

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 12, 2016, № 1-2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

CONTENTS

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Панова Т.И., Бортникова А.К. Влияние коррекции гликемии на восстановление утилизации глюкозы тканями мозга у алкоголизованных крыс

4

Бережная М.А. К вопросу о межполушарной асимметрии лобных долей головного мозга человека

12

Чекман І.С., Горчакова Н.О., Дорошенко А.М., Прискока А.О., Савченко Д.С., Сімонов П.В. Дослідження фармакологічних властивостей наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами

16

Пікас О.Б., Петренко В.І, Брюзгіна Т.С. Особливості спектра жирних кислот ліпідів у плазмі та еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію і порівняльний аналіз їх показників

25

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Марушко Ю.В., Асонов А.О. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей на фоні дефіциту цинку

31

Науменко О.М., Васильєв В.М., Гомза Я.Ю. Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань вуха і верхніх дихальних шляхів

37

THEORETICAL MEDICINE

Panova T.I., Bortnikova A.K. Influence of glycemia correction onto recovery of glucose disposal by brain tissue in alcohol-induced rats

Berezhna M.A. Concerning the issue of hemispheric asymmetry of human frontal lobes

Chekman I.S., Gorchakova N.A., Doroshenko A.M., Prysokka A.O., Savchenko D.S., Simonov P.V. Study of pharmacological properties of metal nanoparticles and their conjugates with organic compounds

Pikas O.B., Petrenko V.I., Bryuzgina T.S. Fatty acids and lipids spectrum detected in plasma and erythrocytes of patients with caseous pneumonia, comparative analysis of characteristics

CLINICAL MEDICINE

Marushko Yu.V., Asonov A.O. Peculiarities of chronic gastroduodenitis in children with zinc deficiency

Naumenko A.N. Vasiliev V.M., Gomza Y.Y. Peculiarities of new methods of diagnostics, treatment and prevention of otolaryngological diseases

<i>Петренко О.В.</i> Комплексная оценка состояния вспомогательного аппарата глаза при травматических повреждениях	46	<i>Petrenko O.V.</i> Complex evaluation of the structures auxiliary to the eye with its injuries	
<i>Хоменко Л.О., Остапко О.І., Біденко Н.В., Голубєва І.М.</i> Вплив навколишнього середовища на стоматологічне здоров'я дітей України	51	<i>Khomenko L., Ostapko O., Bidenko N., Golubeva I.</i> Influence of environment on oral health status of children in ukraine	
<i>Хоменко Л.О., Остапко О.І., Біденко Н.В., Голубєва І.М., Воєвода О.О., Дуда О.В.</i> Вплив стану організму на стоматологічні захворювання у дітей та підлітків	59	<i>Khomenko L., Ostapko O., Bidenko N., Golubeva I., Voevoda O., Duda O.</i> General health status influence on stomatological diseases of children and teenagers	
<i>Колеснікова І.П., Мохорт Г.А., Колесніков М.М., Петрусевич Т.В., Зубленко О.В., Глушко-Маківська А.П., Соколовська О.О.</i> Загальна оцінка стану захворюваності на вакцинопрофілактировані інфекції в Україні (1944-2014 рр.), за основними епідеміологічними критеріями	65	<i>Kolesnikova I.P., Mokhort G.A., Kolesnikov M.M., Petrusevich T.V., Zublenko O.V., Glushko-Makivska A.P., Sokolovska O.O.</i> Overall assessment of incidence of vaccine-preventable diseases in ukraine (1944-2014) according to basic epidemiological criteria	
<i>Соловійов С.О., Мохорт Г.А., Дзюблик І.В.</i> Визначення залежних від віку параметрів епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні	73	<i>Soloviov S.O., Mokhort H.A., Dzyublyk I.V.</i> Determination of age-dependent parameters of rotavirus infection epidemic process in Ukraine	
ОГЛЯДИ		REVIEW	
<i>Кондратюк В.Є., Сидорова М.В., Бичкова Н.Г., Бейко Г.В., Бичков О.А.</i> Увеїт та спондилоартрит – спільне та відмінне у імунній ланці патогенезу	79	<i>Kondratiuk V.E., Sidorova M.V., Bychkova N.G., Bejko H.V., Bychkov O.A.</i> Uveitis and spondyloarthritis – common and different links in immune pathogenesis	
<i>Хайтович М.В.</i> Транспортер лікарських засобів глікопротеїн-р: клінічне значення	87	<i>Khaitovych M.V.</i> Drug transporter glycoprotein-p: clinical relevance	
<i>Яницька Л.В., Гайова Л.В., Осінська Л.Ф., Прадій Т.П.</i> Патогенез і шляхи корекції діабетичної ретинопатії. Огляд	95	<i>Yanitska L.V., Gaeva L.V., Osinska L.P., Pradi T.P.</i> Pathogenesis and mechanisms of correction of diabetic retinopathy. Review	
ХРОНІКА		CHRONIC	
<i>Дудка П.Ф., Тарченко І.П., Добрянський Д.В., Резнікова Н.М.</i> Спадкоємці госпітальєрів на сторожі здоров'я та життя (до 135-річчя служби швидкої медичної допомоги в Україні)	101	<i>Dudka P.F., Tarchenko I.P., Dobrianskiy D.V., Reznikova N.M.</i> Successors of hospitallers guarding human life and health	
<i>Мотрич микола семенович</i> (до 120 річниці від дня народження)	111		

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГЛИКЕМИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ТКАНЯМИ МОЗГА У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Панова Т.И., Бортникова А.К.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина
panova-tatyana@mail.ru

Рецензенты: чл.-кор. Чайковский Ю.Б., проф. Ивнев Б.Б.

Актуальность. В алкоголизируемом организме ткани, особенно нервная, теряют способность утилизировать глюкозу и снижают её потребление.

Цель: выяснить возможность восстановления способности тканей алкоголизируемого организма утилизировать глюкозу.

Материалы и методы. Определяли артериовенозную разницу по глюкозе для мозга (*arteria carotis communis – confluens sinuum*) и для всего организма в целом (*arteria carotis communis – vena femoralis*) натошак и через 30 минут после глюкозной нагрузки (0,33 мл 20 % глюкозы, внутривенно) у алкоголизируемых (n=30) и контрольных (n=20) крыс. С целью выяснения возможности обратимости нарушений углеводного метаболизма алкоголизируемые (n=10) и контрольные (n=10) крысы получали принудительное усиленное углеводное питание (1 мл 40 % крахмального киселя, per os, 3 раза в день, 30 дней).

Результаты. Натощак у контрольных крыс артериовенозная разница по глюкозе составила: для мозга – $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, для всего организма – $0,5 \pm 0,1$ ммоль/л; а у алкоголизируемых животных: $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л и $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно. После глюкозной нагрузки артериовенозная разница была у контрольных крыс: для мозга – $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л, для всего организма – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л; а у алкоголизируемых животных: $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно. Метаболическая коррекция уровня гликемии путём усиленного питания приводила к увеличению утилизации глюкозы не всегда. У контрольных крыс повышалась артериовенозная разница только для всего организма ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л), но не для мозга ($0,7 \pm 0,1$ ммоль/л). А у алкоголизируемых животных артериовенозная разница повышалась и для мозга ($0,6 \pm 0,1$ ммоль/л), и для всего организма ($0,5 \pm 0,1$ ммоль/л).

Выводы. Нарушения углеводного метаболизма при алкоголизме носят обратимый характер. Усиленная углеводная диета способствует восстановлению нормогликемии и усвоению глюкозы из крови.

Ключевые слова: артериовенозная разница по глюкозе для мозга и всего организма, метаболическая коррекция гликемии, алкоголизируемые крысы

Актуальность. В серии экспериментов на алкоголизируемых крысах мы накопили ряд сведений, уточняющих и дополняющих существующие представления о нарушениях углеводного метаболизма при алкоголизме. А именно: ткани, особенно нервная, снижают потребление глюкозы не только в условиях гипогликемии, но даже и в условиях искусственной краткосрочной гипергликемии (определено по уменьшению артериовенозной разницы по глюкозе) [3]; мозг начинает потреблять глюкозы даже меньше, чем другие ткани (определено по артериовенозной разнице по глюкозе) [3]; глюкоза теряет свои гедонические свойства (определено по отказу крыс от глюкозы в пище в условиях свободного выбора) [2]; потребление алкоголя обратно пропорционально потреблению глюкозы (определено по предпочтению разных видов питья в условиях свободного выбора) [2]; степень выраженности кетоза прямо пропорциональна продолжительности алкоголизации [9]. Также мы в течение 30 дней корректировали уровень гликемии у алкоголизируемых крыс путём

ежедневного, трижды в сутки, принудительного перорального введения по 1 мл 40 % киселя из крахмала. Обнаружили, что это способствовало снижению кетонурии, снижению добровольного потребления раствора этанола и повышению потребления воды и раствора глюкозы в условиях свободного выбора, по сравнению с контрольными животными [9].

Эти наблюдения позволили нам сформулировать две рабочие гипотезы. Первая: в условиях длительной алкогольной гипогликемии мозг не просто переходит на питание кетоновыми телами, но он утрачивает способность утилизировать глюкозу. Более того, мозг становится зависим от кетоновых тел, поэтому фактически алкогольная зависимость, по своей сути – это метаболическая зависимость от кетоновых тел. Вторая гипотеза: наблюдаемые метаболические изменения при алкоголизме носят обратимый характер. Чтобы оценить правильность гипотез

Цель: выяснить возможность восстановления нарушенной способности тканей алкоголизируемого организма утилизировать глюкозу.

Для этого необходимо определить артериовенозную разницу по глюкозе в условиях моделирования разных уровней гликемии длительно и кратковременно. Это позволит понять возможности метаболической коррекции алкоголизированного организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поскольку изначально перестройка углеводного метаболизма в алкоголизированном организме провоцируется длительной гипогликемией [1], то дизайн нашего эксперимента базируется на идее от обратного: мы моделировали нормогликемию в течение продолжительного времени. Достигали этого с помощью усиленного принудительного питания крыс. Кратковременную гипергликемию моделировали с помощью внутривенного введения глюкозы.

Эксперимент выполнен на 50 самцах белых крыс массой 200-250 г в условиях вивария с принудительной вентиляцией и поддерживаемой температурой 17-22° С.

20 крыс составили контрольную группу и 30 – экспериментальную.

Животные экспериментальной группы предварительно в течение 16 недель подвергались принудительной алкоголизации 10 % этанолом.

Контрольные животные всё это время содержались на обычном питьевом и пищевом рационе для грызунов при свободном доступе к кормушкам и поилкам.

После окончания принудительной 16-недельной алкоголизации все животные (и контрольные, и экспериментальные) находились в условиях свободного выбора пищи и питья. При этом обе группы были разделены на подгруппы, по 10 особей в каждой.

Животные первых подгрупп послужили контролем в своих группах. Их сразу вывели из эксперимента, предварительно исследовав кровь на содержание глюкозы.

Животным вторых подгрупп в течение 30 дней ежедневно три раза в день с интервалом 5 часов с помощью шприца без иглы вводили *per os* 1 мл заваренного киселя из 40 % крахмала (в пересчёте на глюкозу – это 2,0 г/кг веса животного). Выбор крахмала обусловлен тем, что этот сложный полисахарид с разветвлённой цепью в желудочно-кишечном тракте крысы расщепляется достаточно долго, образовавшаяся глюкоза всасывается постепенно, что обеспечивает поддержание стабильного уровня глюкозы в крови длительное время и не провоцирует перенапряжение инсулярного аппарата. Фактически пероральное введение густого киселя из крахмала можно приравнять к усиленному питанию углеводами (усиленной углеводной диете). Алкоголизированным животным третьей подгруппы в течение 30 дней после окончания принудительной алкоголиза-

ции гипогликемию не корректировали, они также служили контролем для второй подгруппы алкоголизированных животных.

Для выяснения степени утилизации глюкозы мозгом определяли концентрацию этой молекулы в артериальной крови, взятой из общей сонной артерии (*a. carotis communis*), и в венозной крови, взятой из слияния синусов мозга (*confluens sinuum*). Для оценки утилизации глюкозы организмом в целом выясняли артериовенозную разницу между артериальной кровью из *a. carotis communis* и венозной кровью из бедренной вены (*v. femoralis*). Пользовались анатомическим атласом крысы [8].

Из каждого из указанных сосудов взятие крови осуществляли дважды: утром натощак и через 30 минут после моделирования краткосрочной гипергликемии. Краткосрочную гипергликемию моделировали путём введения в *v. femoralis* 0,33 мл 20 % глюкозы (из расчёта 1,65 мл на 100 г веса животного) со скоростью 0,5 мл/мин. Такое количество глюкозы (0,33 г/кг) соответствует внутривенному тесту для определения толерантности организма к глюкозе.

