛ (МДА і ДК) у сироватці крові дітей з інфекційним міокардитом на 5–6-й день з моменту початку лікування, які отримували стандартну терапію, було виявлено, що концентрація первинних продуктів ПОЛ змінилася порівняно з тими ж показниками до початку лікування (табл. 1).

Як видно з наведених у табл. 1 даних, основні показники системи ПОЛ при проведенні курсу лікування за допомогою стандартної терапії знизилися, проте зміни МДА були статистично невірогідними ( $p > 0,05$ ).

При порівняльному аналізі показників АОЗ встановлено, що в процесі лікування за допомогою базисної терапії зафіксовано вірогідну зміну основних показників системи АОЗ: тенденцію до нормалізації активності СОД (суттєво зменшилися, але не до референтних значень) — з  $(13,47 \pm 0,16)$  ум. од./мл до  $(9,14 \pm 0,56)$  ум. од./мл ( $p < 0,05$ ), і підвищення активності каталази — з  $(33,80 \pm 0,96)$  мкат/л до  $(35,19 \pm 1,20)$  мкат/л ( $p > 0,05$ ). Вихідний показник активності СОД у хворих з





**Динаміка показників систем  
перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту  
в крові дітей з гострим інфекційним міокардитом,  
які отримували стандартну терапію, M±m**

Показник	До лікування, n=21	На 5–6-й день від по- чатку лікування, n=21	p
ДК, ммоль/л	46,52±0,78	28,85±1,39	< 0,05
МДА, мкмоль/л	55,00±1,86	53,14±2,85	> 0,05
СОД, ум. од./мл	13,47±0,16	9,14±0,56	< 0,05
Каталаза, мкат/л	33,80±0,96	35,19±1,20	> 0,05

тяжким перебігом ГІМ зменшився, проте не зазнав суттєвої динаміки. Збереження активності ПОЛ при недостатній активності АОЗ спричинює підтримку тканинної гіпоксії, що знайшло відображення на електрокардіограмі. Так, вольтаж зубця R залишався зниженим до (0,278±0,022) мВ (p<0,05), розташування зубця T у V5 грудному відведенні становило (-0,190±0,035) мВ, сегмент S–T у V5 грудному відведенні реєструвався до (-0,195±0,032) мВ.

Отже, спостерігається зниження концентрації продуктів ПОЛ і поліпшення показників системи АОЗ у дітей з ГІМ на тлі стандартної терапії, хоча ці показники не досягають величин здорових дітей. Отримані результати можна трактувати так: стандартна терапія протягом 5–6 днів недостатньо впливає на зниження інтенсивності процесів ПОЛ й активацію АОЗ.

Виходячи з вищевикладеного, у традиційну схему лікування дітей з ГІМ був включений препарат антигіпоксичної дії й оцінена динаміка показників ПОЛ–АОЗ у групі дітей з ГІМ, які отримували запропоновану терапію, порівняно з цими показниками до початку лікування (табл. 2).

Як видно з наведених у табл. 2 даних, відбулося статистично вірогідне зниження показників ДК: з (45,73±0,81) ммоль/л до (15,43±1,19) ммоль/л (p<0,05), а також МДА: з (55,47±1,69) мкмоль/л до (18,95±1,25) мкмоль/л (p<0,05). Аналогічними змінами характеризувалися й показники активності системи АОЗ–СОД і каталаза: на 5–6-й день з моменту початку запропонованої комплексної схеми лікування дітей, хворих на ГІМ, з додаванням препарату антигі-

поксичного впливу спостерігалася нормалізація активності СОД: з (13,73±0,15) ум. од./мл до (7,60±0,58) ум. од./мл (p<0,05) і підвищення каталази: з (33,34±0,81) мкат/л до (38,82±0,90) мкат/л (p<0,05).

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок про те, що в групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії в поєднанні з препаратом антигіпоксичної дії, відзначалося статистично вірогідне поліпшення показників ПОЛ і АОЗ, хоча ці по-

казники не досягли меж норми здорових дітей. Зазначене можна пояснити позитивним впливом цитохрому С на тканинні процеси дихального ланцюга.

Друга група дітей з ГІМ отримувала комплекс стандартної терапії та антиоксидантного препарату, який здатний активувати антиоксидантну систему і гальмувати процеси окиснення ліпідів. Результати порівняння динаміки показників систем ПОЛ–АОЗ знайшли своє відображення в табл. 3.

Таблиця 2

**Динаміка показників систем  
перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту  
у дітей з гострим ішемічним міокардитом,  
які отримували комплексну терапію з включенням  
препарату антигіпоксичної дії, M±m**

Показник	До лікування, n=23	На 5–6-й день від по- чатку лікування, n=23	p
ДК, ммоль/л	45,73±0,81	15,43±1,19	< 0,05
МДА, мкмоль/л	55,47±1,69	18,95±1,25	< 0,05
СОД, ум. од./мл	13,73±0,15	7,60±0,58	< 0,05
Каталаза, мкат/л	33,34±0,81	38,82±0,90	< 0,05

Таблиця 3

**Динаміка показників систем  
перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту  
у дітей з гострим ішемічним міокардитом,  
які отримували комплекс стандартної терапії  
з препаратом антиоксидантної дії, M±m**

Показник	До лікування, n=22	На 5–6-й день від по- чатку лікування, n=22	p
ДК, ммоль/л	46,36±0,76	15,36±1,24	< 0,05
МДА, мкмоль/л	56,13±1,22	18,63±1,27	< 0,001
СОД, ум. од./мл	13,54±0,27	7,50±0,58	< 0,05
Каталаза, мкат/л	35,27±0,92	38,90±0,91	< 0,05



Згідно з даними табл. 3, показник ДК у дітей, хворих на ГІМ, вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився до  $(15,36 \pm 1,24)$  ммоль/л; показник МДА також вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився до  $(18,63 \pm 1,27)$  мкмоль/л. Щодо показників системи АОЗ, то спостерігалися подібні зміни після курсу терапії. Так, показник активності СОД вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився до  $(7,50 \pm 0,58)$  ум. од./мл, також суттєво ( $p < 0,05$ ) підвищився рівень каталази до  $(38,90 \pm 0,91)$  мкат/л. Таким чином, показники ПОЛ–АОЗ у групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії з препаратом антиоксидантної дії, покращилися, але не досягли меж норми здорових дітей.

Спираючись на отримані результати, було оцінено комплексний вплив препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії на процеси ПОЛ і стан антиоксидантної системи у третій групі хворих на ГІМ дітей (рис. 1).

Як видно з рис. 1, показник ДК вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився з  $(45,86 \pm 0,84)$  ммоль/л до  $(14,39 \pm 0,84)$  ммоль/л; показник МДА також суттєво ( $p < 0,05$ ) знизився з  $(56,95 \pm 1,81)$  мкмоль/л до  $(17,08 \pm 1,24)$  мкмоль/л. Показник СОД вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився з  $(13,82 \pm 0,21)$  ум. од./мл до  $(7,04 \pm 0,48)$  ум. од./мл. Також вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищився рівень каталази: з  $(34,78 \pm 1,05)$  мкат/л до  $(39,43 \pm 0,86)$  мкат/л. Таким чином, усі показники ПОЛ і системи АОЗ у групі дітей з ГІМ, які отримували запропонований комплекс лікування (стандартна терапія в поєднанні з препаратами антигіпоксичної та антиоксидантної дії), досягали меж норми здорових дітей.

Проводячи порівняльний аналіз показників інтенсивності ПОЛ та активності АОЗ у всіх

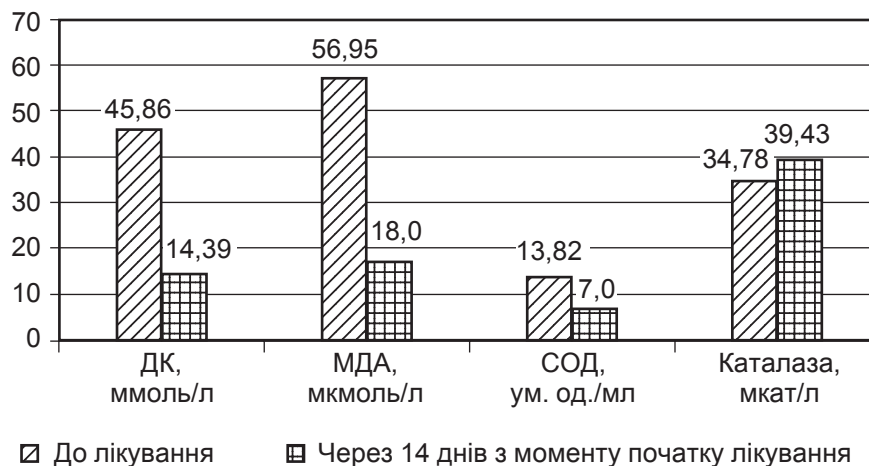


Рис. 1. Динаміка показників систем перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту у дітей з гострим ішемічним міокардитом, які отримували комплекс стандартної терапії з препаратами антигіпоксичної та антиоксидантної дії

групах дітей до початку лікування і на 5–6-й день від моменту початку терапії залежно від запропонованих схем лікування, можна стверджувати про вірогідне покращання даних показників у всіх групах дітей з ГІМ, причому у третій групі дітей ці показники добігали межі фізіологічної норми (табл. 4).

З метою оцінки значущості відмінності між середніми величинами в порівнюваних групах застосовувався дисперсійний аналіз.

При дисперсійному аналізі показників ДК, МДА, СОД і каталази спостерігалася їх значуща відмінність у контрольній групі від інших досліджуваних груп дітей. При порівнянні да-

них показників у дітей першої, другої та третьої груп між собою була виявлена вірогідна відмінність досліджуваних показників у пацієнтів третьої групи порівняно з першою та другою групами, тимчасом як вірогідних відмінностей даних показників першої та другої груп дітей з ГІМ виявлено не було, що відображено на рис. 2.

## Висновки

1. Оксидативний статус при ГІМ характеризується активацією ПОЛ при достатньому рівні АОЗ, а при тяжкому перебігу — поглибленням оксидативного стресу і пригніченням активності АОЗ.

2. Аналіз ефективності проведеної комплексної терапії

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту у дітей з гострим ішемічним міокардитом при різних схемах лікування,  $M \pm m$

Показник	Група			
	Контрольна, n=21	Перша, n=23	Друга, n=22	Третя, n=23
ДК, ммоль/л	28,85±1,39	15,43±1,19*	15,36±1,24*	14,39±0,84*
МДА, ммоль/л	53,14±2,85	18,95±1,25*	18,63±1,27*	17,08±1,24*
СОД, ум. од./мл	9,14±0,56	7,60±0,58*	7,50±0,58*	7,04±0,48*
Каталаза, мкат/л	35,19±1,20	38,82±0,90*	38,90±0,91*	39,43±0,86*

Примітка. \* — відмінності з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .

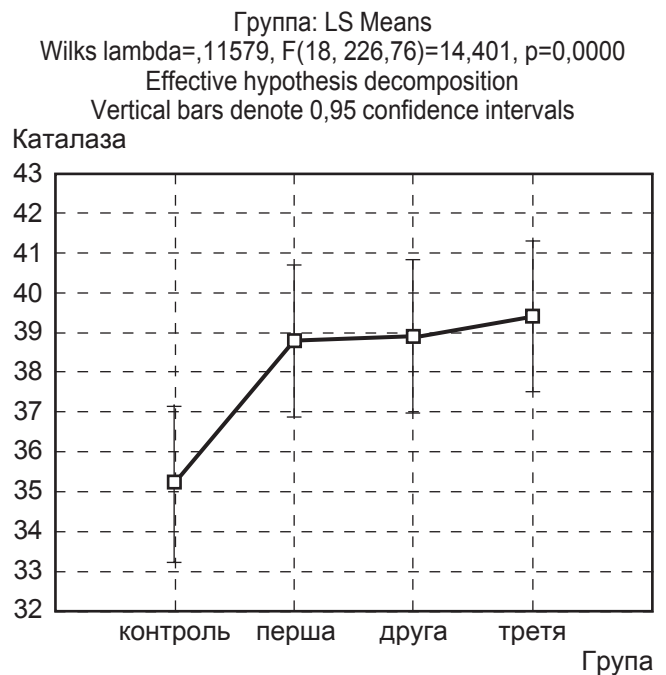
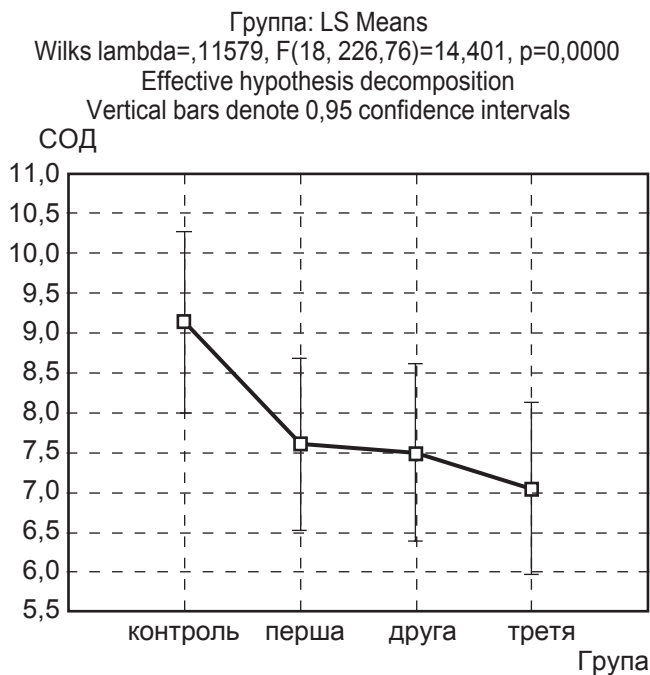
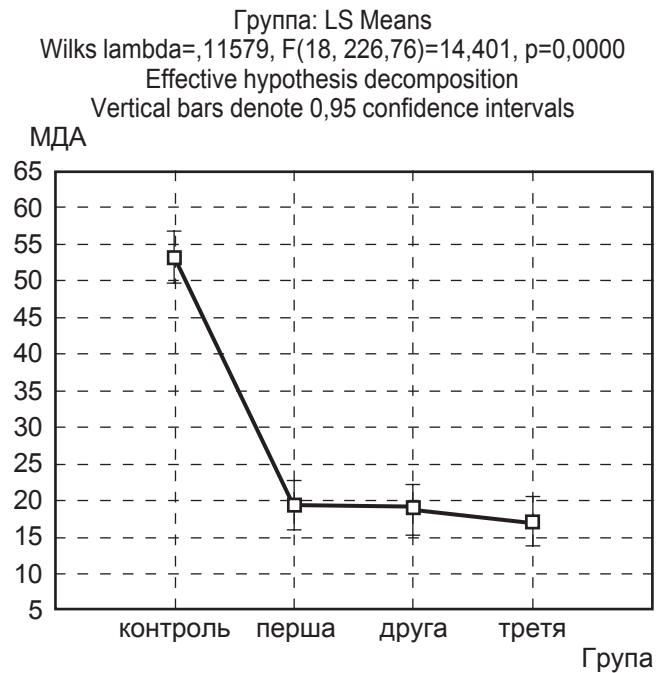
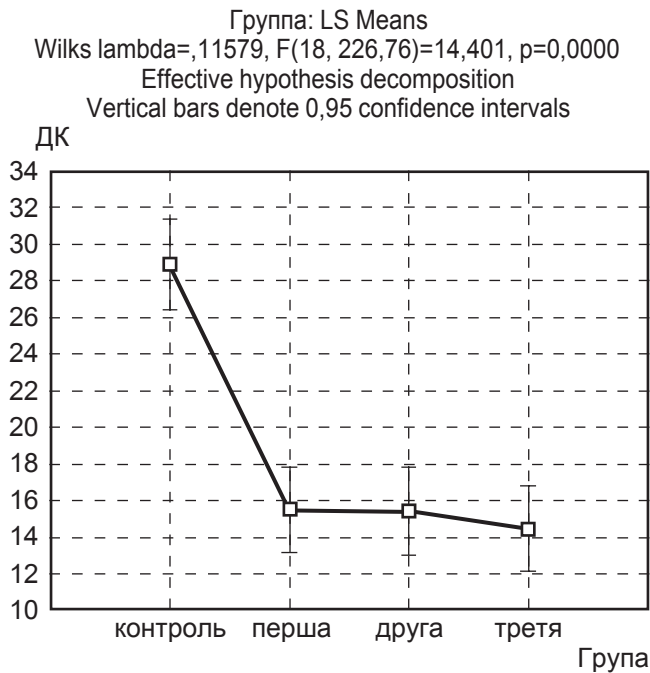


Рис. 2. Результати дисперсійного аналізу рівня показників перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту в різних групах досліджуваних хворих

ГІМ у дітей показав статистично вірогідну перевагу запропонованого комплексу лікування з включенням у стандартну терапію препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

**Ключові слова:** діти, гострий інфекційний міокардит, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ахмедова М. Д. Миокардиты. Клиника, диагностика, лечение. Мачкала, 2011. 104 с.
2. Барт Б. Я., Беневская В. Ф., Бродский М. С. Неревматические миокардиты в практике терапевта и кардиолога поликлиники. *Терапевтический архив*. 2011. № 1 (83). С. 12–17.
3. Нагорная Н. В., Четверик Н. А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Здоровье ребенка*. 2010. № 2 (23). С. 140–145.

4. Мухаметшина Г. А., Амиров Н. Б., Фролова Э. Б. и др. Острый миокардит в практике врача (описание клинического случая). *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 1, № 6. С. 57–62.

5. Починок Т. В., Веселова Т. В., Горобец Н. И. Перекисное окисление белков и липидов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 36–40.

6. Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С. Лечение миокардитов. *Здравоохранение*. 2011. № 11. С. 64–70.



7. Shao L., Ma A., Figtree G., Zhang P. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 68, N 2. P. 150–154.

8. Caforio A. L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2013. N 34. P. 2636–2648.

9. Ginsberg F., Parrillo J. E. Fulminant myocarditis. *Critical Care Clinics.* 2013. N 29. P. 465–483.

#### REFERENCES

1. Akhmedova M.D. Myocarditis. Clinic, diagnosis, treatment. Mahachkala, 2011. 104 p. (in Russian).

2. Bart B.Ya., Benevskaya V.F., Brodsky M.S. Non-rheumatic myocar-

ditis in the practice of the therapist and cardiologist of the polyclinic. *Terapevticheskiy arhiv* 2011; 1 (83): 12-17. (in Russian).

3. Nagornaya N.V., Chetverik N.A. Oxidative stress: effects on the human body, evaluation methods. *Zdorove rebenka* 2010; 2 (23): 140-145. (in Russian)

4. Muhametshina G.A., Amirov N.B., Frolova E.B. et al. Acute myocarditis in a physician's practice (description of a clinical case). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2013; 1 (6): 57-62. (in Russian).

5. Pochinok T.V., Veselova T.V., Gorobets N.I. Peroxide oxidation of proteins and lipids in undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Sovremennaya pediatriya* 2016; 2: 36-40. (in Russian).

6. Soroka N.F., Zybalova T.S. Treatment of myocarditis. *Zdravoohranenie* 2011; 11: 64-70. (in Russian).

7. Shao L., Ma A., Figtree G., Zhang P. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 2016; 68 (2): 150-154.

8. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2013; 34: 2636-2648.

9. Ginsberg F., Parrillo J.E. Fulminant myocarditis. *Critical Care Clinics.* 2013; 29: 465-483.

Надійшла до редакції 18.12.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. Л. Аряєв,  
дата рецензії 22.01.2018

УДК 618.14-006.363.04-071.1-047.44

М. Б. Запорожченко, Д. Ю. Парубіна, А. В. Сидоренко

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.363.04-071.1-047.44

М. Б. Запорожченко, Д. Ю. Парубіна, А. В. Сидоренко

### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЦИНСЬКОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Изучены 879 амбулаторных карт, историй болезни, данные акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Удельный вес миомы в среднем составил 15,7 % от общего количества гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Нарушения менструального цикла выявлены в 29,6 % случаев. Частота воспалительных процессов женских половых органов составила 32,0 %, а частота хирургических вмешательств на половых органах — 32,4 %, частота соматической патологии инфекционного генеза — 32,4 %.

Анализ данных проведенных исследований подтверждает взаимосвязь между клиническим течением миомы матки, воспалительными процессами женских половых органов, экстрагенитальной патологией.

**Ключевые слова:** ретроспективный анализ, миома матки, репродуктивный возраст.

UDC 618.14-006.363.04-071.1-047.44

М. В. Zaporozhchenko, D. Yu. Parubina, A. V. Sidorenko

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL DOCUMENTATION OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AT THE REPRODUCTIVE AGE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Myoma of the uterus is a multifactorial disease. The study of retrospective history of patients with uterine myoma helps identify possible risk factors, their relationship to the clinical course of the disease, and contributes to the development of individualized preventive measures.



**The aim of the study** was to study the data of retrospective analysis of medical documentation of women of reproductive age, patients with uterine myoma.

**Materials and methods of research.** 879 outpatient cards, data of obstetric-gynecological history and extragenital pathology in women of reproductive age with uterine myoma were studied.

**Results and its discussion.** The average rate of myoma was 15.7% of the total number of women of reproductive age. Violations of the menstrual cycle accounted for 29.6%. 56.0% of women started their sex life at the age of 18–20 years. Irregular sex had 57.4% of women. Intrauterine contraceptives were used by 20.4% of women.

Vaginitis was in 84.3%, acute, chronic inflammatory disease of the uterus — in 14.8%, cervicitis — in 30.1%, endocervicitis — in 9.3%, exocervicitis with the presence of erosion or ectropion — in 27.8% of patients, infectious processes of the cervix uteri — in 67.1% of observations. The incidence of inflammatory processes of female genital organs was in 32.0% of cases. Scraping of the walls of the uterine cavity for spontaneous abortion was in 15.7%, artificial abortion in 81.8%, fractional scraping of the walls of the uterine cavity — in 47.2% of observations. Conservative myomectomy was performed in 14.8%, cesarean section in 28.2%, manual examination of the walls of the uterine cavity — in 9.3% of cases. The incidence of surgical interventions on the genitals was 32.4% of cases. The incidence of somatic pathology of infectious genesis was 32.4% of cases.

**Conclusions.** Analysis of these studies confirms the relationship between the clinical course of uterine myoma, inflammatory processes of female genital organs, extragenital pathology.

**Key words:** retrospective analysis, uterine myoma, reproductive age.

## Вступ

Міома матки (ММ) — це доброякісне утворення органа, яке за етіологічними чинниками є поліфакторним захворюванням [2; 4]. Серед численних факторів ризику виникнення цієї патології значне місце посідають дані акушерсько-гінекологічного анамнезу [1; 5]. На особливу увагу заслуговують акушерські травми, наслідки хірургічних методів лікування матки, інфекційні процеси статевих органів [3]. Поглиблене вивчення даних ретроспективного анамнезу хворих на ММ у репродуктивному віці сприяє виявленню можливих факторів ризику, тригерних чинників виникнення доброякісної пухлини та їх взаємозв'язку з клінічним перебігом хвороби [6].

Вивчення цих та інших питань допомагає розробці індивідуалізованих профілактичних заходів, що і визначило мету дослідження.

**Мета** дослідження — вивчити дані ретроспективного аналізу медичної документації жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз медичної докумен-

тації (879 амбулаторних карт та історій хвороб, протоколів гістоморфологічних досліджень біопсійного матеріалу шийки матки (ШМ), матки, міоматозних вузлів) жінок — мешканок Одеси, хворих на ММ, за 2015–2017 рр. за матеріалами Одеського обласного клінічного медичного центру.

Проаналізовано проспективні дані екстрагенітального й акушерсько-гінекологічного анамнезу 216 (100 %) жінок репродуктивного віку (від 25 до 40 років), хворих на ММ, залежно від клінічного (безсимптомна, симптомна) перебігу захворювання. Із них до групи ІІА увійшли 108 жінок з клінічно безсимптомним перебігом ММ. Група ІІБ об'єднала 108 жінок, що хворіли на ММ, з клінічно симптомним перебігом.

Вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу включало початок менархе, особливості становлення та перебігу менструального циклу, гінекологічну патологію, тривалість захворювання на ММ, кількість і реалізацію вагітностей, особливості перебігу гестаційних періодів, акушерські ускладнення тощо у жінок репродуктивного віку, хворих на ММ, за групами обстеження.

## Результати дослідження та їх обговорення

За даними ретроспективного аналізу, питома вага ММ серед обстежуваних зростала за роками від 13,5 до 17,1 % і в середньому становила 15,7 % від загальної кількості жінок репродуктивного віку, або 157,2 на 1000 таких жінок. Представлені результати узгоджуються з даними літератури [2; 5; 6]. Частота виявлення ММ за віком жінок така: до 20 років — у 10,0 %, від 20 до 29 років — у 28,7 %, від 30 до 40 років — у 61,3 % спостережень.

У 625 (71,1 %) жінок діагноз ММ було встановлено під час профілактичного огляду пацієнтки. Тривалість захворювання на ММ у жінок репродуктивного віку така: менше року — 15,0 %, від одного року до 5 — 65,0 %, понад 5 років — 20,0 %.

Серед соматичної патології захворювання серцево-судинної системи діагностовано у 208 (23,7 %), шлунково-кишкового тракту — у 523 (59,5 %), сечовивідної системи інфекційної етіології — у 325 (37,0 %), патології щитоподібної залози — у 240 (27,3 %), гепатобіліарної системи — у 199 (22,6 %), порушення ліпідного обміну (еліментарне ожиріння) — у 310 (35,3 %) обстежуваних.



**Супровідні гінекологічні захворювання у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки (ретроспективне дослідження), n=879, абс. (%)**

Вид патології (рубрика за МКХ-10)	Частота патології	Розподіл за роками		
		2015	2016	2017
Бактеріальний вагіноз (N89.8)	423 (48,1)	121 (28,6)	147 (34,8)	155 (36,6)
Кольпіт (N76.0)	634 (72,1)	113 (17,8)	213 (33,6)	308 (48,6)
Поліп цервікального каналу (N74.1)	211 (24,0)	63 (29,9)	71 (33,6)	77 (36,5)
Хронічний сальпіngoофорит (N70.0)	256 (29,1)	76 (29,7)	85 (33,2)	95 (37,1)
Екзоцервіцит з ерозією ШМ (N72)	317 (36,1)	98 (30,9)	101 (31,9)	118 (37,2)
Порушення менструального циклу (N91)	379 (43,1)	97 (25,6)	126 (33,2)	156 (41,2)
Безплідність первинна, вторинна (N97)	201 (22,9)	54 (26,9)	69 (34,3)	78 (38,8)

Вагітності в анамнезі мали 674 (76,7 %) жінки. Із них одна вагітність була у 70 (10,4 %) осіб, дві — у 130 (19,3 %), три — у 193 (28,6 %), чотири і більше — у 281 (41,7 %). Переважна більшість жінок (60,2 %) мали одні пологи. Безплідність була у 94 (10,7 %), викидні — у 148 (22,0 %) пацієнток.

Аналіз захворювань жіночої статеві сфери за роками (2015–2017) показав високу частоту хвороб інфекційної етіології (табл. 1).

Бактеріальний вагіноз діагностовано у 423 (48,1 %) жінок. Із них за роками відповідно: 121 (28,6 %), 147 (34,8 %), 155 (36,6 %). Кольпіт (неспецифічної, специфічної етіології) виявлено у 634 (72,1 %) осіб, за роками: 113 (17,8 %), 213 (33,6 %), 308 (48,6 %). Ерозію шийки матки визначено у 317 (36,1 %) випадках, за роками: 98 (30,9 %), 101 (31,9 %), 118 (37,2 %). Запальні процеси придатків матки були у 256 (29,1 %) пацієнток, за роками: 76 (29,7 %), 85 (33,2 %), 95 (37,1 %). Поліпи цервікального каналу діагностовано у 211 (24,0 %) жінок, за роками: 63 (29,9 %), 71 (33,6 %), 77 (36,5 %). Порушення менструальної функції виявлено у 379 (43,1 %) випадках, за роками: 97 (25,6 %), 126 (33,2 %), 156 (41,2 %).

За даними ретроспективно-го аналізу, відмічено ранній початок статевого життя у 492 (56,0 %) обстежуваних.

Проспективно вивчено соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез у хворих на ММ у репродуктивному віці залежно від клінічного (безсимптомна, симптомна міома) перебігу захворювання та проведено порівняльний аналіз між групами.

З клінічної точки зору, становив інтерес вік початку менархе у жінок, хворих на ММ. Показники періоду становлення місячних мали достовірну різницю між групами обстежуваних. Ранній початок місячних переважав у жінок, хворих на ММ симптомного типу, порівняно з показником у пацієнток з безсимптомним перебігом. Понад 40 % (40,7 %) жінок групи ІІБ відмічали початок місячних у 10–11 років ( $p < 0,001$ ), а 0,9 % — до 10 років. У віці понад 16 років цей показник становив 8,3 % проти 3,7 % у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). У 40,7 % хворих групи ІІА місячні почалися у віці 15–16 років, тимчасом як цей показник у групі ІІБ дорівнював 15,7 % спостережень ( $p < 0,001$ ).

У середньому частота порушення менструального циклу у жінок репродуктивного віку, хворих на ММ, сягала 64

(29,6 %) випадків: у групі ІІА — 19 (17,6 %), у групі ІІБ — 45 (41,7 %). При безсимптомному перебігу ММ більш характерними були такі клінічні ознаки: помірний біль під час місячних у 107 (99,1 %) жінок проти 70 (64,8 %) групи ІІБ ( $p < 0,001$ ), водночас виразні супровідні болі відмічали у групі ІІБ 38 (35,2 %) хворих і 1 (0,9 %) пацієнтка у групі ІІА ( $p < 0,001$ ). Помірна крововтрата зафіксована у 60 (55,6 %) хворих групи ІІА і у 26 (24,1 %) — групи ІІБ ( $p < 0,001$ ). Крововтрата надмірна була характерною у 81 (75,0 %) жінки групи ІІБ і 7 (6,5 %) — групи ІІА ( $p < 0,001$ ). Менструальний цикл коротше 21 дня в групі ІІА становив 9 (8,3 %), у групі ІІБ — 52 (48,1 %) випадки ( $p < 0,001$ ). Характерною особливістю є тривалість місячних понад 7 днів — у 76 (70,4 %) жінок у групі ІІА і 88 (81,5 %) — у групі ІІБ.

Більшість жінок — 121 (56,0 %) основної групи починали статеве життя у віці 18–20 років. У віці 25–26 років статеве життя почали 55 (50,9 %) жінок групи ІІА. Початок статевого життя у віці 14–16 років відмітили 22 (20,4 %) пацієнтки у групі ІІА і 54 (50,0 %) — у групі ІІБ.

Не виявлено достовірної різниці показників регулярності статевого життя між групами.



Про нерегулярні статеві контакти повідомили 57 (52,8 %) жінок групи ІІА та 67 (62,0 %) — групи ІІБ. Переважна більшість жінок мали по 3 і більше статевих партнерів: у групі ІІА — 73 (67,6 %); у групі ІІБ — 66 (61,1 %). Вивчення цього показника має практичне значення. Часта зміна статевих партнерів становить ризик інфікування, особливо від партнерів «груп ризику». У цьому контексті вивчали показники дотримання обстежуваними жінками контрацептивних заходів.