Чтобы животные были в состоянии натощак, накануне вечером из клеток убирали кормушки.

Взятие крови из сосудов осуществляли в остром эксперименте, под тиопенталовым наркозом, 90 мг/кг.

Были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях, и постановления Первого национального конгресса по биоэтике [4].

Уровень глюкозы в цельной крови определяли с помощью глюкометра и тест-полосок (*Longevita*, Великобритания). Чувствительность метода 0,1 ммоль/л. Предварительно провели калибровочное исследование, определяя уровень глюкозы в одних и тех же образцах крови ($n = 20$) с помощью глюкометра и глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов (*Lachema*). Расхождений в результатах, с точностью до 0,1 ммоль/л, выявлено не было. Авторы выражают благодарность проф. Л.В. Натрус за оказанное содействие в построении калибровочной кривой.

При обработке результатов экспериментов использовали пакет *MedStat* [6].

Так как распределение значений уровня глюкозы в крови не отличалось от нормального, то были применены параметрические методы статистического анализа. Для представления данных в работе приводится среднее значение уровня глюкозы в крови \bar{X} (ммоль/л) и стандартное отклонение s , с указанием доверительных интервалов (ДИ).

В ходе дисперсионного анализа были проведены парные сравнения средних в выборках, с использованием критерия Стьюдента, и сравнения с контрольной группой, с использованием критерия Даннета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобства рассмотрим полученные результаты содержания глюкозы в крови: 1) отдельно в каждой подгруппе; 2) отдельно натощак и после внутривенной глюкозной нагрузки.

1 подгруппа контрольной группы здоровых крыс

У здоровых животных контрольной группы содержание глюкозы натощак в артериальной крови колебалось в пределах от 6,5 до 8,3 ммоль/л, составляя в среднем 7,5±0,6 ммоль/л. В венозной крови уровень глюкозы был ниже: в *confluens sinuum* 6,8±0,6 ммоль/л, а в *v. femoralis* 7,0±0,6 ммоль/л. Таким образом, артериовенозная разница по глюкозе для мозга лежала в пределах 0,5-0,8 ммоль/л, а для всего организма в целом – в пределах 0,3-0,6 ммоль/л (табл. 1).

Для сравнения, другие исследователи получили следующие показатели потребления глюкозы мозгом: 4,5-5,3 мг/100 г ткани в минуту [5]; 9% (0,5 ммоль/л) [5]; 13,1 мг/ 100 мл крови [10]; 0,054 мг/1г мозга/мин [10]; 0,30 мкмоль/г/мин [10]; 0,508±0,063 ммоль/г в минуту [13]; 0,8 ммоль/л [7]. Все эти величины выражены в разных единицах измерения, но если их пересчитать на ммоль/л, то они близки или совпадают с нашими данными.

При сравнении значений артериовенозной разницы по глюкозе для мозга и для всего организма

были выявлены статистически значимые различия, $p < 0,01$. В нашем эксперименте для каждого отдельно взятого животного разница в утилизации глюкозы мозгом и организмом в целом составляла 0,1-0,3 ммоль/л. Из этого можно сделать вывод, что мозг потребляет глюкозу активнее, чем другие ткани.

Введение глюкозы приводило к повышению концентрации глюкозы в артериальной крови до 9,1±0,8 ммоль/л. Соответственно, и в венозной крови также наблюдалось повышение: в *confluens sinuum* до 8,3±0,8 ммоль/л, а в *v. femoralis* до 8,2±0,8 ммоль/л. Таким образом, после глюкозной нагрузки у здоровых животных контрольной группы артериовенозная разница для мозга статистически значимо ($p < 0,01$) возросла, в среднем на 0,1 ммоль/л, по сравнению с пробами натощак, и составила 0,8±0,1 ммоль/л (табл. 1). Увеличение артериовенозной разницы по глюкозе для мозга в условиях гипергликемии наблюдали и другие авторы [16].

Усвоение глюкозы организмом, в целом, в результате глюкозной нагрузки осуществилось в большей степени: артериовенозная разница возросла ($p < 0,01$), по сравнению с пробами натощак, с 0,5±0,1 ммоль/л до 0,9±0,1 ммоль/л, т.е. в среднем показатели увеличились на 0,4 ммоль/л и находились в пределах 0,8-1,0 ммоль/л (табл. 1). Иными словами, теперь мозг потреблял глюкозу даже в меньшей мере, чем организм в целом, что является парадоксальным.

Таблица 1

Влияние 30-дневного усиленного питания крахмалом на усвоение глюкозы мозгом и организмом в целом у здоровых и алкоголизованных крыс

Группа	Подгруппа	Условия взятия крови	Концентрация глюкозы в крови разных сосудов, ммоль/л			Артериовенозная разница, ммоль/л	
			Arteria carotis communis	Confluens sinuum	Vena femoralis	Мозга	Общая
Контроль	Изначально, n = 10	Натощак	7,5±0,6	6,8±0,6	7,0±0,6	0,7±0,1	0,5±0,1
		Глюкозная нагрузка	9,1 ±0,8 #	8,3±0,8 #	8,2±1,4 #	0,8±0,1 #	0,9±0,1 #
	Через 30 дней усиленного питания крахмалом, n = 10	Натощак	7,6±0,3	6,9±0,5	7,1±0,4	0,7±0,2	0,7±0,3*
		Глюкозная нагрузка	9,8±0,4#	9,0±0,6#	8,9±0,3#	0,8±0,1#	0,9±0,3 #
Алкоголи-зиро-ванные	Через 16 недель алкоголизации, n = 10	Натощак	3,4±0,3 *	3,2±0,3*	3,0±0,4 *	0,2±0,1 *	0,4±0,1 *
		Глюкозная нагрузка	5,0±0,4*#	4,8±0,4*#	4,3±0,3*#	0,2±0,1 *	0,7±0,1*#
	Через 30 дней после отмены алкоголя и начала питания крахмалом, n = 10	Натощак	6,4±0,6* ¹	5,8±0,6* ¹	5,8±0,5* ¹	0,6±0,2* ¹	0,5±0,1 ¹
		Глюкозная нагрузка	8,4±0,4* ¹	7,7±0,5* ¹	7,5±0,3* ¹	0,7±0,3* ¹	0,9±0,2* ¹
	Через 30 дней после отмены алкоголя, но без питания крахмалом, n = 10	Натощак	4,8±0,5* ¹	4,6±0,4* ¹	4,4±0,4* ¹	0,2±0,1*	0,4±0,2*
		Глюкозная нагрузка	6,8±0,6* ¹	6,6±0,3* ¹	6,1±0,5* ¹	0,2±0,2*	0,7±0,1*#

Примечание: * – статистически значимые различия, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (здоровых крыс); # – статистически значимые различия показателей до и после глюкозной нагрузки внутри одной группы; ¹ – статистически значимые различия, по сравнению с аналогичными показателями крыс экспериментальной группы, 1 подгруппы (через 16 недель алкоголизации).

Моделирование кратковременной гипергликемии дало нам возможность оценить способность мозга и других тканей утилизировать избыток энергетического субстрата – глюкозы.

Очевидно, что более полная утилизация глюкозы организмом в целом происходила под действием выброса инсулина, спровоцированного глюкозной нагрузкой. Известно, что инсулин в 20 раз повышает транспорт молекулы глюкозы через мембрану внутрь клеток благодаря активации переносчиков для глюкозы – глюкокиназы и гексокиназы [1].

2 подгруппа контрольной группы здоровых крыс – после 30-дневного введения крахмала

Длительное, на протяжении 30 дней, усиленное питание густым киселем из крахмала у здоровых крыс не привело к статистически значимому изменению гликемии натошак: в *a. carotis communis* она оставалась на уровне $7,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,126$; в *confluens sinuum* $6,9 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,454$, а в *v. femoralis* $7,1 \pm 0,4$ ммоль/л, $p=0,233$. Артериовенозная разница по глюкозе для мозга тоже не изменилась, сохраняя значения $0,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p=0,766$ (табл. 1). Но артериовенозная разница для целого организма выросла в среднем на $0,2$ ммоль/л ($p<0,01$) и достигла такого же значения, как аналогичный показатель для мозга: $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Характер таких изменений указывает на напряжение инсулярного аппарата и усиленную секрецию инсулина, что обеспечивает, во-первых, увеличение поглощения глюкозы мышцами и печенью, но не мозгом, и, во-вторых, сохранение нормогликемии, несмотря на повышенное питание. Сохранение артериовенозной разницы для мозга на прежнем уровне, характерном для обычного режима питания, свидетельствует о жёстком гомеостазе этого органа и о мощных регуляторных механизмах, обеспечивающих этот гомеостаз.

Внутривенная глюкозная нагрузка у этих животных, как и следовало ожидать, провоцировала гипергликемию: в *a. carotis communis* – до $9,8 \pm 0,4$ ммоль/л, $p<0,01$; в *confluens sinuum* – до $9,0 \pm 0,6$ ммоль/л, $p<0,01$, а в *v. femoralis* $8,9 \pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,01$. Любопытно, что степень утилизации глюкозы тканями, хотя и повысилась по сравнению с показателями натошак, но не превысила аналогичные показатели при глюкозной нагрузке у обычных здоровых животных, не подвергавшихся дополнительному усиленному питанию. А именно: по сравнению с показателями натошак, артериовенозная разница для мозга повысилась в среднем на $0,1$ ммоль/л ($p<0,01$) и составляла $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л, а для целого организма – на $0,2$ ммоль/л ($p<0,01$) и составляла $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л (табл.1).

Видимо, для мозга величину глюкозы $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л следует считать той максимальной, которую мозг способен усвоить (даже в экстремальных

ситуациях). Аналогично, для всех остальных тканей величину $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л следует считать той предельной, усвоение которой может обеспечить максимально функционирующий инсулярный аппарат. Под экстремальной ситуацией мы понимаем глюкозную нагрузку на фоне принудительной гиперфагии.

Переходя к обсуждению результатов в экспериментальной группе, заметим, что факт наличия сформированной алкогольной зависимости у крыс устанавливали по предпочтению раствора этанола в условиях свободного выбора между чистой питьевой водой, 10 % этанолом [2, 9].

1 подгруппа алкоголизованных крыс – через 16 недель принудительной алкоголизации

У предварительно алкоголизованных животных экспериментальной группы натошак наблюдалась стабильная гипогликемия: в *a. carotis communis* – $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л; в *confluens sinuum* – $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л; в *v. femoralis* – $3,0 \pm 0,4$ ммоль/л. (Степень гипогликемии до определённых пределов была пропорциональна длительности алкоголизации и степени алкогольной зависимости [2, 9]). Также зафиксировано снижение артериовенозной разницы по глюкозе, по сравнению со значениями у крыс контрольной группы: для мозга – до $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л ($p<0,01$), и для всего организма в целом – до $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($p<0,01$) (табл. 1). Отсюда видно, что алкоголизованный мозг потребляет глюкозы не просто меньше, чем здоровый мозг, но даже меньше, чем другие ткани. Это указывает, что в мозге под влиянием алкогольной гипогликемии происходят кардинальные перестройки метаболизма.

Введение глюкозы в *v. femoralis*, как и следовало ожидать, приводило к повышению уровня гликемии, по сравнению с пробами натошак: в *a. carotis communis* – до $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л, $p<0,01$; в *confluens sinuum* – до $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л, $p<0,01$; в *v. femoralis* – до $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,01$; к повышению артериовенозной разницы для всего организма в целом до $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, $p<0,01$. Но неожиданно, что это не приводило к повышению артериовенозной разницы для мозга: она оставалась на уровне $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л, $p=0,643$ (табл. 1). Поскольку кратковременное восстановление нормогликемии не привело к нормализации усвоения глюкозы мозгом, это позволяет думать, что при алкоголизме причина снижения утилизации глюкозы мозгом – не гипогликемия, а неспособность самого мозга усваивать этот субстрат. Наиболее вероятная причина, которую можно предположить, – это снижение ферментативной активности гликолиза.