Значна частина жінок — 93 (43,1 %) застосовували перерваний статевий акт. Привертає увагу частота використання внутрішньоматкових контрацептивів: група ІІА — 21 (19,4 %), група ІІБ — 23 (21,3 %). Гормональні препарати застосовували у групі ІІА 21 (19,4 %) жінка, у групі ІІБ — 26 (24,1 %).

Пильну увагу приділяли вивченню особливостей застосування контрацепції в цілому та безпосередньо її методів. Адже загальновідомо про зміни мікроекології піхви на фоні застосування різних контрацептивів [3; 4]. Порушення нормального мікробіоценозу статевих органів може бути наслідком вагінальних спринцювань лужними розчинами, використання діафрагм, внутрішньоматкових спіралей, гормональних контрацептивів [2; 6].

Аналіз гінекологічної патології у жінок обстежуваних груп (табл. 2) показав високу частоту зустрічальності запальних захворювань (N70.1–N70.9). Виявлені сальпінгіт, оофорит, вагініт: група ІІА — 97 (89,8 %), група ІІБ — 108 (100 %); метрорагії (N92–N92.9): група ІІА — 5 (4,6 %), група ІІБ — 88 (81,5 %);  $p < 0,001$ ; залозиста гіперплазія ендометрія (N85.0): група ІІА — 4 (3,7 %), група ІІБ — 91

(84,3 %);  $p < 0,001$ ; доброякісні пухлини придатків матки (N83–N83.2): група ІІА — 9 (8,3 %), група ІІБ — 31 (28,7 %); патологія шийки матки (N87–N87.9): група ІІА — 16 (14,8 %), група ІІБ — 19 (17,6 %); патологія молочних залоз, а саме фіброзно-кістозна мастопатія (N60–N64): група ІІА — 11 (10,2 %), група ІІБ — 27 (25,0 %). Безплідність була характерною для жінок групи ІІА — 18 (16,7 %) випадків проти 5 (4,6 %) у групі ІІБ ( $p < 0,001$ ).

У середньому частота запальних процесів жіночих статевих органів у жінок репродуктивного віку, хворих на ММ, становила 32,0 %: у групі ІІА — 28,7 %, у групі ІІБ — 35,2 %. Вагініт (N76.1) був у 182 (84,3 %) пацієнок: у 86 (79,6 %) у групі ІІА та у 96 (88,9 %) у групі ІІБ. Гостре, хронічне запалення матки (N71) діагностовано у 32 (14,8 %) спостереженнях. Цервіцит виявлено у 65 (30,1 %), ендочервіцит — у 20 (9,3 %) випадках, екзоцервіцит з наявністю ерозії або ектропіону —

у 60 (27,8 %) хворих. Загалом частота інфекційних процесів шийки матки у жінок основної групи сягала 145 (67,1 %) спостережень.

Серед інших запалень піхви та вульви гострий вагініт, вульвовагініт за частотою переважав у жінок із симптомним перебігом ММ — 44 (40,7 %) випадки. Підгострий та хронічний вагініт частіше діагностовано у жінок групи ІІБ — у 17 (15,7 %) проти 11 (10,2 %) у групі ІІА.

Серед гінекологічної патології виділяли захворювання піхви і шийки матки за етіологічним чинником як супровідну патологію ММ. У переважній кількості пацієнтів (93,1 %) діагностовано поєднану патологію. Найвища частота інфекційних процесів зареєстрована у групі жінок із симптомним перебігом ММ.

Вивчено показник тривалості (у роках) захворювання на ММ за групами обстежуваних. Тривалість патології визначали з моменту діагностування пухлини, а не її виникнення.

Таблиця 2

**Супровідні гінекологічні захворювання у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки (проспективне дослідження)**

Вид патології (рубрика за МКХ-10)	Група ІІА, n=108	Група ІІБ, n=108	Усього, n=216
Запальні захворювання жіночих тазових органів (N70.1–N70.9): сальпінгіт, оофорит	11 (10,2)	12 (19,4)	32 (14,8)
Вагініт (N76.1)	86 (79,6)	96 (88,9)	182 (84,3)
Метрорагії (N92–N92.9)	5 (4,6)	88 (81,5)*	93 (43,1)
Дисплазія ШМ (N87–N87.9)	16 (14,8)	19 (17,6)	35 (16,2)
Залозиста гіперплазія ендометрія (N85.0)	4 (3,7)	91 (84,3)*	95 (44,0)
Ендометріоз (N80–N80.9)	1 (0,9)	8 (7,4)	9 (4,2)
Доброякісні пухлини придатків матки (N83–N83.2)	9 (8,3)	31 (28,7)*	40 (18,5)
Патологія молочних залоз (N60–N64): фіброзно-кістозна мастопатія	11 (10,2)	27 (25,0)*	38 (17,6)
Безплідність (N97)	18 (16,7)	5 (4,6)*	23 (10,6)

Примітка. \* —  $p < 0,001$  щодо групи ІІА.



Від моменту появи пухлини до її виявлення клінічно та за допомогою УЗД минає певний час, який залишається невідомим. Міому матки можна діагностувати на підставі клінічних ознак. Переважно це ММ симптомного типу, а ММ безсимптомного клінічного перебігу здебільшого діагностують при зверненні пацієнтки до лікаря з приводу профогляду, супровідної патології. Найбільша частота виявлення захворювання у жінок із безсимптомним перебігом припадає на термін 5 років — 63 (58,3 %).

Уперше про наявність пухлини в термін до 1 року знали 18 (16,7 %) жінок групи ІІА і 67 (62,0 %) хворих групи ІІБ ( $p < 0,001$ ), що можна пояснити наявністю клінічних ознак хвороби. У жінок із симптомним перебігом ММ частота виявлення захворювання за роками знижується, що можна пояснити радикальними методами лікування. Так, у термін захворювання 6–10 років показник становить 0,9 %, що є винятком з клінічної точки зору. У 6,5 % випадків у групі жінок із безсимптомним перебігом ММ навіть через 15 років клінічно діагностується пухлина.

За наявності ММ характерною є висока питома вага жінок, які не народжували (41,7 %). Одну дитину мали 30,6 % жінок у групі ІІА і 56,7 % — у групі ІІБ, двох дітей — 13,9 та 11,1 % відповідно. Багатодітних пацієнток, які мали троє і більше дітей, у групі ІІБ було 7 (6,5 %). Указані показники узгоджуються з даними літератури [1–3].

Також проведено аналіз кількості та причин штучного переривання вагітності за бажанням жінки у допустимі терміни (до 12 тиж. гестації). Частота штучних абортів переважала у жінок, що страждали на ММ

симптомного клінічного типу: 88,9 % у групі ІІБ і 70,3 % у групі ІІА.

У хворих на ММ в анамнезі відмічена висока частота хірургічних методів лікування. Вишкрібання стінок порожнини матки при спонтанному аборті виконано у 15,7 %, при штучному аборті — у 81,8 % випадків. Фракційне вишкрібання стінок порожнини матки проведено у 47,2 % випадків, консервативна міомектомія — у 14,8 %, кесарів розтин — у 28,2 %, ручне обстеження стінок порожнини матки в пологах — у 9,3 % жінок. У середньому частота хірургічних втручань на статевих органах у обстежуваних жінок становила 32,4 %: у групі ІІА — 24,1 %, у групі ІІБ — 40,7 %.

Вивчення частоти соматичних захворювань інфекційного генезу у жінок репродуктивного віку, хворих на ММ, показало, що хвороби шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний коліт, хронічний запор, гастродуоденіт) діагностовано у 102 (47,2 %) випадках, хвороби гепатопанкреатобіліарної системи (хронічний панкреатит, жовчнокам'яна хвороба, холецистит, дискінезія жовчних шляхів) — у 60 (27,8 %), патологію сечовивідної системи (сечокам'яна хвороба, цистит, хронічний пієлонефрит) — у 49 (22,7 %).

У середньому частота соматичної патології інфекційного генезу в обстежуваних жінок дорівнювала 32,4 %: у групі ІІА — 30,5 %, у групі ІІБ — 34,3 %.

Отже, за даними проспективного обстеження, у хворих на ММ репродуктивного віку виявлено особливості безсимптомного і симптомного клінічного перебігу захворювання.

## Висновки

Ретельне вивчення особливостей соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки, може сприяти виявленню факторів ризику, тригерних механізмів справжнього, хибного росту вузлів пухлини, що сприятиме своєчасному запобіганню шляхом застосування профілактичних, терапевтичних заходів.

Аналіз даних проведених досліджень може підтверджувати взаємозв'язок між клінічним перебігом ММ, тривалістю захворювання, інфекціями піхви, шийки матки, матки, придатків матки, наявністю екстрагенітальної патології та сприяти завчасному запобіганню.

**Перспективами подальших розробок** є дослідження особливостей мікробіоценозу статевих органів у жінок, що хворіють на міому матки.

**Ключові слова:** ретроспективний аналіз, міома матки, репродуктивний вік.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. Т. 8, № 6. С. 45–51.
2. Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6/9. С. 19–27.
3. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А., Грек Л. П., Ушакова Т. Б. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Здоровье женщины*. 2017. № 6 (122). С. 57–64.
4. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Задорожна Т. Д. Анатомо-функциональные особенности разных клинико-патогенетических вариантов лейомиоми матки. *Здоровья жінки*. 2009. № 5 (41). С. 120–127.





5. Fernandez H. Update of myoma management — introduction. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2011. Vol. 40. N 8. P. 856.

6. William H. P. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and sterility*. 2007. Vol. 87. P. 725–736.

#### REFERENCES

1. Buyanova S.N., Mgeliasvili M.V., Petrakova S.A., Buyanova S.N. Contemporary ideas about the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine myomas. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 6 (8): 45-51.

2. Ishchenko A.I., Botvin M.A., Lanchinskiy V.I. Myoma of the uterus: etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment. *Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 6/9: 19-27.

3. Dubossarskaya Z.M., Dubossarskaya Y.A., Grek L.P., Ushakova T.B. Modern view on the problem of pelvic inflammatory disease in women. *Zdorovye zhenshchiny* 2017; 6 (122): 57-64.

4. Tatarchuk T.F., Kosey N.V., Zadorozhna T.D. Anatomically-functional specific diseases of the clinical and pathogenetic variants of the leiomyoma

of the uterus. *Zdorovya zhnnki* 2009; 5 (41): 120-127.

5. Fernandez H. Update of myoma management — introduction. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2011; 8 (40): 856.

6. William H.P. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and sterility* 2007; 87: 725-736.

*Надійшла до редакції 26.01.2018*

*Рецензент д-р мед. наук,*

*проф. І. З. Гладчук,*

*дата рецензії 06.02.2018*

УДК 616.248-06:616.24-008.7-073]-053.2

О. М. Комлевой

## АНАЛІЗ СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-06:616.24-008.7-073]-053.2

А. Н. Комлевой

### АНАЛИЗ СОСТАВА КОНДЕНСАТА ВЛАГИ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена изучению макромолекулярного состава конденсата влаги выдыхаемого воздуха у детей, больных бронхиальной астмой, с использованием метода лазерной корреляционной спектроскопии. Проведен анализ перераспределений выдыхаемых частиц в спектре конденсата и изучены патофизиологические процессы при заболевании бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** конденсат выдыхаемого воздуха, бронхиальная астма.

UDC 616.248-06:616.24-008.7-073]-053.2

О. М. Komlevoy

### ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF THE EXHALED AIR CONDENSATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Attention is currently drawn to the method of analysis of exhaust air condensate, which allows assessing the state of the respiratory system and the nature of the inflammatory process.

**The aim** of the study is to determine and analyze the composition of the moisture condensation of the exhaled air in children with bronchial asthma.

**Materials and methods.** With the purpose of determining the composition of the condensation of the moisture of the exhaled air in the respiratory tract, 41 children 8 to 10 years old with asthma admitted to a hospital with this diagnosis were examined. The investigations were carried out using the method of laser correlation spectrometry.

**Conclusion.** The presence in the spectrum of condensation of particles in the sizes of 2 nm, 26–290 nm, and a small number of particles in the range of 3–6 nm allows to establish in the surveyed group of children with bronchial asthma some changes in the functioning of the respiratory system.

The appearance of a condensation spectrum in the size from 26 nm to 290 nm shows an increase in the number of high-density lipoprotein and lipoprotein, as well as immune complexes. In patients with bronchial asthma in the bronchial secretion, there was a decrease in IgA and IgG, corresponding to particles in the range of sizes from 3 nm to 6 nm. Detection of a number of particles of large size is associated with the appearance of fragments of cell disintegration.

**Key words:** condensation of exhaled air, bronchial asthma.



## Вступ

У структурі захворюваності дітей одне з перших місць посідає бронхіальна астма. Розповсюдженість цього захворювання в Україні становить від 5 до 20 %, а в екологічно несприятливих регіонах сягає 30 % [1].

Традиційно для визначення характеру топічних змін використовують дослідження бронхоальвеолярної лаважної рідини, звичайного або індукованого мокротиння. Утім кожна з цих методик має певні складнощі та обмеження для педіатричної практики.

Під час бронхіальної астми розвиваються реакції під впливом екзоалергенів і ендоеалергенів. При цьому утворюються антитіла класів G і M, що свідчить про підвищену функцію В-системи лімфоцитів та інтенсивність антитілоутворення. Спостерігається ушкоджувальна дія утворених комплексів антиген-антіло, яка реалізується через активізацію комплекменту вивільненням ферментів лізосом, що призводять до руйнації клітин [2]. Відбуваються ушкодження базальної мембрани, розширення судин, підвищується проникність капілярів, порушується система фагоцитозу. Збільшується кількість моноцитів і нейтрофілів, відповідно зростає вміст їх гідролітичних ферментів. Разом з цим виникають спазм м'язів бронхів, виділення великої кількості в'язкого слизу, набряк слизової оболонки бронхів, утруднене дихання, задишка [3; 4].

З позицій неінвазивності та діагностичної інформативності, увагу привертає методика аналізу конденсату видихуваного повітря, яка дозволяє оцінювати стан і характер місцевого процесу, контролювати

ефективність терапії. При цьому використовується метод лазерної кореляційної спектроскопії, який є безпечним, неінвазивним і не впливає на склад одержуваного зразка [5–8].

**Мета** дослідження — визначення й аналіз складу конденсату вологи видихуваного повітря (КВВП) у дітей, хворих на бронхіальну астму.

## Матеріали та методи дослідження

Для визначення складу КВВП при захворюванні дихальних шляхів було досліджено 41 хвору на бронхіальну астму дитину віком від 8 до 10 років при надходженні до стаціонару з відповідним діагнозом. Результати порівнювали з КВВП 15 здорових дітей того ж віку.

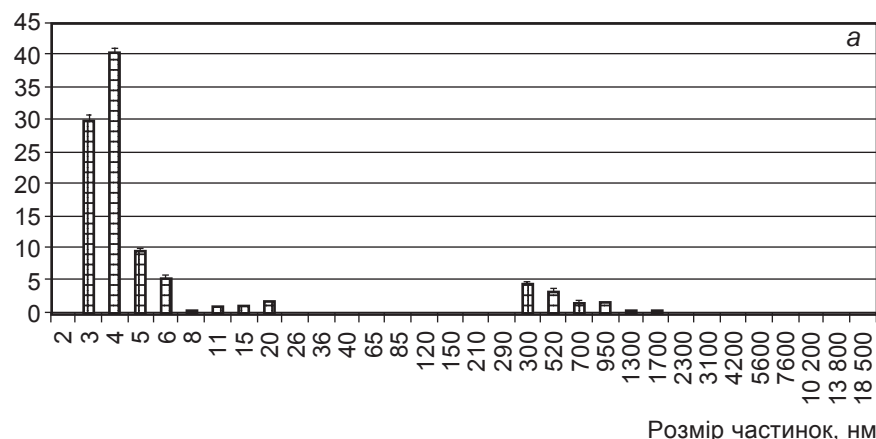
## Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльна характеристика ЛК-спектрів КВВП груп здорових дітей і хворих на бронхіальну астму до відповідного лікування наведена на рис. 1. При цьому проаналізовано внесок частинок у світлорозсіювання відповідно до їх розмірів за логарифмічною шкалою, що використовується для КВВП.

Результати дослідження ЛК-спектрів здорових дітей представлено на рис. 1, а і було описано раніше. ЛК-спектри КВВП у дітей з діагнозом бронхіальна астма при надходженні до стаціонару мають зовсім інший характер (рис. 1, б).

На відміну від спектра здорових дітей, у спектрі хворих

Середнє значення відсоткового внеску, %



Середнє значення відсоткового внеску, %

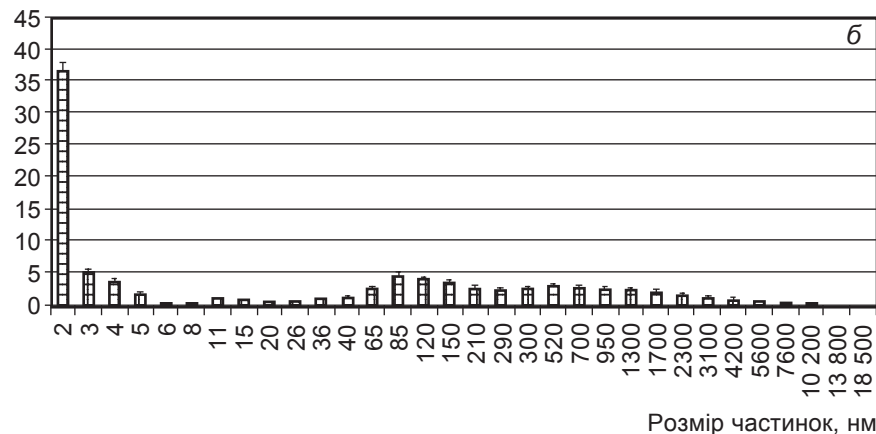


Рис. 1. Усереднений ЛК-спектр конденсату вологи видихуваного повітря ( $\bar{X} \pm S$ ) у фізично здорових (а) й у хворих на бронхіальну астму дітей (б) до лікування

**Імовірності відмінностей між групами  
здорових і хворих на бронхіальну астму дітей  
за t-критерієм Стьюдента для незалежних груп**

R, нм	p	R, нм	p
3	< 0,0001*	20	0,6646
4	< 0,0001*	300	0,7120
5	< 0,0001*	520	0,8833
6	< 0,0001*	700	0,1468
8	0,7916	950	0,0983
11	0,3993	1300	0,0223*
15	0,6515	1700	0,0275*

*Примітка:* p — імовірність відмінностей між групами здорових дітей і хворих на бронхіальну астму; \* — відмінності достовірні за t-критерієм Стьюдента для незалежних груп (відомо, що вигляд розподілу значень за кожним параметром підпорядковується нормальному закону).

на бронхіальну астму присутні частинки усіх розмірів.

Зона I низькомолекулярних частинок надає найбільший внесок — 62,98 %. На цю зону припадають три найбільших значення:

—  $max_1$ : значення 36,53 % при радіусі 2 нм;

—  $max_2$ : значення 5,40 % при радіусі 3 нм;

—  $max_3$ : значення 4,79 % при радіусі 85 нм.

На зону середньомолекулярних частинок II припадає 25,61 %. Зона високомолекулярних частинок III становить 11,40 %.

За результатами аналізу значень коефіцієнтів варіації V у групі дітей, хворих на бронхіальну астму, до лікування слабким ступенем різноманітності ( $V < 10$  %) характеризуються 28 з 30 ознак (93,33 %) та середнім ( $V = 10-20$  %) — 2 ознаки (6,67 %). Таким чином, інформацію можна вважати досить однорідною, результати показали достатню відтворюваність.

Результати аналізу статистичної значущості відмінностей внесків частинок за групами здорових дітей і хворих на бронхіальну астму наведено у табл. 1. У цій таблиці присутні дані тільки щодо тих частинок, для яких критерій Стьюдента може бути обчисленим. Як видно з табл. 1, 6 параметрів — частинки розмірами 3, 4, 5, 6, 1300 та 1700 нм дозволяють статистично достовірно розрізняти групи здорових дітей і хворих на бронхіальну астму. Крім того, у ЛК-спектрі КВВП хворих на бронхіальну астму присутні частинки розмірами 2, 26, 36, 40, 65, 85, 120, 150, 210 та 290 нм — 10 параметрів, внески за якими повністю відсутні у здорових дітей. Таким чином, 16 параметрів розрізняють спектри

КВВП у групах здорових дітей і хворих на бронхіальну астму.

Зсуви в ЛК-спектрах дітей, хворих на бронхіальну астму, проаналізовані за допомогою модифікованого семіотичного класифікатора (табл. 2). Біль-

шість ЛК-спектрів є нормологічними (43,9 %).

Майже вдвічі менша кількість припадає на спектри з алерго-автоімунно-подібними зсувами (26,8 %), із них 14,5 % початкового ступеня вираженості, 4,9 % — помір-

Таблиця 2

**Семіотичні зсуви ЛК-спектрів  
у дітей, хворих на бронхіальну астму**

Категорія	Підкатегорія	Кількість, абс. (%)
Нормологічний	—	18 (43,9)
Катаболічно-подібний	Початкова	1 (2,4)
	Помірна	4 (9,8)
	Виражена	1 (2,4)
	Усього	6 (14,6)
Інтоксикаційно-подібний	Початкова	1 (2,4)
	Помірна	—
	Виражена	—
	Усього	1 (2,4)
Алерго-автоімунно-подібний	Початкова	6 (14,5)
	Помірна	2 (4,9)
	Виражена	3 (7,3)
	Усього	11 (26,8)
Змішаний*	Початковий варіант	1 (2,4)
	Інтоксикаційно-катаболічно-подібний	—
	Алерго-автоімунно-катаболічно-подібний	4 (9,8)
	Усього	5 (12,3)

*Примітка.* \* — варіант з нестійкою регуляцією клітинного диференціювання.



**Порівняльна характеристика показників системи ПОЛ–АОЗ  
у конденсаті вологи видихуваного повітря**

Показник	Здорові діти, n=15	Діти, хворі на бронхіальну астму, n=41
Дієнові кон'югати, мкмоль/мл	0,41±0,04	0,47±0,04
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	1,46±0,14	1,55±0,09
Активність каталази, мкат/л	29,36±1,03	32,05±0,95

Примітка. p<0,05.

ного та 7,3 % — інтенсивного.

Менший внесок припадає на спектри з катаболічно-подібними зсувами (14,6 %). У них на помірний ступінь вираженості припадає 9,8 % спектрів, а на початковий та інтенсивний — по 2,4 %.

Також присутні спектри зі змішаною регуляцією клітинного диференціювання (12,3 %). Основну їх частину становлять ЛК-спектри з алерго-автоімунно-катаболічно-подібними зсувами (9,8 %), меншу — з початковим варіантом нестійкої регуляції (2,4 %).

Незначна частина — ЛК-спектри з інтоксикаційно-подібними зсувами початкового ступеня вираженості (2,4 %).

Проведено дослідження системи ПОЛ–АОЗ у складі КВВП та виконано порівняння відповідних показників для здорових і хворих на астму дітей у тих же групах обстежуваних (табл. 3). Результати показали, що достовірних змін значень досліджуваних біохімічних маркерів у хворих на астму дітей порівняно зі здоровими дітьми не простежено.

### Висновки

Таким чином, наявність у спектрі КВВП частинок розмірами 2 нм, а також 26–290 нм і малої кількості частинок у діапазоні 3–6 нм дозволяє констатувати в обстеженій групі дітей з бронхіальною астмою деякі зміни у функціонуванні дихальної системи.

Поява у спектрі КВВП частинок розмірами від 26 до 290 нм свідчить про збільшення кількості ліпопротеїдів і ліпопротеїдів високої щільності, а також імунних комплексів. У хворих на бронхіальну астму у секреті бронхів спостерігалось зниження IgA і IgG, що відповідає частинкам у діапазоні

розмірів від 3 до 6 нм. Виявлення деякої кількості частинок великих розмірів пов'язано з появою фрагментів розпаду клітин.

Аналіз змін показників системи ПОЛ–АОЗ показав незначний ушкоджувальний вплив на тканини дихальних шляхів.

**Ключові слова:** конденсат видихуваного повітря, бронхіальна астма.

### ЛІТЕРАТУРА

1. GINA Report 2016. URL : <http://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Регада М. С., Регада М. М., Фурдичко Л. О., Колішецька М. А., Мироненко С. І. Бронхіальна астма : монографія. Львів, 2012. 147 с.
3. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J. S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. N 67. P. 835–846.
4. Lockey R. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. in Practice*. 2014. Vol. 6. P. 682–685.
5. Запорожан В. Н., Носкин Л. А., Кресюн В. И. и др. Факторы и механизмы саногенеза : монографія. Одесса : ОНМедУ, 2014. 448 с.
6. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. Одесса : Друк, 2002. 400 с.
7. Комлевой А. Н. Рекомендации по проведению исследования состава конденсата влаги выдыхаемого воздуха методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2012. Т. 7, № 4 (додаток Б). С. 56–60.
8. Комлевой О. М., Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия конденсата влаги выдыхаемого воздуха. *Интегративная антропология*. 2010. № 1 (15). С. 35–38.

### REFERENCES

1. GINA Report 2016. URL : <http://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Reheda M.S., Reheda M.M., Furdychko L.O., Kolishetska M.A., Myronenko S.I. Bronchial asthma. Monograph. Lviv, 2012. 147 p.
3. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J.S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *European J. of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 67: 835-846.
4. Lockey R. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. in Practice* 2014; 6: 682-685.
5. Zaporozhan V.N., Noskin L.A., Kresyun V.I. et al. Factors and mechanisms of sanogenesis: monograph; ed. V. N. Zaporozhan. Odessa : ONMedU, 2014. 448 p.
6. Bazhora Yu.I., Noskin L.A. Laser correlation spectroscopy in medicine. Odessa, Druk, 2002. 400 p.
7. Komlevoy A.N. Recommendations for conducting a study of the composition of the moisture condensate of expired air by laser correlation spectroscopy. *Zagalna patologiya ta patologichna fiziologiya* 2012; 7 (4). Suppl. B: 56-60.
8. Komlevoy O.M., Bazhora Yu.I. Laser correlation spectroscopy of condensate moisture of exhalation air. *Intehratyvna antropohiia* 2010; 1 (15): 35-38.

Надійшла до редакції 01.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Й. Кресюн,  
дата рецензії 09.02.2018



Ю. И. Карпенко, Мохамед Ханафи

# ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ТРЕХКАМЕРНЫМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.124.2-092-06:616.12-78

Ю. И. Карпенко, Мохамед Ханафи

## ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ТРЕХКАМЕРНЫМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Цель настоящего исследования — изучить влияние электрокардиостимуляции в режиме DDD на структурные изменения полостей сердца и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных с асинхронией желудочков.

Проведение ресинхронизации сокращения миокарда с помощью бивентрикулярной кардиостимуляции достоверно улучшало такие параметры, как конечное диастолическое давление в левом желудочке, фракцию выброса левого желудочка, площадь митральной регургитации, функциональный класс по NYHA. Таким образом, данный метод лечения является весьма перспективным для широкого применения у пациентов с желудочковой асинхронией.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диагностика, лечение, электрокардиостимуляция.

UDC 616.124.2-092-06:616.12-78

Yu. I. Karpenko, Mohamed Hanafi

## DYNAMICS OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICES AND TOLERANCE TO THE PHYSICAL LOAD OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH IMPLANTED THREE-CHAMBER PACEMAKER

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The aim of this study was to investigate the effect of pacing in DDD mode, the structural changes of the heart cavities and the condition of intracardiac hemodynamics in patients with ventricular asynchrony.

The study was performed on the basis of Odessa Regional Hospital (Odessa, Ukraine). The study involved 20 patients with ventricular asynchrony, which was installed APM Biotronik Talos DR (US). Men were prevailed among surveyed persons — 65%. The age of patients ranged from 48 to 75 years, averaging (57.5±2.2) years.

The patients were examined according to the requirements of the current clinical protocol, regulated by the order of Ministry of Health of Ukraine issued on 03.07.2006 No 436 "On approval of the provision of protocols of health care for the specialty "Cardiology". All patients were assessed for degree of circulatory failure NYHA, exercise tolerance using a 6-minute walk test, an electrocardiogram was evaluated. Echocardiography was performed on the unit Phillips HD15 XE (UK). We measured performance linear cavities of the heart, the presence of tricuspid and mitral regurgitation, ejection fraction by Simpson and Teichholz. Statistical processing has been done with the help of software Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

At baseline, all patients had symptoms of heart failure. Functional class II heart failure is set in 65.0% of the patients, III functional class of heart failure — in 35%.

Average test performance with a 6-minute walk test made (277.5±12.5) m, restitution time after exercise — (32.3±3.7) sec. All patients had elongated QRS complex to an average (131±7) ms.

The average heart rate was (85.1±1.4) bpm, blood pressure — (118.8±1.6)/(69.9±1.4) mm Hg.

Before treatment, the mean values of left ventricular CRA totaled (7.3±0.3) cm and DAC — (6.2±0.2) cm, which corresponds to the PV (30.5±2.7)%. After APM implantation CRA LV has decreased to (6.5±0.2) cm and DAC — to (4.9±0.3)%. Accordingly, the EF was (48.3±4.3)%. These changes were accompanied by an increase in exercise tolerance — to (314.8±11.1) m for the 6-minute walk test.

Carrying reduce myocardial resynchronization using biventricular pacing significantly improved parameters such as end-diastolic pressure in the left ventricle ejection fraction, mitral regurgitation area, functional class NYHA. Thus, this method of treatment is very promising for widespread use in patients with ventricular asynchrony.

**Key words:** heart failure, diagnosis, treatment, pacing.



## Актуальность проблемы

По оценкам специалистов, ежегодно в мире имплантируются более 600 000 искусственных водителей ритма (ИВР), а общее число больных, живущих с кардиостимулятором, превышает 3 млн [8; 9]. На сегодняшний день установлено, что удлинение комплекса QRS на ЭКГ до 120 мс и более является маркером межжелудочковой и/или внутрижелудочковой десинхронизации и прогностически связано с неблагоприятным прогнозом при сердечной недостаточности. По данным современных клинико-эпидемиологических исследований, удлинение комплекса QRS на каждую 1 мс повышает риск развития устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии на 2,5 % [1; 4; 5], коррелируя со степенью систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Соответственно, удлинение комплекса QRS на ЭКГ свидетельствует об увеличении периода изометрического сокращения миокарда, что проявляется в нарушении последующего периода изгнания и снижении эффективности систолы [1; 4; 5; 8].

Происходящие при этом более позднее открытие и закрытие аортального клапана и открытие митрального клапана приводят к укорочению времени диастолического наполнения ЛЖ [5]. Прогрессирование несоответствия по времени сокращения левого предсердия и окончания систолы желудочков способствует увеличению градиента давления между левым предсердием и ЛЖ и возникновению митральной регургитации [4; 5; 7]. В дальнейшем увеличивает-

ся конечный диастолический размер ЛЖ и снижается фракция выброса (ФВ). Укорочение диастолического наполнения и неэффективное сокращение миокарда еще больше снижают сердечный выброс [4; 5].

В частности, проведение би-вентрикулярной или ресинхронизирующей электрокардиостимуляции (ЭКС) позволяет эффективно устранить нарушенную координацию в работе миокарда желудочков и улучшить систолическую функцию сердца [6; 7; 9].

**Цель** настоящего исследования — изучить влияние электрокардиостимуляции в режиме DDD на состояние внутрисердечной гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных с асинхронией желудочков.