2 подгруппа алкоголизованных крыс – через 30 дней после окончания принудительной алкоголизации и ежедневного введения крахмала

30-дневная интенсивная коррекция углеводного метаболизма у алкоголизованных животных

путём употребления больших количеств крахмала привела к двукратному повышению уровня гликемии, т.е. была тенденция к восстановлению нормогликемии. Натощак в *a. carotis communis* глюкозы было $6,4 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,01$; в *confluens sinuum* $5,8 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,01$, и в *v. femoralis* тоже $5,8 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,01$. На фоне нормализации гликемии увеличилась и артериовенозная разница для мозга на $0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$), достигнув $0,6 \pm 0,2$ ммоль/л. И хотя эта величина меньше, чем у здоровых крыс ($0,7 \pm 0,1$), $p < 0,01$, но всё-таки больше, чем у алкоголизованных ($0,2 \pm 0,1$), $p < 0,01$. Артериовенозная разница для всего организма выросла, по сравнению с алкоголизованными животными, на $0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$) и даже достигла своего нормального значения – $0,5 \pm 0,1$ ммоль/л – такого же, как и у здоровых крыс, $p = 0,323$ (табл. 1). Несмотря на то, что артериовенозная разница для мозга ещё не достигла своих нормальных значений, а артериовенозная разница для всего организма – уже достигла, можно думать, что в ходе метаболической углеводной коррекции более быстрыми темпами восстанавливается углеводный обмен мозга, чем других тканей организма. Это ещё более ясно, если учесть, что изначально нарушения метаболизма в мозге были более глубокими и выраженными. Это говорит о высокой пластичности и мощных регуляторных механизмах гомеостаза в мозге.

Внутривенная глюкозная нагрузка, безусловно, привела к повышению гликемии у этих животных по сравнению с пробами натощак: в *a. carotis communis* уровень глюкозы повысился до $8,4 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,01$; в *confluens sinuum* $7,7 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,01$, в *v. femoralis* $7,5 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,01$. Но примечательно, что в этих условиях артериовенозная разница для мозга не достигла своей максимально возможной величины (показателей здоровых крыс в условиях глюкозной нагрузки – $0,8 \pm 0,1$), $p < 0,01$, а поднялась лишь до нормальных значений натощак $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л, $p = 0,122$. И напротив, артериовенозная разница для всего организма достигла своего максимально возможного значения (показателей здоровых крыс в условиях глюкозной нагрузки) – $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,084$. Такая динамика подтвердила наше наблюдение о большей лабильности мышечной и других тканей организма, по сравнению с нервной, в отношении возможностей углеводного обмена. Константы мозга, напротив, минимально меняются в физиологических условиях. Кроме того, эти результаты несут ещё и дополнительную информацию: косвенно они свидетельствуют о том, что использованная нами принудительная углеводная диета не превысила возможности инсулярного аппарата.

3 подгруппа алкоголизованных крыс – через 30 дней после окончания принудительной алкоголизации, но без введения крахмала

Эти животные служили контролем. После окончания принудительной алкоголизации они содержались в стандартных условиях со свободным доступом к пище и питью. Поилки с этанолом были изъяты из клеток. У животных этой группы отмечалась выраженная гипогликемия, повышенное потребление воды, но сниженное потребление пищи; об этом мы сообщали ранее [2, 9]. Тем не менее, за 30 дней, прошедших после отмены алкоголя, уровень гликемии у этих животных повысился, хотя и в меньшей мере, чем у животных, находившихся на принудительном интенсивном углеводном вскармливании. А именно: в *a. carotis communis* уровень глюкозы повысился до $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,01$; в *confluens sinuum* – до $4,6 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,01$, в *v. femoralis* – до $4,4 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,01$. Но артериовенозная разница оставалась такой же низкой, как и сразу после окончания принудительной алкоголизации, для мозга – на уровне $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,235$, и для всего организма – на уровне $0,4 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,098$ (табл. 1). Мы затрудняемся трактовать результаты в этой подгруппе однозначно. С одной стороны, увеличение гликемии может говорить о восстановительных процессах, но протекающих с меньшей скоростью и/или в меньшей мере, чем в подгруппе животных, получавших метаболическую коррекцию. А с другой стороны, сохранение артериовенозной разницы на низком уровне может свидетельствовать о стабилизации метаболических нарушений, произошедших ранее, в процессе принудительной алкоголизации.

Кратковременная глюкозная нагрузка у животных третьей подгруппы приводила к повышению концентрации глюкозы в крови: в *a. carotis communis* $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,01$; в *confluens sinuum* $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,01$; в *v. femoralis* $6,1 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,01$. Но артериовенозная разница увеличивалась только для всего организма – до $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,01$. А для мозга артериовенозная разница осталась на прежнем, низком, уровне – $0,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Как следует из вышеизложенного, точно такая же динамика была характерна для алкоголизованных животных первой подгруппы, исследованных сразу после окончания 16 недель принудительной алкоголизации, т.е. на пике алкогольной зависимости (табл. 1). Иными словами, несмотря на то, что в течение 30 дней у крыс в рационе не было этанола – как известно, мощного стимулятора кетоза [1] – мозг не перестроился с утилизации кетоновых тел обратно на утилизацию глюкозы. Это сопоставимо с результатами, полученными нами ранее: кетоз у таких животных сохраняется ещё длительное время после отмены алкоголя [9]. Мы трактуем эти результаты как низкую способность мозга быстро переключаться с одного типа питания на другой. В целом, это говорит о жёстком гомеостазе мозга.

Согласно нашим результатам, у мозга более

выраженная реакция на гипогликемию, чем на гипергликемию. Из состояния нормы (0,7 ммоль/л) артериовенозная разница в ответ на гипогликемию уменьшается на 0,5 ммоль/л, а в ответ на гипергликемию – повышается всего только на 0,1 ммоль/л (это максимальные отклонения). Это свидетельствует о жёстком гомеостазе нервной ткани. Избыток субстрата при гипергликемии для мозга не имеет регулирующего значения и не способен «заставить» мозг утилизировать глюкозы больше, чем ему необходимо в данный момент. Но недостаток энергетического субстрата при гипогликемии сразу приводит к перестройке на питание другими топливными молекулами – кетоновыми телами. Причём происходит это максимально быстро и выраженно, что подчёркивает отсутствие резервных возможностей у мозга сохранять гомеостаз прежними механизмами (за счет гликолиза).

Новизна этой работы в том, что она показала, что мозг в условиях хронической алкогольной гипогликемии не просто перестраивается на утилизацию других топливных молекул (это хорошо известно), но практически полностью отказывается от утилизации глюкозы (даже при её наличии). Мы полагаем, что причина – в снижении количества и/или активности ферментов гликолиза («за ненадобностью»). Глобальность перестроек настолько велика, что если на фоне стабильной гипогликемии мы моделировали кратковременную гипер- или нормогликемию, способность мозга утилизировать глюкозу всё равно не возобновлялась (артериовенозная разница сохранялась на прежнем низком уровне).

Общезиологическая трактовка этого явления, вероятно, следующая: глобальные перестройки метаболизма мозга при гипогликемии – это вынужденная мера, необходимая для выживания. А отсутствие выраженных реакций мозга на кратковременную гипергликемию подчёркивает, что такая степень гипергликемии – это физиологическая ситуация, реализующаяся каждый раз после, например, приёма пищи или стрессовой ситуации.

В отличие от мозга, мышечная и другие ткани организма, наоборот, более активно реагируют на гипергликемию (кратковременную и длительную) и менее активно – на гипогликемию. В условиях гипергликемии для них значительно растёт артериовенозная разница по глюкозе (на 0,4 ммоль/л – при кратковременной и на 0,2 ммоль/л – при длительной) – очевидно, что происходит превращение глюкозы в гликоген и/или в жирные кислоты. И, напротив, при длительной гипогликемии артериовенозная разница хотя и уменьшается, но незначительно – всего на 0,1 ммоль/л. Вероятно, несмотря на включение альтернативных путей получения энергии, в этих тканях продолжает активно функционировать и гликолиз.

Вернёмся к обсуждению диапазона изменений артериовенозной разницы в условиях нормо- и ги-

пергликемии. Для мозга этот диапазон чрезвычайно узок: в среднем, от 0,7 ммоль/л до 0,8 ммоль/л. В то время, как для других тканей организма размах гораздо больше: в среднем, от 0,5 ммоль/л до 0,9 ммоль/л. Это говорит о том, что мозг даже в состоянии относительного покоя работает практически в максимально интенсивном режиме. Поэтому гипогликемия вызывает резкое снижение активности нервной ткани. Например, хорошо известно о снижении мнестических функций, о когнитивном дефиците у алкоголиков [12]. Это же показано и на животных с алкогольной гипогликемией [15, 17].

Об этом же, о максимально интенсивном режиме работы мозга даже в условиях покоя, и о невозможности повышать свою активность при гипергликемии свидетельствует и тот факт, что в условиях кратковременной гипергликемии мозг поглощает глюкозы даже меньше, чем другие ткани. Хотя при нормогликемии, наоборот, артериовенозная разница по глюкозе для мозга больше, чем для других тканей.

Кроме того, эта работа показала, что артериовенозная разница по глюкозе, как показатель, в ряде случаев оказался более информативным, чем уровень гликемии, поскольку более точно отражает состояние метаболического статуса алкоголизированного мозга. Используя биохимический способ определения, эти сведения можно использовать в эксперименте на алкоголизированных животных. А более современные неинвазивные визуализирующие методы, например, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяют это сделать и на человеке [14, 18]. Идея диагностировать алкоголизм и оценивать его стадию по метаболическим характеристикам – не новая. Например, с помощью ПЭТ по гиперосмолярности плазмы можно установить диагноз алкоголизма [11].

Таким образом, мы установили, что метаболические нарушения при алкоголизме носят обратимый характер. Дополнительная коррекция углеводного обмена путём принудительного обеспечения организма субстратом для этого обмена – глюкозой – значительно ускоряет восстановление. Хотелось бы сделать особый акцент на методической простоте и экономической доступности использованного нами подхода. Дополнительно отметим, что у этих животных уже через 2-3 недели принудительного поддержания нормогликемии наблюдалось уменьшение потребления алкоголя в условиях свободного выбора; об этом мы сообщали ранее [9].

ВЫВОДЫ

1. При алкоголизме уменьшается способность тканей, особенно нервной, утилизировать глюкозу.
2. Нарушения углеводного метаболизма при алкоголизме носят обратимый характер.
3. Длительное усиленное питание углеводами

ускоряет восстановление нормальной способности поглощать глюкозу из крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия [Текст] / Под ред. Е.С. Северина // М.: ГЭОТАР Медиа, 2003. – 779 с.
2. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами [Текст] / А.К. Бортникова, Т.И. Панова, В.Н. Казаков // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 169-173.
3. Бортникова А.К. Снижение способности мозга алкоголизованных крыс утилизировать глюкозу [Текст] / А.К. Бортникова, В.Н. Казаков, Т.И. Панова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 161-164.
4. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей / Страсбург, 18 березня 1986 року: Збірка договорів Ради Європи: Українська версія // Є.М. Вишневський (пер. та ред.). – К.: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с.
5. Клиническая нейроаниматология. Клинико-физиологические показатели, необходимые для учета в нейроаниматологии [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://neuroreanimatologia.ru/3/>
6. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко // Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. – 211 с.
7. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата «Мексидол» при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках) [Текст] / Л.М. Макарова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 131. Приложение 1. – С. 48-54.
8. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы [Текст] / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков // С.-Пб.: Лань, 2001. – 464 с.
9. Панова Т.И. Алкогольный кетоз как причина зависимости. Экспериментальное исследование [Текст] / Т.И. Панова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 155-160.
10. Прохорова М.И. Нейрохимия [Текст] / М.И. Прохорова // Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1979. – 271 с.
11. Ide A. Acute alcoholism and clinical examination [Text] / A. Ide, Y. Kamijo // Rinsho Byori. – 2008. – Suppl. 141. – P. 35-39.
12. Kopera M. Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients [Text] / M. Kopera, M. Wojnar, K. Brower [et al.] // Alcohol. – 2012. – Vol. 46, No. 7. – P. 665-671.
13. Lindsay D.B. The oxidation of glucose, ketone bodies and acetate by the brain of normal and ketonaemic sheep [Text] / D.B. Lindsay, B.P. Setchell // J Physiol. – 1976. – Vol. 259, No. 3. – P. 801-823.
14. Moreno-López L. Neural correlates of the severity of cocaine, heroin, alcohol, MDMA and cannabis use in polysubstance abusers: a resting-PET brain metabolism study [Electronic resource] / L. Moreno-López, E.A. Stamatakis, M.J. Fernández-Serrano [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 6. Mode of access: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0039830>
15. Ohta K.I. Prenatal ethanol exposure impairs passive avoidance acquisition and enhances unconditioned freezing in rat offspring [Text] / K.I. Ohta, H. Sakata-Haga, Y. Fukui // Behav. Brain Res. – 2012. – Vol. 234, No. 2. – P. 255-258.
16. Tejada-Chávez H.R. Concomitant effects of nitric oxide and carotid chemoreceptor stimulation on brain glucose in normoglycemic and hyperglycemic rats [Text] / H.R. Tejada-Chávez, S.A. Montero, M. Lemus [et al.] // Arch Med Res. 2010. – Vol. 41, No. 7. – P. 487-496.
17. Tiwari V. Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol [Text] / V. Tiwari, K. Chopra // Psychopharmacology (Berl). – 2012. – Vol. 224, No. 4. – P. 519-535.
18. Volkow N.D. Association between dopamine D4 receptor polymorphism and age related changes in brain glucose metabolism [Text] / N.D. Volkow, D. Tomasi, G.J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 5. Mode of access: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063492>

Отримано 05.03.2016

ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ ГЛІКЕМІЇ НА ВІДНОВЛЕННЯ УТИЛІЗАЦІЇ ГЛЮКОЗИ ТКАНИНАМИ МОЗКУ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

Панова Т.І., Г.К. Бортнікова

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. В алкоголізованому організмі тканини, особливо нервова, втрачають здатність утилізувати глюкозу і зменшують її споживання.