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Областной клинической больницы (Одесса). Обследовано 20 больных с желудочковой асинхронией, которым был установлен ИВР Biotronik Talos DR (США). Среди обследованных преобладали мужчины — 65 %. Возраст больных колебался от 48 до 75 лет, составив в среднем (57,5±2,2) года.

Установлен II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 65,0 % пациентов, III функциональный класс ХСН — у 35 %. В структуре сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (65,0 %), мультифокальный атеросклероз (45,0 %), сахарный диабет 2 типа (25,0 %), системные коллагенозы (20,0 %), метаболический синдром (25,0 %), дислипидемия (40,0 %).

Всем больным проводилась оценка толерантности к

физической нагрузке с помощью 6-минутного теста ходьбы, оценивалась ЭКГ, ЭхоКГ проводилась на аппарате Philips HD15 XE (Великобритания). Измерялись линейные показатели полостей сердца, наличие трикуспидальной и митральной регургитации, фракция выброса по Тейхольцу и Симпсону [2].

Исследования проводились до имплантации ИВР и через 3 мес. после операции.

Статистическая обработка проведена с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [3].

### Результаты исследования и их обсуждение

На момент начала исследования у всех пациентов отмечались проявления сердечной недостаточности. Средние показатели теста с 6-минутной ходьбой составили (277,5±±12,5) м, времени реституции после физической нагрузки — (32,3±3,7) с. При ЭКГ-исследовании у всех больных определено удлинение комплекса QRS в среднем до (131±±7) мс.

Средняя частота сердечных сокращений составляла (85,1±1,4) удара в 1 мин, артериальное давление в среднем составило (118,8±1,6)/(69,9±±1,4) мм рт. ст.

При ЭКГ-исследовании асинхронию определяли с помощью цветовой доплерографии по отсрочке достижения максимальной систолической скорости движения миокарда по сравнению с противоположной стенкой ЛЖ на 80 мс и более (при размещении датчика в апикальной 4-камерной позиции или из апикального доступа по длинной оси) или методом оценки поперечной деформации по задержке деформации в направлении от



Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики

Показатель	До ЭКС	После ЭКС	p
КДР ЛЖ, см	7,3±0,3	6,5±0,2	< 0,05
КСР ЛЖ, см	6,2±0,2	4,9±0,3	< 0,05
КДО ЛЖ, мл	208,3±3,0	192,2±2,8	< 0,05
КСО ЛЖ, мл	122,1±6,9	119,3±4,6	< 0,05
МО, л/мин	6,7±0,3	7,1±0,3	< 0,05
ИММЛЖ	139,2±2,5	136,5±2,4	< 0,05
ФВ, %	30,5±2,7	48,3±4,3	< 0,05
ЛП, см	4,5±0,1	4,3±0,2	> 0,05
ММ	133,2±3,2	130,1±2,9	> 0,05

Примечание. КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; МО — минутный объем крови; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ММ — масса миокарда

переднеперегородочной к задней стенке — 120 мс и более при получении изображения средних сегментов ЛЖ по короткой оси.

Следует отметить, что до лечения средние значения конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ составили (7,3±±0,3) см, а конечного систолического размера (КСР) — (6,2±0,2) см, что соответствует ФВ, составляющей (30,5±±2,7) % (табл. 1). После установки ИВР произошли некоторые изменения в геометрии полостей сердца, так, КДР ЛЖ уменьшился до (6,5±0,2) см, а КСР — до (4,9±0,3) см. Соответственно ФВ составила (48,3±4,3) %. Описанные изменения являются статистически значимыми (p<0,05).

Описанные изменения сопровождались увеличением толерантности к физической нагрузке — до (314,8±11,1) м по результатам теста с 6-минутной ходьбой, что статистически значимо (p<0,05) выше показателей, полученных до лечения.

Время реституции после физической нагрузки после лечения составило (28,2±2,8) с, то есть значимо не отличалось от исходных значений.

В настоящее время ЭКС DDD является методом выбора, способствующим повышению выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью. В связи с этим мы рассматриваем возможности применения эндокардиальной бивентрикулярной ЭКС в качестве более физиологичного метода лечения желудочковой асинхронии.

Через три месяца после имплантации DDD ширина комплекса QRS составила (122±±4) мс, что статистически значимо меньше исходных значений (p<0,05).

Комплекс QRS ЭКГ является ключевым временным интервалом в работе сердца. Его укорочение свидетельствует об ускоренной деполяризации и трансмуральной активации и может способствовать электрической нестабильности миокарда и развитию фатальных желудочковых аритмий. Удлинение комплекса QRS на ЭКГ связано с нарушениями деполяризации и ранней реполяризации миокарда желудочков, что приводит к внутри- и межжелудочковому асинхронизму, патологическому ремоделированию миокарда, нарушениям внутрисердечной гемодинамики, снижению эффективности сердечного выброса и может предрасполагать к возникновению фатальных желудочковых аритмий.

### Выводы

В нашем исследовании проведение ресинхронизации сокращения миокарда с помощью бивентрикулярной кардиостимуляции достоверно улучшало толерантность к физической нагрузке. Данный метод лечения является весьма перспективным для широкого применения у пациентов с асинхронией желудочков и систолической дисфункцией.

**Ключові слова:** серцева недостатність, діагностика, лікування, електрокардіостимуляція.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чапурных А. В., Мочалова О. В., Соловьева Н. В. и др. Длительность QRS как фактор, прогнозирующий развитие диссинхронизма у пациентов с апикальной стимуляцией правого желудочка. *Медицинский вестник МВД*. 2011. № 2 (51). С. 15–20.
2. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике : В 5 т. Т. 2 / ред. В. В. Митьков, М. В. Медведев. Москва : Видар-М, 2001.
3. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине : учеб. пособие. / пер. с англ. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2003. 143 с.
4. Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13, № 5. С. 255–266.
5. Barold S. S. The changing landscape of cardiac pacing. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015. Vol. 26, N 1. P. 32–38.
6. Guo T., Li R., Zhang L. et al. Biventricular pacing with ventricular fusion by intrinsic activation in cardiac resynchronization therapy. *Int. Heart J*. 2015. Vol. 56, N 3. P. 293–297.
7. Daoud E. G. Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the con perspective. *Card. Electrophysiol. Clin*. 2015. Vol. 7, N 3. P. 445–453.



8. Niebauer M. J., Rickard J., Tchou P. J., Varma N. Early Changes in QRS Frequency Following Cardiac Resynchronization Predict Hemodynamic Response in Left Bundle Branch Block Patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016. Vol. 27, N 5. P. 594–599.

9. Lipar L., Srivathsan K., Scott L. R. Short-term outcome of cardiac resynchronization therapy — a comparison between newly implanted and chronically right ventricle-paced patients. *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 15, N 219. P. 195–199.

#### REFERENCES

1. Chapurnyh A.V., Mochalov O.V., Soloviev N.V., Pavlov E.G., Borisov A.A., Zhizhov R.E. QRS duration as a factor predictive of disarrhythmia development in patients with apical stimulation of the right ventricle. *Meditsinskiy vestnik MVD* 2011; 2 (51): 15-20. [in Russian].

2. Clinical guidelines for ultrasound In 5 Vol. 2. Ed. by V.V. Mitkov, M.V. Medvedev. Moscow, Vidar-M, 2001. 713 p. [in Russian].

3. Petri A., Sabin C. Transparent statistics in medicine: schoolbook. Trans. from English. Moscow, GEOTAR-MED, 2003. 143 p. [in Russian].

4. Mareev J.V., Gerasimov V.V. Goryunov T.V., Petrukhina A.A., Danielyan M.O., Kapanadze L.Z., Sokolov S.F., Mareev V.Y. Factors determining the prognosis of chronic heart failure: the role of the width and the morphology of the QRS complex. *Serdechnaya nedostatochnost* 2012; 13 (5): 255-266. [in Russian].

5. Barold S.S. The changing landscape of cardiac pacing. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2015; 26 (1): 32-38.

6. Guo T., Li R., Zhang L. et al. Biventricular pacing with ventricular fusion by intrinsic activation in cardiac resynchronization therapy. *Int. Heart J.* 2015; 56 (3): 293-297.

7. Daoud E.G. Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the con perspective. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7 (3): 445-453.

8. Niebauer M.J., Rickard J., Tchou P.J., Varma N. Early Changes in QRS Frequency Following Cardiac Resynchronization Predict Hemodynamic Response in Left Bundle Branch Block Patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016; 27 (5): 594-599.

9. Lipar L., Srivathsan K., Scott L. R. Short-term outcome of cardiac resynchronization therapy — a comparison between newly implanted and chronically right ventricle-paced patients. *Int. J. Cardiol.* 2016; 15 (219): 195-199.

Поступила в редакцию 15.12.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Е. А. Якименко,  
дата рецензии 08.02.2018

УДК 616.132.15-007.271-053.31-089

Р. Й. Лекан, В. П. Бузовський,  
В. І. Босенко, І. О. Пенгріна, І. Є. Буряченко,  
І. Р. Лекан, О. В. Попсуйко, А. І. Томак

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ КРИТИЧНОЮ КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеса, Україна

УДК 616.132.15-007.271-053.31-089

Р. И. Лекан, В. П. Бузовский, В. И. Босенко, И. О. Пенгринна, И. Е. Буряченко, И. Р. Лекан,  
А. В. Попсуйко, А. И. Томак

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ КОАРКТАЦИЕЙ АОРТЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,  
Одесская областная детская клиническая больница, Одесса, Украина

За период с 2004 по 2017 г. в отделении сердечно-сосудистой хирургии Одесской областной детской клинической больницы прооперировано 70 пациентов с критической коарктацией аорты, из них: 21 (31,5 %) новорожденный с изолированной коарктацией аорты, у 16 (22,8 %) больных коарктация аорты сочеталась с дефектом межжелудочковой перегородки, у 31 (45,7 %) пациента — с гипоплазией дистальной дуги аорты и другими интракардиальными аномалиями. Из них 68 (97,2 %) больных хорошо перенесли оперативное вмешательство. Летальность составила 2,8 %.

**Ключевые слова:** новорожденные, коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки, общий желудочек, сужение ствола легочной артерии.

© Р. Й. Лекан, В. П. Бузовський, В. І. Босенко та ін., 2018





## LONG-TERM RESULTS SURGICAL TREATMENT OF NEWBORNS WITH CRITICAL AORTIC COARCTATION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,**The Odessa Regional Clinical Children Hospital, Odessa, Ukraine*

In the period from 2004 to 2016 in the department of cardiovascular surgery Odessa Regional Pediatric Hospital 70 patients were operated with critical CoA: 21 (31.5%) infants with isolated CoA, 16 (22.8%) patients CoA combined with interventricular septum defect (VSD), 31 patients (45.7%) — CoA combined with distal aortic arch hypoplasia (DAA) and other intracardiac abnormality. Z-score is the significant criterion in detection of hypoplastic aortic arch segments. In patients with DAAH median preoperative diameter of aortic arch segments were "A" —  $(2.50 \pm 0.33)$  mm (Z-score — 4.04); "B" —  $(3.73 \pm 0.38)$  mm (Z-score — 3.54); "C" —  $(7.2 \pm 0.6)$  mm (Z-score 0.03). All operations were performed through the left posterior thoracotomy at fourth intercostal space. Twenty two (31.5%) newborns with CoA underwent resection and extended end-to-end anastomosis between descending aortic and aortic arch. Thirty (42.8%) newborns had CoA, DAAH and septal defects. Ten of them had PA banding, at first they had modified Amato distal aortic arch plasty. In 2 years after operation revealed significant growth of the aortic arch of 45 patients. Median sizes of aortic arch segments were "A" —  $(9.80 \pm 0.54)$  mm (Z-score 0.45); "B" —  $(9.20 \pm 0.34)$  mm (Z-score 0.53); "C" —  $(10.1 \pm 0.4)$  mm (Z-score 0.35). The total period of observation for patients was more than 10 years. 68 (97.2%) patients underwent surgery well. Lethality was 2.8%.

**Key words:** newborns, CoA, VSD, SV, bending PA.

Коарктацію аорти (КоА) у новонароджених можна лікувати різними хірургічними техніками, як-от: простий анастомоз «кінець у кінець», аортотопластика тканинами підключичної артерії [1–3]. Хірургічна корекція складається, головним чином, із резекції звуженої ділянки, однак часто присутня поєднана гіоплазія дуги аорти, і якщо її не ліквідувати, можна отримати відносно високі показники рекоарктації після оперативного втручання [3]. Хірургічні методики, такі як резекція й анастомоз «кінець у кінець» або «кінець у бік» низхідної аорти в проксимальну дугу аорти, ефективно усувають гіоплазію дуги аорти [6; 9; 10].

**Мета** даної роботи — аналіз безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування критичної КоА у новонароджених.

#### Матеріали та методи дослідження

У період з 2004 по 2017 рр. у відділенні серцево-судинної хірургії Одеської обласної дитячої клінічної лікарні прооперовано 70 пацієнтів із критичною КоА. Усіх хворих розподілили на дві клінічні групи: 1-ша

група — КоА, поєднана з гіоплазією дистальної дуги аорти (ДДА) — 32 (46 %) малюка, 2-га група — 38 (54 %) хворих з КоА. Із них: 21 (31,5 %) новонароджений з ізольованою КоА, у 16 (22,8 %) — КоА поєднувалася з дефектом міжшлуночною перегородки (ДМШП), у 31 (45,7 %) — КоА в поєднанні з гіоплазією ДДА та іншими інтракардіальними аномаліями. Найчастішою супровідною вродженою вадю серця була відкрита артеріальна протока (ВАП) — у 52 (74,2 %) хворих (табл. 1). Пренатально встановлено діагноз у 17 (24,2 %) хворих. Середній вік хворих становив  $(14,5 \pm 1,6)$  дня (коливався від 3 до 28 днів), а середня маса —  $(3,6 \pm 0,2)$  кг (коливалася від 1,7 до 4,8 кг). У 3 (4,2 %) дітей був синдром Дауна, 26 (37,1 %) пацієнтів перед операцією отримували простагландин Е1, у 10 (14,2 %) дітей діагностовано кардіогенний шок.

Усім хворим проводили загальноклінічні обстеження та трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ), за допомогою якої визначали анатомію вади, вимірювали сегменти дуги аорти. У 9 (12,8 %) хворих у зв'язку з недостатньою візуаліза-

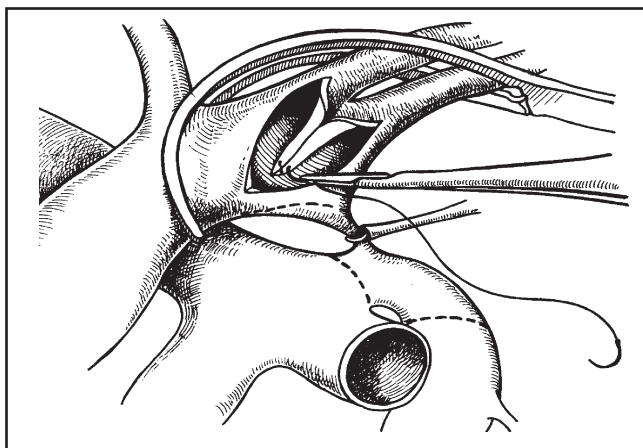
цією анатомії вади проводили комп'ютерну томографію з контрастуванням.

Сьогодні найбільш достовірним критерієм гіоплазії дуги аорти є z-score [4]. У групі хворих з гіоплазованою ДДА середні значення діаметра сегментів дуги аорти до операції були такими: А —  $(2,50 \pm 0,33)$  мм (z-score -4,04); В —

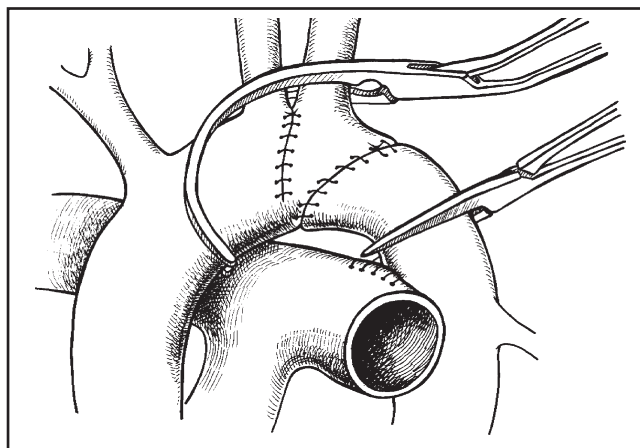
Таблиця 1  
Супровідні вроджені вади серця у новонароджених при коарктації аорти, абс. (%)

Супровідна вада серця	Кількість
Дефект міжпередсердної перегородки	26 (37,1)
Загальний шлуночок	5 (7,1)
Повна атріовентрикулярна комунікація, збалансована форма	2 (2,8)
ВАП	52 (74,2)
Двостулковий артеріальний клапан	34 (48,5)
ДМШП	11 (15,7)
Стеноз мітрального клапана	3 (4,2)
Стеноз артеріального клапана	5 (7,1)
Часткове анормальне дренивання легеневих вен	1 (1,4)





а



б

Рис. 1. Пластика дуги аорти у модифікації за Амато (а, б)

( $3,73 \pm 0,38$ ) мм (z-score  $-3,54$ ); С — ( $7,2 \pm 0,6$ ) мм (z-score  $0,03$ ).

Оперативне втручання виконували під загальним наркозом зі штучною вентиляцією легенів. Доступом слугувала лівобічна торакотомія по IV міжребер'ю, у 22 (31,5 %) хворих з ізольованою КоА провели операцію розширеної пластики аорти «кінець у кінець».

У 16 (22,8 %) дітей з КоА та ДМШП виконували спочатку звуження стовбура легеневої артерії (СЛА) за наявності високої гіпертензії в легеневій артерії, а потім розширену аортопластику анастомозом «кінець у кінець». У 10 (7 %) хворих звуження не проводили через помірну легеневу гіпертензію (артеріальний тиск у легеневій артерії становив від 30 до 40 мм рт. ст.).

Серед 30 (42,8 %) пацієнтів з поєднаною вродженою вадю серця (КоА з гілоплазією ДДА, септальними дефектами) проводили звуження СЛА у 10 (14,7 %) хворих, потім виконували пластику ДДА у власній модифікації за Амато: розширення сегмента В дуги аорти тканинами лівої сонної та лівої підключичної артерій за допомогою оригінального шва (рис. 1, а, б) [7; 8]. Під час пластики ВАП забезпечувала кро-

вотік низхідною аортою з подальшим пересіченням її та ушиванням і усунення КоА шляхом накладання розширеного анастомозу «кінець у кінець» [5; 6].

### Результати дослідження та їх обговорення

Добре перенесли оперативне втручання 68 (97,2 %) хворих, але 2 (2,8 %) із них померли в післяопераційному періоді: один хворий з КоА і гілоплазією ДДА та ДМШП від кровотечі з трахеобронхіального дерева в ранньому післяопераційному періоді (через 10 год

після операції) і один з КоА від тяжкої госпітальної пневмонії (рис. 2).

Використання методики пластики за Амато дало змогу ліквідувати гілоплазію дистальної дуги. Середня тривалість операції становила ( $154,0 \pm 3,1$ ) хв. Час перетиснення дуги аорти під час пластики ДДА дорівнював ( $28,0 \pm 2,1$ ) хв, перетиснення низхідної аорти при усуненні КоА — ( $25,0 \pm 2,5$ ) хв. Після операції усім хворим проводили ЕхоКГ, на яких було зафіксовано значне розширення ДДА. Середні показники сегментів

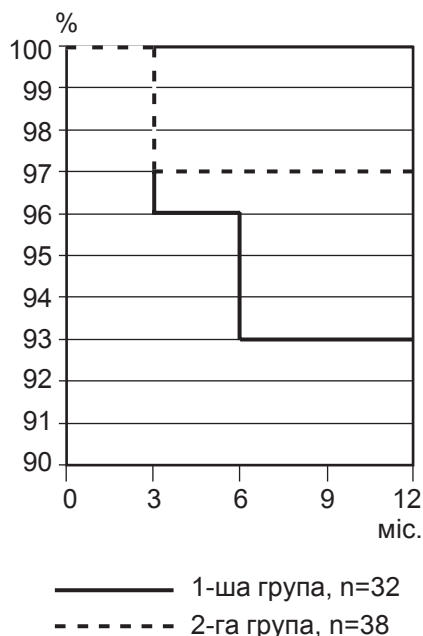


Рис. 2. Актуарна крива виживаності оперованих пацієнтів

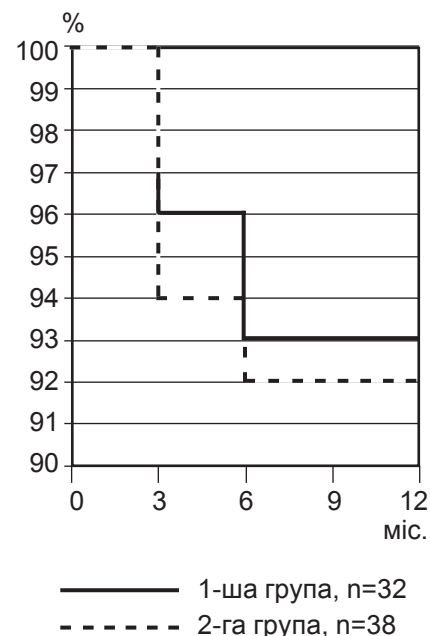


Рис. 3. Актуарна крива реоперації аорти

дуги аорти після операції такі: А — (6,90±0,23) мм (z-score 0,52); В — (6,51±0,44) мм (z-score 0,65); С — (7,2±0,6) мм (z-score 0,03). Залишковий градієнт систолічного тиску на ДДА — (9,2±1,8) мм рт. ст., а на перешийку — (16,0±1,6) мм рт. ст.

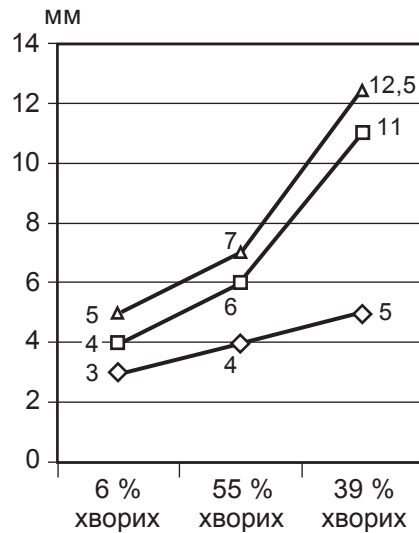
У 4 (5,88 %) хворих у післяопераційному періоді (до 6 міс. після операції) спостерігали: рекоарктацію (рис. 3) у 3 (4,5 %) у сегменті А і помірну гіпоплазію ДДА у 1 (1,4 %) з показником z-score -1,72. У 2 хворих було ефективно виконано ендовазкуляру дилатацію перешийки аорти, в 1 пацієнта — усунення рекоарктації з бокової торакотомії.

Загальний період спостереження за хворими становив понад 10 років. Відмічена позитивна динаміка росту дуги аорти, а саме сегмента В, що свідчить про ефективність даної методики оперативного втручання завдяки використанню нативних тканин аорти (рис. 4). Середні показники росту сегментів дуги аорти у віддаленому періоді були такими: через 2 роки після оперативного втручання сегмент А становив (9,80±0,54) мм (z-score 0,45); В — (9,20±0,34) мм (z-score 0,53); С — (10,1±0,4) мм (z-score 0,35), протягом 10 років сегмент А збільшився до (12,10±0,44) мм (z-score 0,35); В — (12,40±0,32) мм (z-score 0,43); С — (14,10±0,51) мм (z-score 0,65).

### Висновки

1. При ізольованій КоА операцією вибору залишається розширена пластика аорти «кінець у кінець».

2. Операцією вибору при усуненні КоА з поєднаним дефектом міжшлуночкової перегородки і гілки легеневої артерії є звуження легеневої артерії, яка виконується першочергово.



◇ До корекції □ Після корекції  
△ У віддаленому періоді (від 2 до 10 років)

Рис. 4. Динаміка росту сегмента В дуги аорти у віддаленому періоді

3. Модифікація операції Амато забезпечує пульсуючий кровотік у коригованій ділянці ДДА з відсутністю її обструкції у 98,5 % хворих у віддаленому періоді.

**Ключові слова:** новонароджені, коарктація аорти, дефект міжшлуночкової перегородки, загальний шлуночок, звуження стовбура легеневої артерії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Waldhausen J. A., Nahrwold D. L. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *The Journal of thoracic and cardiovascular*. 1966, Apr. Vol. 51 (4). P. 532–533.
2. Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation. *Thorax*. 1961. Vol. 16. P. 338–345.
3. Mery C., Guzman-Pruneda F. A. et al. Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infant. *Ann Thorac Surg*. 2014. Vol 98. P. 625–633.
4. Прокопович Л. М., Головенко О. С., Труба Я. П. та ін. Досвід хірургічного лікування коарктації аорти з гіпоплазією дуги аорти у новонароджених та немовлят. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2016. Вип. 24. С. 61–64.
5. Alsof B., Coles J. G., Williams W. G. et al. Outcomes of Different Sur-

gical Strategies in the Treatment of Neonates with Aortic Coarctation and Associated Ventricular Septal Defects. *Ann Thorac Surg*. 2007. Vol. 84. P. 1331–1337.

6. Gerrah R., Bardo D., Sunstrom R. et al. Role of Cross-Sectional Imaging in Repair of Neonatal Hypoplastic Aortic Arch. *Congenital Cardiology Today*. 2016 April. Vol. 14. P. 1–7.

7. Лекан Р. Й., Бузовський В. П., Лекан І. Р. та ін. Спосіб першочергового звуження стовбура легеневої артерії з великим дефектом міжшлуночкової перетинки і коарктації аорти у новонароджених: пат. u201507092 Україна № UA 103769 U; заявл. 16.07.2015; опубл. 25.12.2015, Бюл. № 24.

8. Лекан Р. Й., Бузовський В. П., Лекан І. Р. та ін. Спосіб усунення гіпоплазії дистальної дуги аорти та коарктації аорти у новонароджених та дітей грудного віку: пат. u201211556 Україна № UA 102971 C2; заявл. 8.10.2012; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16.

9. Amato J. J., Rheinlander H. F., Cleveland R. J. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of aorta. *Ann. Thorac. Surg*. 1977. Vol. 23. P. 261–265.

10. Amato J. J., Harold F., Cai S. et al. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *The Ann Thorac Surg*. 1997 March. Vol. 23. N 3. P. 261–263.

### REFERENCES

1. Waldhausen J.A., Nahrwold D.L. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *The Journal of thoracic and cardiovascular* 1966, Apr; 51 (4): 532-533.
2. Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation. *Thorax*. 1961; 16: 338-345.
3. Mery C., Guzman-Pruneda F.A. et al. Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infant. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 625-33.
4. Prokopovych L.M., Golovenko O.S., Truba Ya.P., Boyko S.M., Lazorshinets V.V. Surgical Treatment of Complex Coarctation of Aorta with Hypoplastic Aortic Arch in Infants. *Herald of Cardiovascular Surg*. 2016; 24: 61-64.
5. Alsof B., Coles J.G., Williams W.G. et al. Outcomes of Different Surgical Strategies in the Treatment of Ne-



onates with Aortic Coarctation and Associated Ventricular Septal Defects. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1331-7.

6. Gerrah R., Bardo D., Sunstrom R. et al. Role of Cross-Sectional Imaging in Repair of Neonatal Hypoplastic Aortic Arch. *Congenital Cardiology Today.* 2016 April; 14: 1-7.

7. Lekan R.I., Buzovskyi V.P., Lekan I.R. et al. Patent of Ukraine UA 103769 U. The method of primary narrowing of the trunk of the pulmonary artery with a large interventricular de-

fect and coarctation of the aorta in newborns. 25.12.2015. Bull N 24.

8. Lekan R.Yu., Buzovsky V.P., Lekan I.R. et al. Patent of Ukraine UA 102971 C2. A method of eliminating the hypoplasia of the distal aortic arch and coarctation of the aorta in newborns and infants. August 27, 2013 Bull N 16.

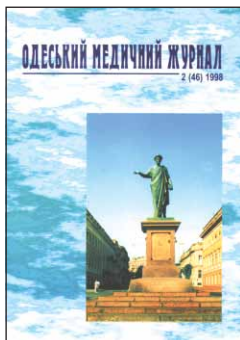
9. Amato J.J., Rheinlander H.F., Cleveland R.J. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of aorta. *Ann. Thorac. Surg.* 1977; 23: 261-265.

10. Amato J.J., M. D., Harold F., Cai S. et al. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *The Ann Thorac Surg.* March 1997; 23 (3): 261-263.

Надійшла до редакції 13.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубнік,  
дата рецензії 20.02.2018

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 618.14-006.36-089-072.1

О. Я. Назаренко

## ВИПАДОК ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЧЕРЕВОРОЗТИНУ І ВІДЕОЕНДОСКОПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРОЇ НА МІОМУ МАТКИ

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-089-072.1

О. Я. Назаренко

### СЛУЧАЙ СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧРЕВОСЕЧЕНИЯ И ВИДЕОЭНДОСКОПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОЙ МИОМОЙ МАТКИ

*Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина*

В работе анализируются наиболее распространенные ограничения для успешного выполнения лапароскопических и гистероскопических миомэктомий. Некоторые из этих ограничений носят сугубо субъективный характер и успешно преодолеваются хирургами с высокой квалификацией, о чем свидетельствуют данные, полученные из литературы и Интернета. Но потребности в выполнении операций подобного уровня сложности превышают численное наличие хирургов с высоким классом мастерства. Чревосечение с последующим применением медикаментозных и малоинвазивных технологий в определенных, особенно технически сложных, случаях позволяет безопасно избежать тяжелых интраоперационных рисков и нивелировать недостатки каждого метода лечения с надежным его результатом в отдаленном послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** миомэктомия, чревосечение, малоинвазивные технологии.

UDC 618.14-006.36-089-072.1

O. Ya. Nazarenko

### A CASE OF COMBINED USAGE OF ABDOMINAL SECTION AND VIDEOENDOSCOPY IN TREATMENT OF A PATIENT WITH UTERINE MYOMA

*The Military Medical Center of the South Region, Odessa, Ukraine*

Myomectomy is a complex, atypic efficient interference, which is characterized by substantial complications, arising up both intraoperation and in the post-operation period. The endoscopic mini-invasive surgical interference is the gold standard of efficient medical treatment in gynaecology.

The description of combined organ-saving treatment of the patient with uterine myoma is presented in the article, when implementation of traditional abdominal section with successful usage of modern medicinal and mini-invasive technologies, with the subsequent final convalescence.

The most widespread limitations for the successful implementation of laparoscopic and hysteroscopic myomectomy are analysed in the work. Some of them carry an especially subjective nature and are successfully overcome by surgeons with the high qualification. But the requirements in implementation of operations of such level of complication exceed the number of high quality surgeons. Abdominal section with the subsequent application of medicinal and mini-invasive technologies in a definite, especially technically complex cases allows safely to evade the severe intraoperation risks and level the defects of every method of treatment with reliable result in the remote post-operation period.