Мета: з'ясувати можливість відновлення здатності тканин алкоголізованого організму утилізувати глюкозу.

Матеріали та методи. Визначали артеріовенозну різницю по глюкозі для мозку (*arteria carotis communis – confluens sinuum*) і для всього організму в цілому (*arteria carotis communis – vena femoralis*) натщесерце і через 30 хвилин після глюкозного навантаження (0,33 мл 20% глюкози, внутрішньовенно) у алкоголізованих (n=30) і контрольних (n=20) щурів. З метою з'ясування можливості зворотності порушень вуглеводного метаболізму алкоголізовані (n=10) і контрольні (n=10) щури отримували примусове посилене вуглеводне харчування (2 мл 40 % крохмального киселю, *per os*, 3 рази на день, 30 днів).

Результати. Натщесерце у контрольних щурів артеріовенозна різниця по глюкозі склала: для мозку – $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, для всього організму – $0,5 \pm 0,1$ ммоль/л; а у алкоголізованих тварин: $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л та $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л, відповідно. Після глюкозного навантаження артеріовенозна різниця була у контрольних щурів: для мозку – $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л, для всього організму – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л; а у алкоголізованих тварин: $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л та $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, відповідно. Метаболічна корекція глікемії шляхом посиленого харчування приводила до збільшення утилізації глюкози не завжди. У здорових щурів підвищувалася артеріовенозна різниця тільки для всього організму ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л), але не для мозку ($0,7 \pm 0,1$ ммоль/л). А у алкоголізованих тварин артеріовенозна різниця підвищувалася і для мозку ($0,6 \pm 0,1$ ммоль/л), і для всього організму ($0,5 \pm 0,1$ ммоль/л).

Висновки. Порушення вуглеводного метаболізму при алкоголізмі носять зворотний характер. Посилена вуглеводна дієта сприяє відновленню нормоглікемії та засвоєнню глюкози з крові.

Ключові слова: артеріовенозна різниця по глюкозі для мозку і всього організму, метаболічна корекція глікемії, алкоголізовані щури

INFLUENCE OF GLYCEMIA CORRECTION ONTO RECOVERY OF GLUCOSE DISPOSAL BY BRAIN TISSUE IN ALCOHOL-INDUCED RATS

Panova T.I., Bortnikova A.K.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The tissues of an alcohol-induced organism, particularly nervous tissue, lose ability to dispose glucose and reduce its consumption.

Aims: to investigate possibility of restoring the ability of alcohol-induced organism tissues to dispose glucose.

Materials and methods. In the study there has been determined arterial-venous difference in glucose in the brain (*arteria carotis communis – confluens sinuum*) and the whole body (*arteria carotis communis – vena femoralis*), after fasting and in 30 minutes after glucose load (0,33 ml of 20% glucose, i/v) in alcohol-induced (n=30) and control (n=20) rats. In order to determine reversibility of carbohydrate metabolism, the alcohol-induced (n=10) and control (n=10) rats received forced high carbohydrate feeding (1 ml of 40% starch jelly, *per os*, 3 times a day, for 30 days).

Results. After fasting the arterial-venous glucose difference in control rats made up: in the brain – $0,7 \pm 0,1$ mmol/l, in the whole body – $0,5 \pm 0,1$ mmol/l, while in the alcohol-induced animals: $0,2 \pm 0,1$ mmol/l and $0,4 \pm 0,1$ mmol/l, respectively. After the glucose load arterial-venous difference in control rats made up: in the brain – $0,8 \pm 0,1$ mmol/l, in the whole organism – $0,9 \pm 0,1$ mmol/l, while in the alcohol-induced animals: $0,2 \pm 0,1$ mmol/l and $0,7 \pm 0,1$ mmol/l, respectively. Metabolic correction of glycemia led to an increase in glucose disposal by forced feeding, though not always. In control rats arterial-venous difference increased in the whole organism ($0,9 \pm 0,1$ mmol/l), but not in the brain ($0,7 \pm 0,1$ mmol/l). In the alcohol-induced animals the arterial-venous difference increased in the brain ($0,6 \pm 0,1$ mmol/l) and in the whole organism ($0,5 \pm 0,1$ mmol/l).

Conclusion. Carbohydrate metabolic disorders are reversible. Forced high carbohydrate feeding facilitates restored normoglycemia and glucose uptake from the blood.

Keywords: arterial-venous difference in glucose in the brain and whole body, metabolic correction of glycaemia, alcohol-induced rats.

К ВОПРОСУ О МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Бережная М.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина
masha_setenova@ukr.net*

Рецензенты: проф. В.Г. Черкасов, проф. Кузьменко Ю.Ю.

Актуальность. Микро- и макроанатомия, симметрия и асимметрия лобных долей влияет на когнитивные процессы индивидуума: память, способность к концентрации внимания и т.п.

Цель: изучение межполушарной асимметрии лобных долей головного мозга человека.

Материалы и методы. Изучено 46 препаратов головного мозга мужчин и женщин 21-80 лет. Использованы морфологические и морфометрические методы. Сравнивали симметричные области каждого полушария. Использовали метод зеркального отображения. Рассматривали предцентральную, верхнюю, среднюю и нижнюю извилины. Проведена статистическая обработка результатов.

Результаты. Асимметрия конфигурации лобных извилин присутствует и у мужчин, и у женщин. Результаты объединены в 3 группы: аналогичные (размер и конфигурация лобных извилин идентичны), частично похожие (незначительные отличия размеров и конфигурации лобных извилин) и отличающиеся (выраженная асимметрия размеров и конфигурации извилин лобных долей головного мозга). Препараты распределены по возрастным группам: 1 группа – 21-35 лет, 2 группа – 36-50 лет, 3 группа – 51-75 лет и 4 группа – старше 75 лет.

Выводы. Анатомически рельеф верхней, средней, нижней и предцентральной извилин лобных долей головного мозга человека асимметричен вне зависимости от пола и возраста. У мужчин асимметрия выражена больше, чем у женщин.

Ключевые слова: головной мозг, межполушарная асимметрия, лобная доля, лобные извилины, зеркальное отображение

Актуальность. Лобные доли головного мозга отвечают за аналитическую деятельность человека, способность воспринимать информацию, давать адекватную оценку происходящему, интерпретировать полученные данные, принимать решения [8]. В зависимости от вида памяти (слуховая, зрительная, тактильная, комбинированная), срока хранения воспоминаний (краткосрочная и долгосрочная), от частоты пользования сохраненной информации (оперативная память и долговременная), аналитический центр головного мозга сортирует и хранит личностные характеристики, что делает нас индивидуальными. Воспоминания кумулируются в лобной или лобно-теменной областях [1, 6].

В лобной доле морфометрически выделяют предцентральную, верхнюю, среднюю и нижнюю извилины. Также дифференцируют цитоархитектонические поля Бродмана: 4, 6, 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47 [11].

Функционально выделяют моторную, премоторную, дорсолатеральную префронтальную, медиальную префронтальную и орбитофронтальную зоны. В префронтальной области происходит синтез сложных когнитивных реакций. В орбитофронтальной зоне происходит пересечение префронтальной и лимбической систем [7]. В коре лобной доли дифференцируют ассоциативные зоны. Каждая

ассоциативная зона связана с сенсорными и моторными отделами. В ассоциативной зоне происходит накопление, обработка информации, что приводит к формированию сложных актов поведения. Проекционные зоны координируют и интегрируют все импульсы, которые направляются к коре, отвечающие за логическое мышление, память и обеспечивают целенаправленную поведенческую реакцию.

Микро- и макроанатомия, симметрия и асимметрия лобных долей влияет на когнитивные процессы индивидуума: способность к концентрации внимания, флюктуирует показатели памяти (точность, объём, скорость процессов запоминания, воспроизведения и забывания) и т.п. [9].

Цель: изучение межполушарной асимметрии лобных долей головного мозга человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена в соответствии с требованиями «Инструкции о проведении судебно-медицинской экспертизы» (приказ МОЗ Украины № 6 от 17.01.1995), в соответствии с требованиями и нормами, типовым положением по вопросам этики МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009 р.

Изучены препараты головного мозга 46 человек (23 мужчины и 23 женщины). Материал распреде-

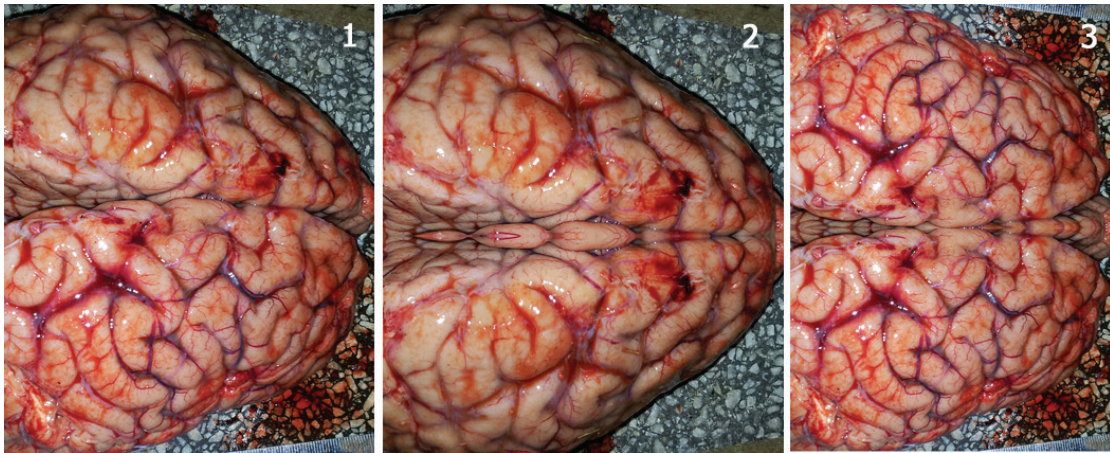


Рис. 1. Получение зеркального отображения:

- 1) исходное изображение головного мозга;
- 2) левое полушарие и его зеркальное отображение;
- 3) правое полушарие и его зеркальное отображение.

лён по возрастным группам: 1 группа – 21-35 лет, 2 группа – 36-50 лет, 3 группа – 51-75 лет, 4 группа – старше 75 лет. Материал для исследования (предцентральная, верхняя, средняя и нижняя извилины) был изучен на симметричных областях каждого полушария.

При осмотре во всех изученных образцах макроскопическая картина демонстрировала вариативность размеров, рельефа и конфигурации извилин лобных долей в правом и левом полушариях. Поэтому для изучения межполушарной асимметрии лобных долей был применен метод зеркального отображения (рис. 1).

Для классификации образцы лобных извилин были разделены по таким критериям:

- аналогичные (размер и конфигурация идентичны),
- частично похожие (незначительные отличия размеров и конфигурации),
- отличающиеся (выраженная асимметрия размеров и конфигурации).

Данные были обработаны стандартными методами статистической обработки. Рассматривались критерии сравнения максимальной мощности, применяемые к малым выборкам и слабо зависящие от вида функции распределения случайной величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе зеркального отображения были получены следующие результаты. Более чем в половине случаев размер и конфигурация извилин лобных долей головного мозга существенно отличался. Из 46 исследованных случаев совершенно

отличная конфигурация извилин лобных долей правого и левого полушарий наблюдалась в 24 случаях (52,17 %). Частично похожая форма извилин наблюдалась в 12 случаях (26,09 %). Аналогичная – в 10 случаях (21,74 %).

При этом более выраженная асимметрия наблюдается у мужчин во 2 возрастной группе – 36-50 лет.