**Key words:** myomectomy, abdominal section, organ-saving methods.



## Вступ

Міома матки — одне з найпоширеніших захворювань жіночих статевих органів. У жінок раннього репродуктивного віку середня частота захворювання становить близько 1 %, а після 35 років цей показник сягає 25–35 % [1; 6; 8]. Хірургічний метод був і є головним у лікуванні даної патології, але майже 70 % операцій виконуються без збереження матки, що остаточно позбавляє жінок менструальної та репродуктивної функції. Незважаючи на досягнення сучасних медичних технологій, консервативна міомектомія й дотепер рідко виконується операція гінекологічного стаціонару [2; 5]. Таке становище зумовлене низкою об'єктивних і суб'єктивних причин. На відміну від гістеректомії, міомектомія більш атипове оперативне втручання, що пов'язано з різноманітністю морфологічної будови міомної матки. Консервативна міомектомія характеризується доволі значною частотою ускладнень, можливістю виникнення рецидиву і подальшими скаргами, пов'язаними з міомою матки [9; 12].

З упровадженням сучасних інноваційних медичних технологій переважна більшість операцій у гінекології виконуються ендоскопічно [3]. Перевага малоінвазивної хірургії особливо відчутна при виконанні органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку. Крім косметичного ефекту, ранньої активізації та реабілітації, незначної тривалості стаціонарного лікування, що в багатьох випадках становить одну добу, основна перевага органозберігаючої ендовідеохірургії у репродуктивному віці — це мінімізація спайкового процесу, який порушує функції маткових труб і яєчників [4]. Однак для виконання малоінвазивних операцій існують як об'єктивні, так і суб'єктивні обмеження. У певних клінічних ситуаціях не слід виключати можливості традиційної хірургії — як самостійного методу лікування, так і в поєднанні з досягненнями передових медичних технологій.

## Матеріали та методи дослідження

Наводимо власне спостереження клінічного випадку комбінованого органозберігаючого лікування хворої на множинну міому матки з геморагічним синдромом, ускладнену хронічною постгеморагічною анемією високого ступеня тяжкості.

Хвора Д., 22 роки (історія хвороби № 5347), надійшла до відділення гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіо-

ну (ВМКЦПР) зі скаргами на постійний ниючий біль унизу живота, аномальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, загальну слабкість, блідість шкірних покривів.

З анамнезу захворювання стало відомо, що у зв'язку з нерегулярними кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів хвора звернулася по спеціалізовану медичну допомогу до гінеколога за місцем проживання, де вперше була виявлена міома матки з геморагічним синдромом.

Дані УЗД свідчили про наявність субмукозного вузла. Була зроблена спроба гістероскопічної консервативної міомектомії. Зважаючи на великі розміри, вузол був лише частково резектований. Вирішено було виконати повторну гістероскопічну резекцію субмукозного міоматозного вузла після трьох ін'єкцій препарату агоніста гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ, Золадекс 3,6 мг), призначуваного за стандартною схемою — 1 раз на 28 днів. Повторне оперативне втручання планувалося виконати через 28 днів після останньої ін'єкції препарату.

Хворій було зроблено дві ін'єкції препарату Золадекс. На тлі розвитку нейровегетативних розладів, пов'язаних із гіпоестрогенією, у пацієнтки не спостерігалось очікуваної аменореї і, як наслідок, — нормалізації показників червоної крові. У зв'язку з необхідністю повторного оперативного лікування, поінформованості про труднощі органозберігаючого хірургічного лікування міоми матки, імовірності органовидаляючого втручання, у хворої визначався високий рівень нервово-психічного напруження і хронічного стресу. Пацієнтка відмовилася від третьої ін'єкції препарату і подальшого лікування.

До клініки гінекології ВМКЦПР вона звернулася по медичну допомогу через 2,5 міс. після останньої ін'єкції препарату аГнРГ — у зв'язку з аномальними матковими кровотечами, що посилювалися.

З анамнезу життя: спадковість не обтяжена, алергологічний анамнез без особливостей, менструації з 12 років, по 4 дні, через 28 днів, рясні, регулярні, болісні, останні півроку набули характеру ациклічних аномальних кровотеч. Статеве життя з 18 років, регулярне, контрацепція методом перерваного статевих акту, вагітностей не було.

З даних об'єктивного огляду: стан хворої задовільний. Центральна гемодинаміка в межах норми. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, бліді. Живіт правильної форми, при пальпації м'який, безболісний у всіх відділах. При гінекологічному дослідженні: зовнішні ста-



теві органи розвинені правильно, шийка матки конічної форми, безболісна при зміщенні, тіло матки дифузно збільшене до 10 тиж. вагітності; придатки матки з двох сторін не збільшені, безболісні при пальпації.

Із загального аналізу крові: гемоглобін — 57 г/л, еритроцити — 2,95 Т/л, гематокрит — 0,20, кольоровий показник — 0,6, ШОЕ — 42 мм/год, лейкоцити — 4,8 г/л, паличкоядерні лейкоцити — 1, сегментоядерні — 45, моноцити — 11, лімфоцити — 42. За даними біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, електрокардіограми патологічних відхилень від норми не виявлено.

За даними УЗД: тіло матки — 78 × 69 × 79 мм, біля задньої стінки інтрамуральний міоматозний вузол діаметром 70 мм, у порожнині матки — два субмукозних вузли діаметром 20 і 16 мм, ендометрій — 14 мм, правий яєчник розмірами 31 × 20 мм, лівий яєчник — 39 × 22 мм. Вільної рідини в черевній порожнині, малому тазі не виявлено (рис. 1).

З метою нормалізації показників червоної крові й створення можливості подальшого оперативного лікування хворій передопераційно протягом 3 днів було виконано переливання одноступінчастої еритроцитарної маси загальним об'ємом 800 мл. До моменту операції показники червоної крові становили: гемоглобін — 93 г/л, еритроцити — 3,75 Т/л, гематокрит — 0,33, ШОЕ — 22 мм/год.

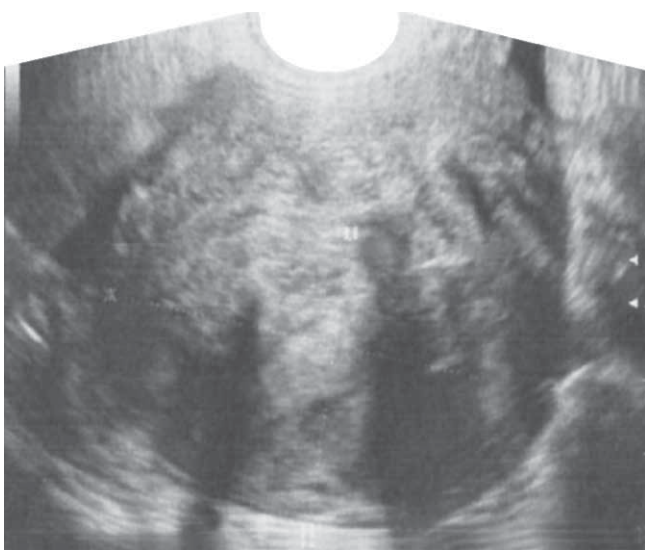
Від продовження лікування аГНРГ або селективними модуляторами прогестеронових рецепторів хвора категорично відмовилася. Можливість оперативного лікування у кілька етапів розглядала вкрай негативно.

Враховуючи, що тяжкі аномальні маткові кровотечі, як свідчили дані УЗД, спричинювали субмукозні вузли I типу діаметром 20 і 16 мм, вирішено було спочатку виконати їх гістероскопічне видалення.

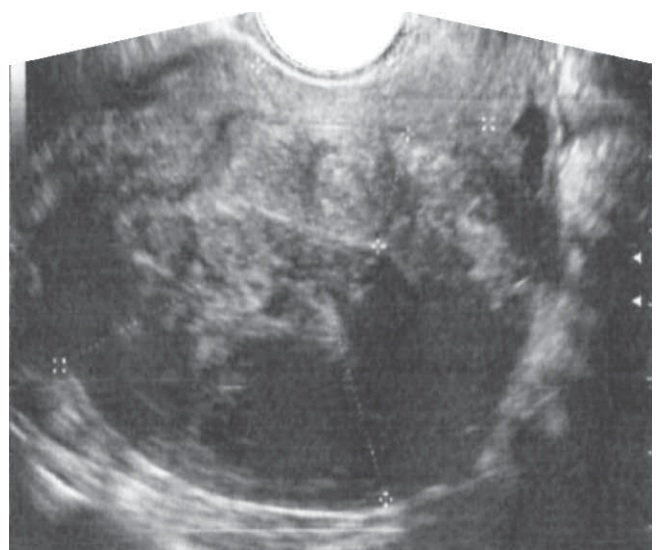
Під час гістероскопії порожнина матки була грубо деформована одним міоматозним вузлом II типу, що виходив із задньої стінки або дна матки. Після 40 хв гістероскопічної резекції вдалося вилучити до 50 г тканини міоматозного вузла. Більша частина вузла залишалася в тілі матки. Зважаючи на негативне ставлення хворої до можливості лікування в кілька етапів, подальше оперативне лікування вирішено продовжити методом череворозтину.

Черевна порожнина була розкрита типовим способом — доступом за Пфанненштилем. Інтраопераційно виявлено: тіло матки збільшене до 10 тиж. вагітності за рахунок міоматозного вузла субмукозно-інтрамуральної локалізації, додатково виявлено 6 вузлів субсерозної й інтрамуральної локалізації діаметром від 30 до 10 мм. Іншої патології у черевній порожнині не виявлено.

З метою зниження інтраопераційної кровотечі на нижню третину тіла матки накладено джгут у вигляді медичної гумової рукавички, що стискав маткові судини. Оскільки за даними УЗД імовірна локалізація міоматозного вузла — дно або задня стінка матки, виконано лінійний розріз завдовжки 7 см, що переходить із дна на задню стінку матки. На глибині до 5 мм від серозного покриву матки виявлена капсула міоматозного вузла. Останній частково гострим, частково тупим шляхом, з розкриттям слизової оболонки, вилучений із навколишнього міо-



а



б

Рис. 1. Ультразвукове дослідження до операції (а, б)



метрія. Діаметр вилученого вузла становив 85 мм. Тільки його третина розташовувалася в порожнині матки, значна її частина була резектована гістерорезектоскопом; дві третини вузла, що залишилися, мали інтрамуральну локалізацію.

Після відновлення цілісності ендометрія безперервним вікриловим швом дефект міометрія відновлений двошаровим вікриловим швом. Субсерозні міоматозні вузли, що залишилися, були енуклеювані. Цілісність міометрія відновлено окремими вікриловими швами. Після зняття судинистого джгута з перешийка матки здійснено контроль гемостазу. Черевна порожнина була дренована поліхлорвініловими дренажем, виведеним через центральну рану. Загальна тривалість оперативного втручання 110 хв, з яких перші 40 хв — гістероскопічний етап.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. У зв'язку з розкриттям порожнини матки та виконання операції на тлі хронічної постгеморагічної анемії хворій інтраопераційно і протягом 5 перших днів призначались антибактеріальні препарати широкого спектра дії. Пацієнтку активізовано на першу добу після операції. Дренаж із черевної порожнини вилучений на третю добу. У післяопераційному періоді трансфузії препаратів крові не проводилися. Хвору виписано зі стаціонару на восьму добу після операції. На момент виписування показники червоної крові становили: гемоглобін — 107 г/л, еритроцити — 3,87 Т/л, гематокрит — 0,38, ШОЕ — 27 мм/год. За даними гістологічного дослідження макропрепарату: тканина простої фібролейоміоми, ендометрій змішаного типу.

Довідавшись про «радикальність» виконаного оперативного втручання у вигляді видалення всіх міоматозних вузлів, відсутності необхідності повторних міомектомій, хвора вже в ранньому післяопераційному періоді почала відзначати різке зниження психоемоційного напруження, а саме: поліпшення настрою, нормалізацію сну, зникнення почуття тривоги і депресії. На тлі нормалізації емоційного стану жінка усвідомила необхідність подальшого призначення аГнРГ для профілактики рецидиву міоми і можливого аденоміозу як ускладнення внаслідок операції на матці. У післяопераційному періоді хворій призначено три ін'єкції препарату Золадекс дозою 3,6 мг кожні 28 днів.

На рис. 2 представлені дані УЗД, виконані напередодні 3-ї ін'єкції: тіло матки — 43 × 37 × 41 мм, не деформоване, ендометрій — 3 мм, розміри правого яєчника — 21 × 20 мм, лівого яєчника — 17 × 21 мм. Показники червоної кро-

ві: гемоглобін — 125 г/л, еритроцити — 4,25 Т/л, гематокрит — 0,47, ШОЕ — 5 мм/год.

Зважаючи на репродуктивні наміри пацієнтки, а також з метою усунення можливого спайкового процесу органів малого таза, що сформувався після відкритого оперативного втручання, визначення прохідності маткових труб, хворій було запропоноване виконання "Second Look" лапароскопічного оперативного втручання на 78-му добу після череворозтину. Прогрес у лікуванні основного захворювання був очевидним, тому пацієнтка без коливань погодилася на лапароскопічне втручання.

На момент повторної операції хвора скаржилася лише на вегетосудинні прояви медикаментозної гіпоестрогенії, проте, усвідомлюючи необхідність і очевидну результативність проведеного лікування, була позитивно мотивована і такі прояви сприймала як незначну тимчасову незручність на шляху до одужання. Зауважимо, що такі самі суб'єктивні відчуття після нерадикального гістероскопічного етапу вона вважала нестерпним побічним ефектом лікування, що не дає надії на одужання.

Типовим способом після створення карбоксиперитонеума в черевну порожнину через три лапаропорта введено оптику й інструменти. Зовсім неочікувано у цієї пацієнтки інтраопераційно виявлено мінімальний спайковий процес і майже відсутність спайок у ділянці додатків матки. Фімбріальні відділи маткових труб вільні. З боку тіла матки, додатків матки ніякої видимої патології не виявлено.

Після розсічення поодиноких безсудинних спайок між задньою стінкою матки і правим яєч-

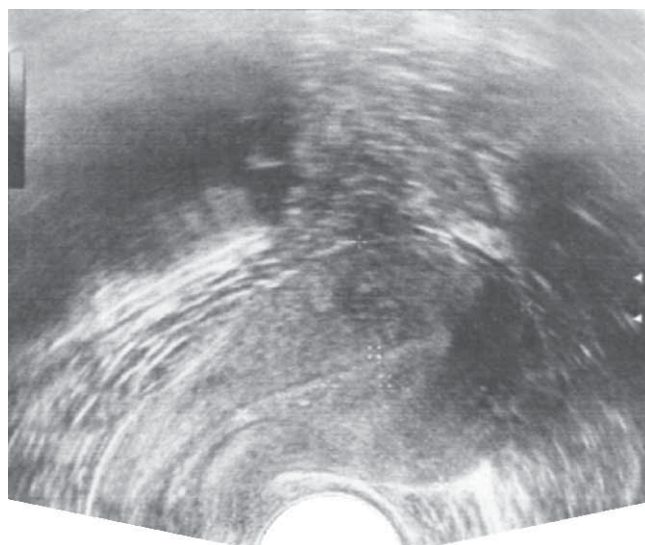


Рис. 2. Ультразвукове дослідження після операції та двох ін'єкцій агоніста гонадотропін-релізинг гормону



ником інструментом для внутрішньоматкових вливань виконана хромогідротубація. Розчин метиленового синього вільно, без значного механічного зусилля, через фімбріальні відділи маткових труб виливається в черевну порожнину. Черевна порожнина не дренована. Тривалість оперативного втручання, що полягало у виконанні діагностичної лапароскопії й хромогідротубації, становила менше 15 хв.

Стандартно інтраопераційно одноразово виконували антибіотикопрофілактику препаратами широкого спектра дії. Хвора самостійно активізувалася через 7 год після операції, одноразово була знеболена ненаркотичним анальгетиком, наступної доби була виписана додому. Пацієнтці дозволене зачаття через рік після череворозтину, з наступним розродженням методом кесаревого розтину.