Конфигурация извилин левой и правой стороны лобных долей абсолютно отличалась у 16 (73,91 %) из 23 мужчин в 1-3 возрастных группах и у 8 (34,78 %) из 23 женщин в 1 и 3 возрастных группах.

Аналогичная форма наблюдалась у 3 (13,04 %) мужчин в 1 и 3 возрастных группах и у 7 (30,43 %) женщин во 2 и 4 возрастных группах.

Частично похожая форма наблюдалась у 4 (17,39 %) мужчин в 1 и 4 возрастных группах и у 8 (34,78 %) женщин в 1-4 возрастных группах.

Результаты наших исследований выявили морфологически большую выраженность асимметрии лобных извилин у мужчин, по сравнению с женщинами, во всех возрастных группах.

Известно, что в эволюции головной мозг животных разделился на два равноценных полушария в связи с наличием симметричных двух сторон тела, двух глаз, двух ушей, симметричных внутренних органов. У человека, в отличие от животных, стала развиваться речь, центр которой у правшей контролируется только одним – левым – полушарием. Так как речь и образное мышление играет главенствующую роль в сфере духовного развития, левое полушарие головного мозга стало доминирующим.

Согласно эволюционной теории асимметрии теории Геодакяна В.А. [4,5], эволюция мужского пола опережает женский, а левое полушарие мозга

опережает правое. Эти явления представляют собой адаптивные специализации. Межполушарная асимметрия мозга и лобных долей, в частности, является эволюционно-обусловленной тенденцией. В отличие от теорий, представляющих функциональную асимметрию мозга, как уникальное свойство человека (речь, праворукость, самосознание), дихронная теория рассматривает её, как проявление фундаментальной, общей для всех живых систем, эволюционной закономерности. Доминантность полушария формируется во внутриутробном периоде развития, в зависимости от условий протекания беременности (наличие оптимальных условий формирует праворукость, а стрессовых факторов – леворукость).

Асимметрия полушарий мозга создаётся не центрами разных функций, а сдвигом фаз их эволюции. Роль левого полушария – поисковая; формирование, селекция, интеграция новых функций. Роль правого полушария – усовершенствование работы, стирание уже ненужных функций.

ВЫВОДЫ

Анатомически рельеф верхней, средней, нижней и предцентральной извилин лобных долей головного мозга человека в большинстве случаев асимметричен вне зависимости от пола и возраста.

У мужчин асимметрия выражена больше, чем у женщин.

Данная работа является частью научно-исследовательской работы кафедры анатомии человека ХНМУ «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», номер государственной регистрации: 0114U004149.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бразис П.У. Топическая диагностика в клинической неврологии [Текст] / Пол У. Бразис, Джозеф К. Мэсдю, Хосе Биллер; Пер. с англ. Под общ. ред. О. С. Левина. – М.: МЕД.: Пресс-информ, 2009. – 736 с.
2. Бережная М.А. Межполушарная асимметрия нейрона-глиально-капиллярных взаимоотношений V слоя в верхних лобных извилинах головного мозга человека [Текст] / М.А. Бережная, В.В. Гаргин, С.Ю. Масловский // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3. – Т. 2 (103). – С. 274-276.
3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Структурная асимметрия корковых формаций мозга человека [Текст] / И.Н. Боголепова, Л.И. Малофеева. – М.: РУДН, 2003. – 155 с.
4. Геодакян В.А. Системные корни эволюции человека и общества: роль половых гормонов [Текст] / В.А. Геодакян / Информационная культура общества и личности в XXI веке. – Матер. Межд. Научн. Конф. Краснодар, сент. 2006. – С. 75-80.
5. Геодакян В.А. Эволюционная теория асимметрии [Текст] / В.А. Геодакян. – М., 2014. – С. 33-69.
6. Избранные лекции по неврологии [Текст] / Под ред В.А. Голубева. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 480 с.
7. Савельев А.В. Критический анализ функциональной роли модульной самоорганизации мозга [Текст] / А.В. Савельев / Нейрокомпьютеры: разработка и применение. – М.: Издательство «Радиотехника», 2008. – № 5-6. – С. 4-17.
8. Семенова М.А. Возрастные изменения глиально-нейронального индекса лобной извилины головного мозга человека [Текст] / С.Ю. Масловский, М.А. Семенова, В.В. Гаргин // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, №3. – С. 178-179.
9. Танашян М.М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром [Текст] / М.М. Танашян, О.В. Лагода, К.В. Антонова. – М.: ОАО «КОНТИ ПРИНТ». – 2011. – 24 с.
10. Трещинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Метод. рекоменд. [Текст] / М.А. Трещинская, Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова. – Харьков, 2008. – 36 с.
11. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия [Текст] / А.А. Ушаков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 609 с.
12. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача [Текст] / О.С. Левин, Д.Р. Штульман. – М.: МЕДпрессинформ., 2012. – 1024 с.

Получено: 22.01.16

ДО ПИТАННЯ ПРО МІЖПІВКУЛЬНУ АСИМЕТРІЮ ЛОБОВИХ ЧАСТОК ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

Бережна М.О.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність. Мікро- та макроанатомія, симетрія і асиметрія лобових часток впливає на когнітивні процеси індивідуума: пам'ять, здатність до концентрації уваги і т.ін.

Мета: вивчення міжпівкульної асиметрії лобових часток головного мозку людини.

Матеріали та методи. Дослідили 46 препаратів головного мозку чоловіків і жінок 21-80 років. Використовували морфологічні та морфометричні методи. Порівнювали симетричні області кожної півкулі. Використовували метод дзеркально-го відображення. Розглядали предцентральну, верхню, середню і нижню звивини. Провели статистичну обробку результатів.

Результати. Асиметрія конфігурації лобових звивин присутня і у чоловіків, і у жінок. Результати об'єднані в 3 групи: аналогічні (розмір і конфігурація лобова звивина ідентичні), частково схожі (незначні відмінності розмірів і конфігурації лобова звивина) та ті, що відрізняються (виражена асиметрія розмірів і конфігурації звивин лобових часток головного мозку). Препарати розподілені за віковими групами: 1 група – 21-35 років, 2 група – 36-50 років, 3 група – 51-75 років і 4 група – старіше 75 років.

Висновки. Анатомічно рельєф верхньої, середньої, нижньої і предцентральної звивин лобових часток головного мозку людини асиметричний незалежно від статі і віку. У чоловіків асиметрія виражена більше, ніж у жінок.

Ключові слова: головний мозок, міжпівкульна асиметрія, лобова частка, лобові звивини, дзеркальне відображення

CONCERNING THE ISSUE OF HEMISPHERIC ASYMMETRY OF HUMAN FRONTAL LOBES

Berezhna M.A.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Relevance: The article summarizes the data obtained from morphological and morphometric studies of human brain frontal lobes and presents the statistical data processing results.

Aims: to investigate interhemispheric asymmetry of frontal lobes of the human brain.

Materials and methods: Approximately 46 specimens of male and female brain tissues of the patients aged 21-80years old have been studied. There have been applied morphological morphometric methods with the symmetric regions of each hemisphere compared. There has been used the method of mirror reflection. In the research there have been studied the anterior central, superior, middle and inferior gyri. Afterwards, the results were processed statistically.

Results. Frontal gyri configuration asymmetry is present in men and women. The results of the research were divided into three groups: similar (sizes and configurations of frontal gyri are identical); partially similar (slight difference in size and configuration of the frontal gyri) and different (expressed asymmetry of the size and configuration of the gyri of the frontal lobes of the brain). The specimens were grouped according to the age of patients (group № 1: aged 21-35 years old, group № 2: aged 36-50 years old, group №3: aged 51-75 years old, and group № 4 - over 75 years old).

Conclusion. Anatomically, the relief of anterior central, superior, middle and inferior gyri of the frontal lobes of the brain is more distinctly expressed in men than in women, regardless of the age.

Keywords: brain, interhemispheric asymmetry, frontal lobe, frontal gyrus, method of mirror reflection.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ ТА ЇХ КОН'ЮГАТІВ З ОРГАНІЧНИМИ РЕЧОВИНАМИ

*Чекман І.С., Горчакова Н.О., Дорошенко А.М., Прискока А.О.,
Савченко Д.С., Сімонов П.В.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
chekman_ivan@yahoo.co.uk*

Рецензенти: проф. Ніженковська І.В., проф. Пінський Л.Л.

Актуальність. Дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх модифікацій є ключовим етапом у створенні нових лікарських засобів з унікальними характеристиками, обумовленими нанорозмірністю.

Мета: експериментально обґрунтувати доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

Матеріали та методи: фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, токсикологічні, статистичні.

Результати. Визначений протимікробний ефект нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла; встановлена безпечність наночастинок срібла, наночастинок міді та їх кон'югату з цефтріаксоном за впливом на біохімічні показники сироватки крові тварин, наночастинок срібла – за впливом на осмотичну резистентність еритроцитів щурів. Виявлена протианемічна активність наночастинок заліза за умов внутрішньошлункового введення шурам із залізодефіцитною анемією. Досліджена фармакологічна ефективність та безпека наночастинок нуль-валентної міді та кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів. Встановлена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з білковим, ліпідним та вуглеводним компонентами клітинної оболонки бактерій.

Висновки. Доцільно надалі досліджувати субстанції наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами з метою впровадження у медичну практику у складі нових лікарських засобів.

Ключові слова: нанотехнології, фармакологія, срібло, мідь, залізо, кремнезем, нанокompозит, кон'югат.

Актуальність. На сьогодні стрімкого розвитку набувають нанотехнології – сукупність наукових знань, способів і засобів направлено регульованого синтезу із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм [3, 4]. На нанорівні матеріали проявляють якісно нові характеристики, що значно відрізняються від таких у «масивному» розмірі, зокрема, завдяки збільшенню частки поверхневих атомів речовини. Такі особливості наночастинок обумовили появу унікальних біологічних властивостей, а отже – зацікавленість вчених у впровадженні їх у медичну практику. Застосування нанотехнологій та наноматеріалів у скринінгу та лікуванні захворювань стало завданням нової галузі – наномедицини [11].

На кафедрі фармакології протягом останніх 15 років проводяться дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх кон'югатів і композитів з речовинами різної природи. Продовження наукових пошуків надало можливості для розкриття нових аспектів активності нанорозмірних матеріалів з метою їх подальшого впровадження у медичну практику як нових лікарських засобів.

Мета: експериментально обґрунтувати доціль-

ність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженнях застосовували субстанції сферичних наночастинок нуль-валентної міді, срібла і заліза із середнім розміром 20 нм, 30 нм і 40 нм, відповідно, а також кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном, синтезовані в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України (м. Київ). Крім цього, вивчали нанокompозит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла, отриманий в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (м. Київ).

Дослідження протимікробної дії *in vitro* проводили згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затвердженими Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Культури бактерій отримували з Української колекції мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (м. Київ) та колекції Інституту ветеринарної медицини НААН України (м. Київ).

Експерименти на тваринах виконані відповідно до Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», із дотриманням етичних норм Директиви 2010/63/ЄС та з дозволу етичної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Мишей лінії BALB/c та щурів лінії Wistar утримували у стандартних умовах виварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дослідження динаміки біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (ATCC 10145) та оцінку впливу нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла на клітини у планктонній та біоплівковій формах проводили у стаціонарній системі на склі. Ефективність впливу оцінювали за кількістю життєздатних мікроорганізмів протягом 3 діб спостереження.

Моделювання ешерихіозу *in vivo* проводили шляхом внутрішньошлункового введення 0,5 мл суспензії добової культури клітин *Escherichia coli* (ATCC 25922) концентрацією 10^9 клітин/мл мишам лінії BALB/c.

Вивчення впливу дослідних субстанцій на біохімічні показники крові тварин здійснювали на мишах лінії BALB/c за умов повторного внутрішньовенного введення наночастинок міді (6,4 мг/кг), або кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном (16,4 мг/кг), або наночастинок срібла (1,6 мг/кг, 8 мг/кг, 16 мг/кг) з частотою один раз на три доби протягом 28 діб (загальна кількість ін'єкцій – 10). Після евтаназії відбирали кров та визначали біохімічні показники сироватки крові (рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), загального білірубіну, креатиніну та сіромукоїдів) із застосуванням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпропетровськ) за протоколами виробника.

Дослідження впливу наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів *in vivo* проводили за методикою, описаною в [7].

Протианемічну активність наночастинок заліза при внутрішньошлунковому введенні досліджували на моделі залізодефіцитної анемії. Досліди проводили на щурах лінії Wistar. Залізодефіцитну анемію моделювали шляхом утримання дослідних тварин на дієті зі зниженим вмістом заліза протягом 4 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *ad libitum*. Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним вмістом заліза. Протианемічні властивості досліджували за умов внутрішньошлункового введення щурам умовно-терапевтичної дози наночастинок заліза (12,0 мг/кг на день, концентрація розчину 10 мг/мл) або 1/10 терапевтичної дози (1,2 мг/кг на день, концентрація розчину 1 мг/мл).

Як маркерні показники протианемічної активності субстанції у крові дослідних тварин аналізували концентрацію гемоглобіну (г/л) геміхромним

методом), концентрацію заліза сироватки крові (мкмоль/л) та відсоток насичення трансферину (%). Застосували діагностикуми ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика».

Фармакологічну активність та безпеку субстанцій мідьвмісних наночастинок *in vivo* вивчали в умовах експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку, викликаній внутрішньовенним введенням суміші суспензій добових культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *P. aeruginosa* у співвідношенні 1:1:1 ($2,0 \times 10^8$ КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Дослідження проведене на щурах лінії Wistar. Експериментальне лікування – шляхом внутрішньовенного введення субстанції наночастинок нуль-валентної міді (НЧМ) (4 або 40 мг/кг), субстанції кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном (НЧМЦ) (10 або 100 мг/кг) або препарату порівняння цефтріаксону (60 мг/кг) – розпочинали через 24 години після зараження та проводили один раз на добу протягом 5 діб. Динаміку одужання та токсичні ефекти досліджуваних сполук аналізували за наступними параметрами: зовнішній стан та поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, макроскопічна будова, відносна маса та гістологічний стан внутрішніх органів, біохімічні та гематологічні показники крові.

Визначення маркерних гематологічних показників (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та процентне співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів в лейкоцитарній формулі) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща).

Взаємодію кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з клітинною оболонкою бактерій досліджували, аналізуючи спектральні властивості розчинів кон'югату з N-ацетилглюкозаміном (вуглеводним компонентом), фосфатидилхоліном (ліпідним компонентом), гліцином, D-аланіном, D-глутаміновою кислотою, L-лізином, L-цистеїном (білковим компонентом). Кінцевий об'єм розчинів становив 10 мл. Концентрація субстанції кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном складала 8,2 мг/мл, компонентів клітинної оболонки бактерій – 1,0 мг/мл.

Оптичні спектри зразків отримані з використанням приладу Perkin Elmer з аналізом у видимому діапазоні за кімнатної температури. Аналіз експериментальних спектрів оптичного поглинання здійснювали за допомогою числових розкладів відповідних експериментальних контурів на елементарні складові відповідно до кількості мінімумів у спектрах другої похідної від даних контурів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Превентивне застосування нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла

концентрацією 200 мкг/мл за металом запобігає біоплівкоутворенню *P. aeruginosa*, а за умови внесення до сформованої біоплівки в концентрації 500 мкг/мл, призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур (рис. 1).

В умовах *in vivo* протимікробні властивості нанокмозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла підтверджуються відсутністю загибелі тварин у разі введення дослідної субстанції у дозі 100 мг/кг через 30 хв після суспензії добової культури *E. coli* у дозі LD₅₀, що дорівнює 5·10⁸ клітин, тоді як у групі контролю (введення води для ін'єкцій) спостерігається загибель 6 тварин із 10 [8].

Щодо впливу на біохімічні показники сироватки крові тварин, активність ферментів АлАТ і АсАТ при введенні наночастинок срібла мишам в дозах 1,6 мг/кг, 8 мг/кг та 16 мг/кг мала дозозалежний характер: зі збільшенням дози достовірно зростала активність АлАТ і знижувалася активність АсАТ (рис. 2). Нано-

частинки срібла в дозі 16 мг/кг при внутрішньовенному введенні достовірно знижували концентрації білірубину і креатиніну, а при застосуванні менших доз статистичних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось [5].

Не виявлено негативного впливу наночастинок нуль-валентної міді в дозі 6,4 мг/кг та кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном в дозі 16,4 мг/кг при повторному внутрішньовенному введенні мишам на рівень АлАТ і АсАТ, загального білірубину та креатиніну, що свідчило про відсутність токсичної дії досліджуваних субстанцій на внутрішні органи тварин, зокрема, печінку і нирки (табл. 1).

Вплив наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів мав концентраційно-залежний характер: при концентраціях 50 та 100 мкг/мл спостерігалось зменшення гемолізу, а у концентрації 2000 мкг/мл наночастинок призводили до посилення гемолізу в порівнянні із контролем (рис. 3).

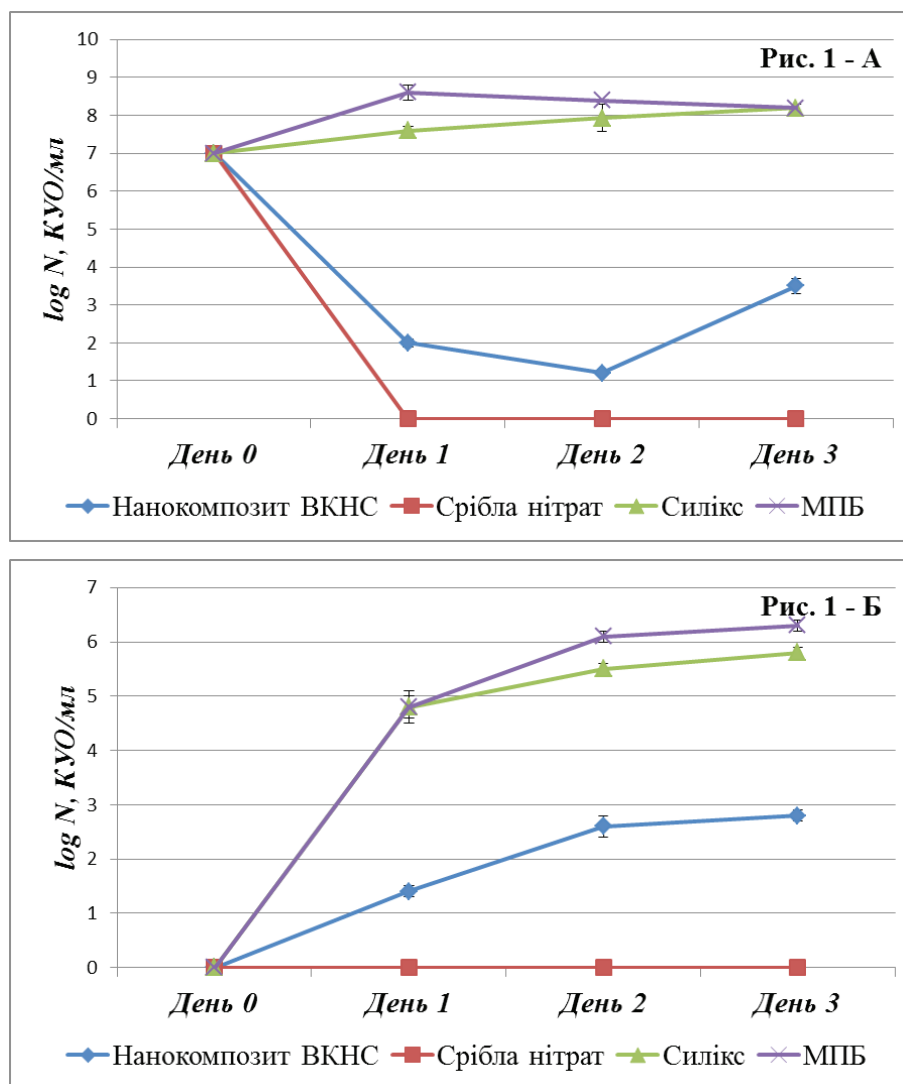


Рис. 1. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі нанокмозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла і срібла нітрату у концентрації 500 мкг/мл (в перерахунку на вміст чистого срібла), а також Силіксу та м'ясо-пептонного бульйону при превентивному внесенні зразків

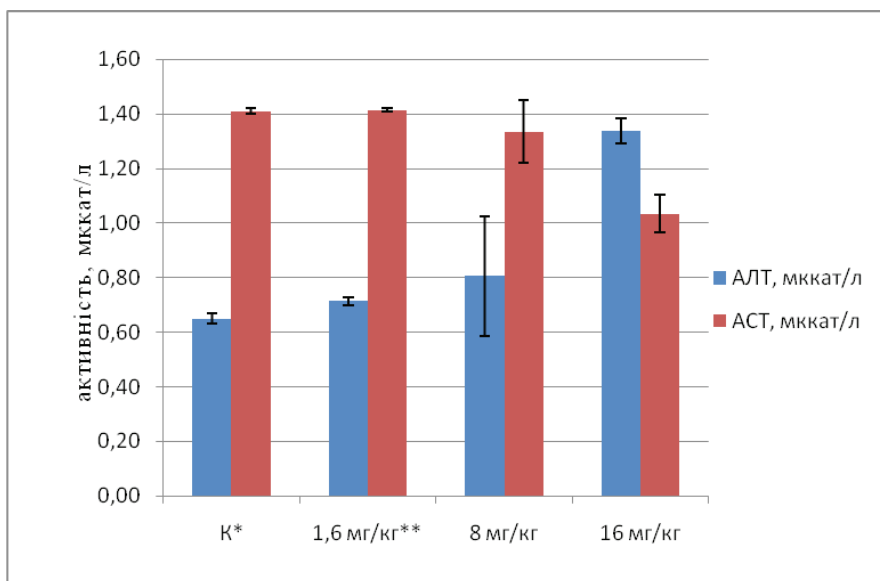


Рис. 2. Вплив наночастинок срібла на активність аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази сироватки крові мишей.

Примітки: К* – контрольна група;

** – разові дози наночастинок срібла в дослідних групах

Таблиця 1

Вплив повторного внутрішньовенного введення субстанцій мідьвмісних наночастинок на біохімічні показники сироватки крові миш ($M \pm m$)

Група	Біохімічні показники			
	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л	Білірубін, мкмоль/л	Креатинін, мкмоль/л
Контроль	37,52±4,05	83,43±3,77	2,13±0,13	43,00±1,00
Введення НЧМ (6,4 мг/кг)	42,66±1,98	85,93±1,74	2,20±0,05	42,00±0,50
Введення кон'югату НЧМЦ (16,4 мг/кг)	43,56±2,88	84,58±1,53	2,30±0,06	44,67±0,76
Введення цефтріаксону (10 мг/кг)	44,31±2,75	88,42±1,80	2,38±0,13	44,80±0,87

Примітки: n = 24, де n – загальна кількість тварин у досліді, статистично значущі відмінності у порівнянні з контролем відсутні.

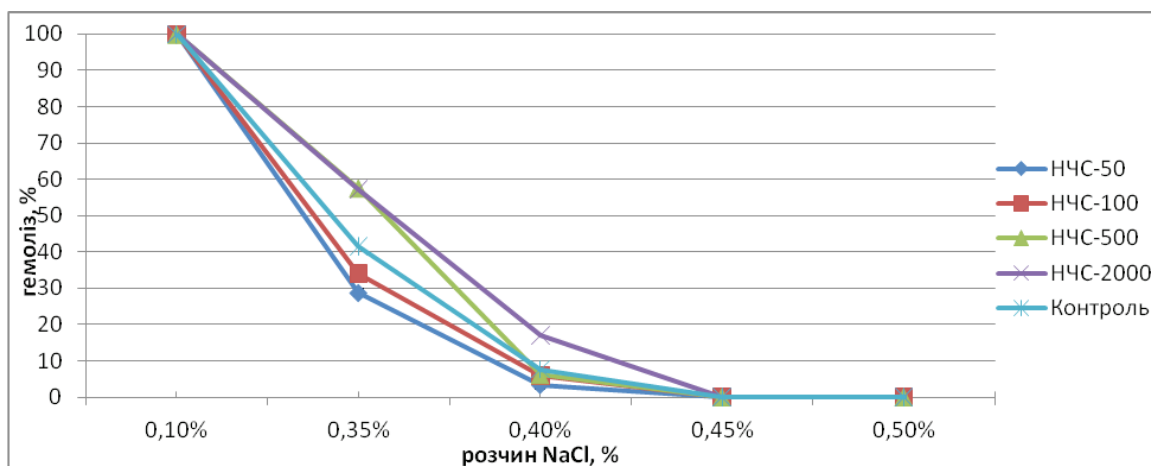


Рис. 3. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів при додаванні колоїдних розчинів наночастинок срібла різної концентрації

Субстанція наночастинок заліза характеризувалася високою протианемічною активністю при лікуванні модельної залізодефіцитної анемії, більш вираженою порівняно із дією препарату порівняння (заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу), про що свідчила зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину (рис. 4). Особливої уваги заслуговує той факт, що наночастинки заліза виявили протианемічну активність як в умовно-терапевтичній дозі, так і в 1/10 від умовно-терапевтичної дози [1, 6, 10].

В рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів субстанція наночастинок нуль-валентної міді в дозах 4 і 40 мг/кг та субстанція кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном в дозах 10 і 100 мг/кг при внутрішньовенному введенні проявили фармакологічну активність, виявили прийнятний профіль безпеки та за ефективністю перевищували препарат порівняння цефтріаксон, що підтверджено нормалізацією зовнішнього стану та поведінки тварин, позитивною динамікою зміни маси тіла, меншою вира-

женістю або відсутністю відхилень від норми таких параметрів, як макроскопічна будова, відносна маса внутрішніх органів, а також біохімічні та гематологічні показники крові (табл. 2, 3) [9].

Аналіз спектрів поглинання розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій виявив наявність взаємодії дослідної субстанції з глутаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидихоліном – ліпідним компонентом та N-ацетилглюкозаміном – вуглеводним компонентом, яка проявляється у зміщеннях положення максимумів оптичних переходів і зміні напівширини [2, 12] (табл. 4).

Отже, встановлена протимікробна активність наноконструкції високодисперсного кремнезему з наночастинами срібла, протианемічні властивості наночастинок заліза, вплив наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами на біохімічні показники сироватки крові та осмотичну резистентність еритроцитів щурів, антибактеріальні властивості наночастинок міді *in vivo*. Досліджена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріак-

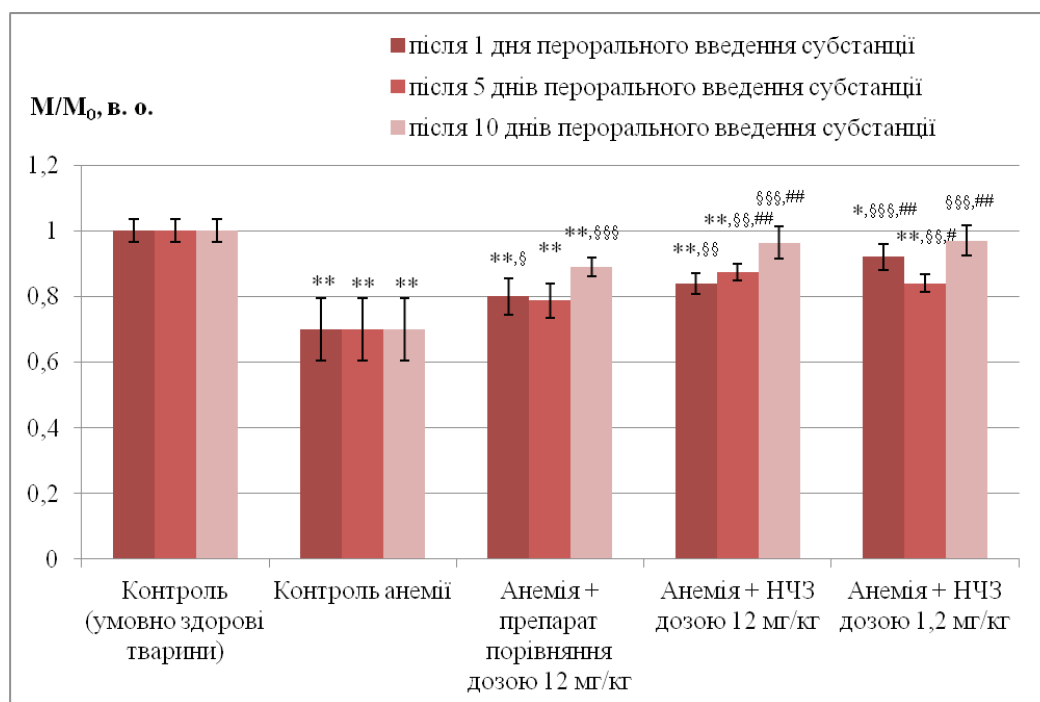


Рис. 4. Концентрація гемоглобіну (відносні одиниці) в крові щурів за умов анемії та через 1, 5 та 10 діб внутрішньошлункового введення наночастинок заліза (n=5).

Примітки: НЧЗ – наночастинки нуль-валентного заліза;

* – вірогідність різниці щодо контрольної групи на рівні $p < 0,01$;

** – вірогідність різниці щодо контрольної групи на рівні $p < 0,001$;

§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,05$;

§§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,01$;

§§§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,001$;

– вірогідність різниці щодо групи препарату порівняння на рівні $p < 0,05$;

– вірогідність різниці щодо групи препарату порівняння на рівні $p < 0,01$.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку (M±m)

Група	Біохімічні показники сироватки крові				
	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л	Білірубін, мкмоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сіромукоїди, Од. S-H
Інтактні тварини	111,67±8,05	79,00±4,71	0,28±0,01	41,33±0,88	4,07±0,04
Введення фіз. Розчину	116,00±0,82	75,00±2,45	0,30±0,02	42,00±0,82	4,15±0,05
Введення НЧМ (4 мг/кг)	118,00±2,45	72,50±2,86	0,41±0,02*	41,00±0,82	4,05±0,04
Введення НЧМ (40 мг/кг)	121,67±2,33	73,00±2,65	0,41±0,03*	41,00±1,00	4,07±0,07
Введення кон. НЧМЦ (10 мг/кг)	122,00±2,15	72,67±1,76	0,39±0,02*	40,67±0,67	4,13±0,07
Введення кон. НЧМЦ (100 мг/кг)	126,00±6,20	74,00±3,65	0,46±0,02*	42,00±1,32	4,10±0,11
Введення цефтріаксону	127,00±5,72*	81,00±4,08	0,39±0,02*	44,00±0,82*	4,25±0,04*

Примітки: n = 21, де n – загальна кількість тварин у досліді, * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин на рівні p < 0,05.

Таблиця 3

Гематологічні показники крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку (M±m)

Гематологічні показники	Групи тварин							
	Інтактні тварини	Введення фізіологічного розчину	Неліковані тварини	Введення НЧМ (4 мг/кг)	Введення НЧМ (40 мг/кг)	Введення кон'югату НЧМЦ (10 мг/кг)	Введення кон'югату НЧМЦ (100 мг/кг)	Введення цефтріаксону
Лейкоцити, 10 ³ /мкл	10,07±1,05	11,43±1,62	7,03±0,81*	9,77±1,47	12,90±1,94	8,10±1,05	7,97±1,48	15,90±2,10*
Лімфоцити, %	73,80±6,20	70,87±2,64	56,57±3,45*	65,80±3,58	66,50±3,82	66,50±4,50	69,67±2,88	56,00±4,61*
Моноцити, %	3,87±0,59	5,30±0,91	9,70±0,89*	6,50±0,85*	6,93±0,67*	6,67±0,87*	6,30±1,27*	8,70±0,80*
Нейтрофіли, %	16,10±1,56	16,30±1,93	21,83±2,12*	20,00±5,38	18,10±2,67	19,67±3,01	16,17±0,67	29,10±3,14*
Еозинофіли, %	0,97±0,15	0,87±0,12	1,97±0,20*	0,70±0,12	1,27±0,17	0,97±0,09	0,80±0,10	0,70±0,10
Базофіли, %	5,27±0,79	6,67±0,97	9,93±0,79*	7,00±1,04	7,20±1,15	6,20±0,95	7,07±1,11	5,50±0,81
Еритроцити, 10 ⁶ /мкл	7,61±1,13	8,08±0,44	7,91±0,16	7,76±0,36	6,09±0,95	7,42±0,52	5,76±0,91	7,70±0,63
Гемоглобін, г/дл	13,37±1,60	13,70±0,68	13,57±0,19	13,63±0,54	10,53±1,59	12,53±0,78	10,47±1,48	13,50±1,00
Гематокрит, %	38,40±4,72	39,87±1,84	40,30±0,95	38,30±1,61	30,70±3,93	35,40±2,17	30,53±4,21	38,63±2,98
Тромбоцити, 10 ³ /мкл	589±88	584±60	739±74	737±92	789±122	670±103	447±65	821±90*

Примітка: n = 24, де n – загальна кількість тварин у досліді, * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин на рівні p < 0,05.

Таблиця 4

Положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання для розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій

Речовина	ЦЕФ	НЧМЦ	АЛА+ НЧМЦ	ГЛІ+ НЧМЦ	ГЛІУ+ НЧМЦ	ЛІЗ+ НЧМЦ	ЦИС+ НЧМЦ	АГА+ НЧМЦ	ФХ+ НЧМЦ
Положення максимумів, (нм)	240	243	245	245	245	243	241	247	250
	277	279	279	279	282	280	277	282	285
Напівширини максимумів, нм	25	27	25	27	29	27	24	27	32
	49	61	45	42	64	62	42	52	43

Примітки: ЦЕФ – цефтріаксон, НЧМЦ – кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном, АЛА – аланін, ГЛІ – гліцин, ГЛІУ – глутамінова кислота, ЦИС – цистеїн, ЛІЗ – лізин, АГА – N-ацетилглюкозамін, ФХ – фосфатидилхолін

соном з компонентами клітинної оболонки бактерій.

Підвищена біологічна активність наночастинок металів може пояснюватися збільшенням частки поверхневих атомів речовини в нанорозмірних структурах. У цьому та попередніх дослідженнях нами доведена більш виражена фармакологічна ефективність наночастинок заліза, міді, срібла у порівнянні з іонними формами металів. При цьому дані субстанції характеризувалися прийнятними профілями безпеки, що підтверджено в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Також слід зазначити перспективність подальшого вивчення нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла, що виявив протимікробну активність щодо біоплівки бактерій, які часто проявляють антибіотикорезистентність. Виражену протимікробну дію проявляють наночастинки нуль-валентної міді та кон'югат наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном. Фармакологічна ефективність та прийнятний профіль безпеки даних субстанцій підтверджені у великому діапазоні доз при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів.

Таким чином, доцільним представляється подальше вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх кон'югатів і композитів з речовинами різної природи для впровадження у медичну практику у складі нових високоефективних лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Нанокompозит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла проявив виражену протимікробну активність відносно біоплівки *Pseudomonas aeruginosa in vitro* та *Escherichia coli in vivo* в умовах експериментальної моделі ешерихіозу.

2. Наночастинки срібла у широкому діапазоні доз, а також наночастинки міді та їх кон'югат з цефтріаксоном не виявили негативного впливу на такі біохімічні показники сироватки крові, як рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубину та креатиніну, що свідчило про сприятливий профіль безпеки субстанцій.

3. Наночастинки срібла характеризувалися безпечністю за впливом на осмотичну резистентність еритроцитів щурів у широкому діапазоні концентрацій.

4. Протианемічна активність наночастинок заліза проявлялася при застосуванні доз 12,0 мг/кг та 1,2 мг/кг, про що свідчила вірогідна зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину.

5. Наночастинки нуль-валентної міді та кон'югат наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном проявили фармакологічну ефективність та прийнят-

ний профіль безпеки у великому діапазоні доз при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів.

6. Встановлена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з глутаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидихоліном – ліпідним компонентом та N-ацетилглюкозаміном – вуглеводним компонентом, яка проявляється у зміщенні положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання речовин.

7. Отримані в ході науково-дослідної роботи результати обґрунтували доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Исследование биобезопасности и эффективности наночастиц железа как потенциальной противонаемической субстанции [Текст] / И.С. Чекман, З.Р. Ульберг, Н. А. Горчакова [и др.] // Человек и лекарство: XXI Российский национальный конгресс, 7–11 апреля 2014 г.: тезисы докладов. – Москва, 2014. – С. 351.
2. Ковальова Д.О. Молекулярна взаємодія кон'югату цефтріаксону з наночастинками міді з біологічними об'єктами [Текст] / Д.О. Ковальова, П.В. Сімонов // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 2 (87). Додаток. – С. 125-126.
3. Чекман І.С. Нанофармакологія [Текст] / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
4. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація [Текст] / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук [та ін.] // К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
5. Прискока А.О. Влияние наночастиц серебра на биохимические показатели сыворотки крови мышей [Электронный ресурс] / А.О. Прискока // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1541.
6. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щу-

- рам [Текст] / А.М. Дорошенко, Л.С. Резніченко, С.М. Дибкова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – Т. 39, № 3. – С. 12-19.
7. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. М. А. Базарновой // К.: Вища школа, 1982. – С. 48–51.
 8. Савченко Д.С. Протимікробна активність нанокмозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла в умовах *in vivo* при моделюванні ешерихіозу [Текст] / Д.С. Савченко // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2014. – № 3 (80). Додаток. – С. 72-73.
 9. Симонов П.В. Влияние наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс [Текст] / П.В. Симонов, Л.С. Резниченко, И.С. Чекман // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 112-117.
 10. Iron nanoparticles as basis for new effective antianemic preparations development [Electronic resource] / A.M. Doroshenko, L.S. Rieznichenko, S.M. Dybkova [et al.] // Bioinspired and biointegrated materials as frontiers nanomaterials IV, 15-19 September 2014: materials. – Warsaw, 2014. – Режим доступу: <http://www.emrs-strasbourg.com>.
 11. Nanomedicine: tiny particles and machines give huge gains [Text] / S. Tong, E.J. Fine, Y. Lin [et al.] // Ann. Biomed. Eng. – 2014. – Vol. 42, No. 2. – P. 243-259.
 12. The nature of interaction of copper nanoclusters with the antibiotics [Text] / D.O. Kovalova, O.P. Dmytrenko, M.P. Kulish [et al.] // Clusters and Nanostructured Materials (CNM-4): international meeting, 12-16 October 2015: program & materials of the meeting. – Uzhhorod, 2015. – P. 90.