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

Загальновідомі такі переваги малоінвазивних операцій порівняно з череворозтином, як мала травматичність, висока прецизійність оперативної техніки, нетривалий термін перебування у стаціонарі, зниження ризику виникнення гриж у післяопераційному періоді [2–4]. При цьому виправдане прагнення як у лікаря, так і у хворої виконати операцію з приводу міоми матки із застосуванням сучасної ендоскопічної техніки. Втім, незважаючи на переваги, як у гістероскопії, так і у лапароскопії існують певні обмеження при виконанні консервативної міомектомії.

Так, лімітуючим фактором ендоскопії є розмір і локалізація щодо шарів матки міоматозного вузла. Трансцервікальну міомектомію безпечно застосовувати при субмукозних вузлах 0 і I типу (класифікація Міжнародної федерації акушерів і гінекологів FIGO, 2011), діаметром до 4 см. Перед видаленням субмукозних вузлів II типу діаметром понад 5 см більшість клініцистів рекомендують проводити передопераційну підготовку агоністами ГнРГ [9; 10; 21].

Як зазначають автори, після другої ін'єкції препарату — агоніста ГнРГ міоматозні вузли можуть зменшитися на 30–40 %. Крім цього, у деяких пацієнток відзначається зменшення інтерстиціального компонента вузла і перехід його з II типу в I тип. Додатково знижується перфузія крові в маткових артеріях, що в цілому значно знижує інтраопераційну крововтрату [11; 16].

У клінічному випадку, що розглядається, первинний розмір субмукозного вузла II типу пе-

ревищував граничні 5 см, що додатково виявило відносну неефективність агоніста ГнРГ. Відсутність позитивного клінічного ефекту після гістерорезектоскопії та перших двох ін'єкцій препарату аГнРГ негативно налаштувала пацієнтку на подальше лікування.

Ультразвуковий метод діагностики, який є найдоступнішим, не завжди здатний дати адекватну картину розмірів і розташування міоматозних вузлів. Інші методи променевої діагностики, такі як КТ і МРТ, хоча й більш інформативні, є менш доступними і дорожчими. З другого боку, знаючи більш-менш точну топіку міоматозних вузлів, у хірурга все ж залишається надія на успіх малоінвазивного втручання. У складних клінічних випадках, наприклад як у описуваному нами, ендоскопію слід розглядати як діагностичний етап з подальшою конверсією до череворозтину.

При субсерозних й інтрамуральних міоматозних вузлах основним критерієм ефективності консервативної міомектомії є формування повноцінного рубця на матці, спроможного при наступній вагітності. Міоматозні вузли на ніжці або на широкій основі не становлять труднощів для міомектомії лапароскопічним доступом при будь-яких їхніх розмірах [13; 23].

Крім специфічних особливостей, властивих міомектомії, незалежно від доступу виконання, є низка негативних відмінностей, притаманних лапароскопічно виконуваній операції. По-перше, не в кожному випадку можливо технічно виконати енуклеацію міоми за розумний для операції проміжок часу, без зайвої крововтрати. Так, при інтрамуральній міомі діаметром більше 7 см хірургу слід об'єктивно розрахувати сили і не відкидати можливості виконання операції шляхом череворозтину, оскільки значна більшість таких операцій закінчується лапароконверсією до череворозтину [23].

Найтяжчим ускладненням міомектомії є розрив матки по рубцю під час вагітності. При лапароскопії можливість такого ускладнення може додатково зумовлюватися як зайвою коагуляцією тканини матки під час міомектомії з метою досягнення гемостазу, так і складнощами при ушиванні дефекту міометрія. На практиці таких проблем під час виконання ендоскопічної операції значно більше, ніж при череворозтині. Донині ушивання тканини матки — це технічно складний етап лапароскопічного втручання.

Відомо кілька методів зменшення розміру інтрамуральних міоматозних вузлів і зниження інтраопераційної крововтрати [7; 16]. Уже став класичним метод передопераційного викорис-



тання препаратів аГнРГ, частіше у вигляді трьох ін'єкцій кожні 28 днів, оперативне втручання виконують через місяць після останньої ін'єкції. Проте не в кожному випадку спостерігається, як зазначається у літературних джерелах, зменшення розміру вузла на 30–40 %. Дрібні міоматозні вузли зменшуються та маскуються, що не дозволяє їх вилучити під час міомектомії, зумовлюючи появу рецидиву у віддаленому післяопераційному періоді [15]. Після неoad'ювантної терапії аГнРГ щільність капсули вузла знижується, що розмиває межу між міомою та неушкодженим міометрієм, утруднюючи виконання енуклеації вузла.

Та, можливо, останній недолік неoad'ювантної медикаментозної терапії — це значна за часом і недешева відстрочка остаточного одужання, що, зрештою, вирішується шляхом оперативного втручання. Під час операції після лікування аГнРГ не виключається можливість череворозтину, а в окремих випадках — необхідність виконання органовидаляючої операції замість органозберігаючої.

Останнім часом як препарати для неoad'ювантної терапії використовують, поряд з аГнРГ, сучасні селективні модулятори прогестеронових рецепторів, а саме уліпристалу ацетат [7]. Проводиться порівняльний аналіз щодо ефективності використання тих чи інших препаратів, але, як свідчать попередні дані, значної різниці між ними не спостерігається [11; 16].

Метод емболізації маткових артерій (ЕМА) розглядається як альтернатива органовидаляючій операції. Пацієнткам, які мають репродуктивні наміри, цей метод небажаний, хоча є повідомлення про відсутність негативного впливу на репродуктивну функцію жінки [7]. Застосування ЕМА з метою передопераційної підготовки для малоінвазивної органозберігаючої операції розглядалось у поодиноких дослідницьких роботах і не може використовуватися у жінок, які не реалізували свій репродуктивний потенціал [10; 14].

Останнім часом в Інтернеті демонструються яскраво та технічно виконані міомектомії великих інтрамуральних вузлів і технічно блискуче ушивання ложа вузла після попередньої тимчасової оклюзії маткових і внутрішніх клубових артерій кліпсами або судинними затискачами [17–20]. Однак вельми непокоїть ускладнення, що реально існує і не виключається, яке може виникнути під час препарування, видалення, затискання судини, а також зняття затискачів з означених судин. Такі блискучі опе-

рації характеризуються високим ризиком, сьогодні вони є ексклюзивними.

Випадок, описаний нами, являє собою успішне поєднання череворозтину, ад'ювантної медикаментозної терапії та лапароскопічного адгезіолізісу, проведених в оптимальний термін, поки не сформувалася зріла сполучна рубцева тканина між спаяними після череворозтину органами черевної порожнини.

Відкрита консервативна міомектомія існує в арсеналі хірургів уже багато років, вона відносно безпечна й одразу дозволяє виконати ключове оперативне втручання, яке усуває у пацієнта психоемоційне напруження щодо невідомості стану свого здоров'я. Ад'ювантне застосування аГнРГ, крім профілактики рецидиву міоми та генітального ендометріозу, ризик виникнення якого значно зростає після оперативного втручання на матці [22], ймовірно, якимось чином впливає на спайковий процес, зменшує його та запобігає йому. На такий висновок може наштовхнути практична відсутність спайкового процесу у спостережуваної нами хворої, але для підтвердження або спростування цієї думки потрібні додаткові дослідження. Заключна лапароскопія не становить технічних труднощів. Означений підхід комбінованого лікування може використовуватися у менеджменті складних клінічних випадків у хворих репродуктивного віку з міомою матки.

**Ключові слова:** міомектомія, череворозтин, малоінвазивні технології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М., Непорада С. М. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку. *Одеський медичний журнал*. 2014. № 2. С. 37–40.
2. Запорожан В. М. Оперативна гінекологія : практичний poradник. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008.
3. Запорожан В. М., Гладчук І. З., Рожковська Н. М. Ендоскопічна хірургія в гінекологічній клініці. *Шпитальна хірургія*. 2008. № 4. С. 32–40.
4. Гладчук І. З. Лапароскопические гинекологические операции на современном этапе. *Практическая медицина*. 2012. № 3. С. 21–29.
5. Іванюта С. О. Органозберігаючі операції — сучасна необхідність в лікуванні лейоміом. *Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України*. К. : Інтермед, 2008. С. 595–599.
6. Веропотвелян П. Н., Бондаренко А. А., Веропотвелян Н. П. Миома матки у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2015. № 10 (106). С. 153–156.



7. Татарчук Т. Ф. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 6 (20). С. 9–20. URL : [www.reproduct-endo.com.ua](http://www.reproduct-endo.com.ua). № 6 (20) / грудень 2014
8. Chayka K. V. Modern views on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine leiomyoma. *Medical and social problems of the family in 2012*.
9. Гинекология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой [и др.]. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 704 с.
10. Адамян Л. В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация : клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л. В. Адамян. Москва, 2015.
11. Подзолкова Н. М., Коренная В. В., Колода Ю. А. Миома матки : учеб. пособие. Москва, 2015. 160 с.
12. Shchukina N. A., Sheina E. N., Barinova I. V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa*. 2014. Vol. 5. P. 28–31.
13. Young S. L., Al-Hendy A. Potential Nonhormonal Therapeutics for Medical Treatment of Leiomyomas. *Uterine Leiomyomas: Options and Choices* / ed. B. R. Carr. Seminars. *Reprod. Med.* 2004. Vol. 22 (2). P. 121–130.
14. Hehenkamp W. J., Volkens N. A., Birnie E. Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids; outcomes of randomized trials. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008. Vol. 22 (12). P. 663–665.
15. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152 (2). P. 119–125. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.010>; PMID:20933150
16. Kirjushchenkov A. P. A myoma of uterus. *Doctor*. 2012. Vol. 1. P. 2–5.
17. Лапароскопия матки (большая миома) — Урок: наложение клипс на маточные артерии. URL : <https://www.youtube.com/watch?v=gPnfawWNK0g>
18. Урок лапароскопии: клипирование маточных сосудов. URL : <https://www.youtube.com/watch?v=ZAd6m8C6Ot8>
19. Луцевич О. Э., Галлямов Э. А., Насырова Н. И., Гаврилов М. В. Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий. URL : <http://www.endocenter.ru/index.php>
20. Пучков К. В., Подзолкова Н. М., Коренная В. В. и др. Совершенствование лапароскопической миомэктомии путем временной окклюзии внутренних подвздошных артерий. URL : <http://www.puchkovk.ru/technology/laparoskopicheskaya-miomektomia/>
21. Di Spiezio Sardo A., Mazzon I., Bramante S. et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum. Reprod. Update*. 2008. Mar–Apr. Vol. 14, N 2. P. 101–119.
22. Yeniel O., Cirpan T., Ulukus M. et al. Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 34 (3). P. 163–167.
23. Назаренко О. Я. Лапароскопічні органозберігаючі операції в лікуванні міоми матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Одеса, 2006. 20 с.
1. Zaporozhan V.M., Neporada S.M. Risk factors of uterine myoma in reproductive women. *Odes. med. zhurnal* 2014; 2: 37-10.
2. Zaporozhan V.M. *Operatyvna hinekolojiya: praktychnyy poradnyk*. Odesa, Odes. derzh. med. un-t, 2008.
3. Zaporozhan V.M., Hladchuk I.Z., Rozhkovska N.M. Endoscopic surgery in gynecological clinic. *Shpytalna khiruriya* 2008; 4: 32-40.
4. Gladchuk I.Z. Laparoscopic surgery at the modern stage. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 3: 21-29.
5. Ivanyuta S. O. Orhanozberihayuchi operatsii. suchasna neobkhidnist v likuvanni leyomiom. Zbirnyk nauk. prats asotsiatsiyi akusheriv-hinekolohev Ukrainy. Kyiv, Intermed, 2008: 595-599.
6. Veropotvelyan P.N., Bondarenko A.A., Veropotvelyan N.P. Uterine myoma in reproductive women. *Zdorovye zhen-shchiny* 2015; 10 (106): 153-156.
7. Tatarchuk T.F. A new era in treatment of uterine myoma in women of different age group. *Reproduktyvna endokrynologiya* 2014; 6 (20). P. 9-20. URL: [www.reproduct-endo.com.ua](http://www.reproduct-endo.com.ua).
8. Chayka K.V. Modern views on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine leiomyoma. *Medical and social problems of the family in 2012*.
9. Saveleva G.M. et al. *Ginekologiya: Natsionalnoe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 704 p.
10. Adamyan I.V. *Mioma matky: diagnostyka, lechenie i reabilitatsiya: klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh*, ed. by Adamyan I.V. Moscow, 2015.
11. Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Koloda Yu.A. *Mioma matky: ucheb, posobie*. Moscow, 2015, 160 p.
12. Shchukina N.A., Sheina E.N., Barinova I.V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa* 2014; 5: 28-31.
13. Young S.L., Al-Hendy A. Potential Nonhormonal Therapeutics for Medical Treatment of Leiomyomas. *Uterine Leiomyomas: Options and Choices*. Ed. by B.R. Carr. Seminars. *Reprod. Med.* 2004; 22 (2): 121-130.
14. Hehenkamp W.J., Volkens N.A., Birnie E. Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids; outcomes of randomized trials. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008; 22 (12): 663-665.
15. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2010; 152 (2): 119-125. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.010>; PMID:20933150
16. Kirjushchenkov A.P. A myoma of uterus. *Doctor* 2012; 1: 2-5.
17. Laparoskopiya matki (bolshaya mioma). Urok: nalozhenie klips na matochnye arterii. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=gPnfawWNK0g>
18. Urok laparoskopii: klipirovanie matochnykh sosudov. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=ZAd6m8C6Ot8>



19. Lutsevich O.E., Gallyamov E.A, Nasyrova N.I., Gavrillov M.V. *Laparoskopicheskaya miomektomiya s vremennoy okklyuziey vnutrennikh podvzdoshnykh arteriy*. URL: <http://www.endocenter.ru/index.php>

20. Puchkov K.V., Podzolkova N.M., Korennaya V.V. et al. *Sovershenstvovanie laparoskopicheskoy miomektomii putem vremennoy okklyuziey vnutrennikh podvzdoshnykh arteriy*. URL: <http://www.puchkovk.ru/technology/laparoskopicheskaya-miomektomia/>

21. Di Spiezio Sardo A., Mazzon I., Bramante S. et al. *Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of*

*surgical techniques. Hum. Reprod. Update* 2008. Mar-Apr; 14 (2): 101-119.

22. Yeniel O., Cirpan T., Ulukus M. et al. *Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. Clin. Exp. Obstet. Gynecol* 2007; 34 (3): 163-167.

23. Nazarenko O. Ya. *Laparoskopichni orhanozberihayuchi operatsii v likuvanni miomy matky*. Thesis for Candidate of medical sciences, speciality 14.01.01, Odessa, 2006, 20 p.

*Надійшла до редакції 04.01.2018*

*Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Зелінський,  
дата рецензії 09.01.2018*

*Передплачуйте  
і читайте*



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводять-

ся роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічному порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ 8302:2015. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

#### **Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

#### **Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

#### **Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–2013 і ГОСТ 7.12–93.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми)



форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

*Редакційна колегія*

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.





9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The referenc-

es shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU 8302:2015. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–2013 and GOST 7.12–93.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pic-



tures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a

preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founder*

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,  
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

## *Science Editor*

Corresponding fellow of NAMS of Ukraine, Honoured Worker  
of Science and Technology, MD, professor V. Y. KRESYUN

## *Executive Secretary*

Candidate of Medical Sciences, assist. professor N. O. ROMANOVA

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, I. Yu. Bori-  
syuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky,  
V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S.  
Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko,  
A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova, V. O. Sytnikova, O. I.  
Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati  
– O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odes-  
sa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang –  
Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova –  
Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of  
Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology  
of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great  
Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius  
University of Constanta (Romania)

# 2018



	Січень	Лютий	Березень
Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25

	Квітень	Травень	Червень
Пн	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Вт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Ср	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Чт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Пт	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Сб	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Нд	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Нд	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30