Отримано 18.12.2015

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ И ИХ КОН'ЮГАТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Чекман И.С., Горчакова Н.А., Дорошенко А.М., Прискока А.О., Савченко Д.С., Симонов П.В.

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

Актуальность. Исследование фармакологических и токсикологических свойств наночастиц металлов и их модификаций является ключевым этапом в создании новых лекарственных средств с уникальными характеристиками, обусловленными наноразмерностью.

Цель: экспериментально обосновать целесообразность создания новых лекарственных средств на основе наночастиц металлов и их конъюгатов с органическими веществами для лечения инфекционных и неинфекционных болезней различной этиологии.

Материалы и методы: фармакологические, биохимические, физико-химические, микробиологические, токсикологические, статистические.

Результаты. Определен противомикробный эффект нанокмозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра; установлена безопасность наночастиц серебра, наночастиц меди и их конъюгата с цефтриаксоном по влиянию на биохимические показатели сыворотки крови животных, наночастиц серебра – по влиянию на осмотическую резистентность эритроцитов крыс. Обнаружена противоанемическая активность наночастиц железа в условиях внутрижелудочного введения крысам с железодефицитной анемией. Исследована фармакологическая эффективность и безопасность наночастиц нуль-валентной меди и конъюгата наночастиц нуль-валентной меди с цефтриаксоном при внутривенном введении в рамках экспериментальной модели полимикробной первичной инфекции кровотока крыс. Установлено взаимодействие конъюгата наночастиц меди с цефтриаксоном с белковым, липидным и углеводным компонентами клеточной оболочки бактерий.

Выводы. Целесообразно и в дальнейшем исследовать субстанции наночастиц металлов и их конъюгатов с органическими веществами с целью внедрения в медицинскую практику в составе новых лекарственных средств.

Ключевые слова: нанотехнологии, фармакология, серебро, медь, железо, кремнезем, нанокмозит, конъюгат.

STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF METAL NANOPARTICLES AND THEIR CONJUGATES WITH ORGANIC COMPOUNDS

Chekman I.S., Gorchakova N.A., Doroshenko A.M., Pryskoka A.O., Savchenko D.S., Simonov P.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The research of pharmacological and toxicological properties of metal nanoparticles and their modifications is a key stage in a development of new drugs with unique characteristics due to nanosize.

Aims: to substantiate experimentally an expediency of development of new drugs on the basis of metal nanoparticles and their conjugates with organic compounds for a treatment of infectious and non-infectious diseases of different etiology.

Material and methods: pharmacological, biochemical, physical-chemical, microbiological, toxicological, statistical.

Results. The antimicrobial effect of nanocomposite of highly-dispersive silica with nanoparticles of silver was determined; a safety of silver nanoparticles, copper nanoparticles and their conjugate with ceftriaxone was found out in an experiment of their influence on biochemical serum indices of animals and safety of silver nanoparticles in an experiment of their influence on the erythrocyte osmotic fragility of rats. An antianemic action of iron nanoparticles was determined after their oral administration in rats with iron deficiency anemia. A pharmacological efficacy and safety of copper nanoparticles and the copper nanoparticle/ceftriaxone conjugate were studied after intravenous administration in an experimental model of polymicrobial primary bloodstream infection in rats. An interaction of the copper nanoparticle/ceftriaxone conjugate with protein, lipid, and carbohydrate components of bacterial cell envelope was determined.

Conclusion. The results obtained show an expediency of further studies of substances of metal nanoparticles and their conjugates with organic compounds with the aim of introduction in medical practice in novel drugs.

Key words: nanotechnology, pharmacology, silver, copper, iron, silica, nanocomposite, conjugate.

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРА ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ ТА ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ У ХВОРИХ НА КАЗЕОЗНУ ПНЕВМОНІЮ І ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЇХ ПОКАЗНИКІВ

Пікас О.Б., Петренко В.І, Брюзгіна Т.С.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
ft@ntu.kiev.ua*

Рецензенти: проф. Гайова Л.В., проф. Норейко С.Б.

Актуальність. Існують труднощі у діагностиці метаболічних порушень при захворюваннях легень. Припускаються можливі зміни у жирнокислотному спектрі крові та еритроцитів при захворюваннях легень. З огляду на доступність крові, як біологічного матеріалу, вивчення кореляцій між вмістом жирних кислот у крові та захворюваннями легень може мати діагностичне значення.

Мета: Вивчити та оцінити особливості змін спектра жирних кислот ліпідів у плазмі та еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію – постраждалих і не постраждалих від наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС).

Матеріали та методи. Обстежено 103 здорові особи (I група) та 91 хворий на казеозну пневмонію – з них 62 не постраждалих (II група) і 29 постраждалих (III група) від наслідків аварії на ЧАЕС. Склад жирних кислот визначали за допомогою біохімічного методу на газорідинному хроматографі «Цвет – 500».

Результати. Аналіз досліджень показав порушення метаболізму вищих жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію (постраждалих і не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС). Встановлено, що у здорових осіб спектр жирних кислот односпрямований у плазмі та еритроцитах крові. У хворих на казеозну пневмонію (постраждалих і не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС) склад жирних кислот змінюється також односпрямовано у плазмі та еритроцитах крові: відмічено суттєве підвищення сумарного вмісту насичених жирних кислот на тлі зниженого сумарного вмісту ненасичених і поліненасичених жирних кислот. У хворих на казеозну пневмонію встановлені різноспрямовані зміни рівня арахідонової жирної кислоти (C20:4): у біомембранах еритроцитів вміст зменшувався до $(2,8 \pm 0,4) \%$ у не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС та до $(4,2 \pm 0,5) \%$ у постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС ($p < 0,001$) при $(13,9 \pm 0,7) \%$ у здорових осіб; у плазмі крові – підвищувався, відповідно, до $(5,2 \pm 0,3) \%$ ($p < 0,05$) і $(5,0 \pm 1,0) \%$ ($p > 0,05$) при $(3,9 \pm 0,4) \%$ у здорових осіб.

Висновки. У хворих на казеозну пневмонію (постраждалих і не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС) еритроцити є більш чутливими до процесів перекисного окиснення ліпідів. Це дає змогу використовувати еритроцити для вивчення обміну ліпідів.

Ключові слова: спектр жирних кислот, плазма, еритроцити, казеозна пневмонія, постраждали і не постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС.

Актуальність. В організмі людини постійно відбувається вільнорадикальне окислення органічних молекул, зокрема у ліпідах [1, 2, 7, 8]. Процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відбуваються у цитоплазматичних мембранах, структурна і функціональна дезорганізація яких є наслідком їх посиленого окиснення. Структурними елементами клітинних мембран і одночасно основним субстратом процесу пероксидації ліпідів є вищі жирні кислоти (ЖК) [2], тому безперечно можна вважати, що якісні і кількісні їх зміни можуть бути інформативним тестом діагностики патологічних процесів [3, 5] і можуть свідчити про роль обміну ліпідів у виникненні хвороби, що визначає важливість їх вивчення.

Для розширення уявлень про механізм розвитку патологічних процесів важливого значення сьогодні надають вивченню біологічних середовищ. Найбільш чутливими до ліпідних медіаторів є компо-

ненти крові та ендотеліальні клітини. Мембрани еритроцитів проявляють високу чутливість до активації ПОЛ, що швидко та різко змінює їх властивості, оскільки накопичення гідрофільних угруповань у гідрофобному шарі мембрани сприяє утворенню своєрідних пор і порушує в ній транспорт (у тому числі селективний) [7, 11, 12], що зумовило необхідність вивчення нами спектра жирних кислот у крові (еритроцитах і плазмі).

Відомо, що легені є бар'єрним органом, а їх респіраторні та метаболічні функції тісно пов'язані з обміном ліпідів, тому можна припустити, що будь-які патологічні процеси у легенях (в тому числі в осіб, постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС) [6, 9] є наслідком зміни їх бар'єрних функцій, що повинно впливати на стан фосфоліпідів організму людини та відобразатиметься на складі сурфактанта легень і крові. До складу сурфактанту входять на-

сичені і ненасичені жирні кислоти, де відбуваються також вільнорадикальні процеси, що регулюють поверхнево-активні властивості сурфактанта, який відіграє важливу роль у підтриманні вентиляції легеневої тканини.

Функціонування усіх систем, незмінність внутрішнього середовища і стійкість фізіологічних реакцій організму взаємопов'язані, що обумовило мету проведених наших досліджень.

Мета: вивчити та оцінити особливості змін спектра жирних кислот ліпідів у плазмі та еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 103 здорові особи (I група, контрольна) та 91 хворий на казеозну пневмонію. Хворих на казеозну пневмонію поділили на 2 групи: 62 хворих, які не постраждали від наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) (II група) і 29 хворих, які постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС (III група). Здорові особи та хворі на казеозну пневмонію були віком 18-65 років і не палили цигарки. Обстеження осіб проводили у Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1.

Склад жирних кислот фосфоліпідів у крові (плазмі та еритроцитах) визначали методом газорідинної хроматографії, в основі якого лежить екстракція ліпідів із крові (плазми чи еритроцитів), виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз жирних кислот за допомогою газорідинного хроматографа серії «Цвет – 500» з плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів здійснювали за методом нормування площ і визначення частки жирних кислот ліпідів та виражали у відсотках (у %) [10, 15, 16]. Підготовку проб і газохроматографічний аналіз проводили згідно методики Л.В. Сазоненко і Т.С. Брюзгіної [14]. Похибка визначених показників становила $\pm 10\%$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень у плазмі та еритроцитах крові у здорових осіб була встановлена дуже близька подібність співвідношення сумарного вмісту насичених ЖК, сумарного вмісту ненасичених ЖК і сумарного вмісту поліненасичених ЖК (ПН ЖК). У здорових осіб сумарний вміст насичених ЖК у плазмі крові дорівнював $(50,5 \pm 1,6)\%$ і $(51,2 \pm 1,4)\%$ в еритроцитах; сумарний вміст ненасичених ЖК – $(49,5 \pm 1,6)\%$ у плазмі і $(48,8 \pm 1,4)\%$ в еритроцитах; а сума ПН ЖК становила $(33,3 \pm 1,5)\%$ у плазмі і $(28,4 \pm 1,0)\%$ – в еритроцитах (рис. 1).

Аналіз результатів дає можливість стверджувати, що в здоровому організмі людини зберігається зба-

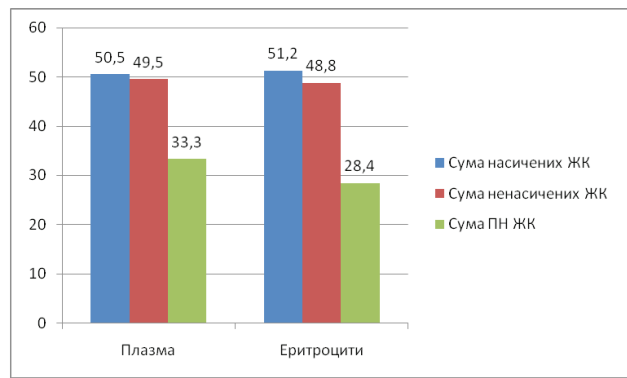


Рис. 1. Сумарний вміст насичених, ненасичених та поліненасичених жирних кислот у плазмі і еритроцитах крові у здорових осіб.

лансований обмін речовин, який забезпечує фізіологічне функціонування органів і систем та характеризується в обох біологічних середовищах (у плазмі і еритроцитах крові) найбільшою сумарною кількістю насичених ЖК, меншим сумарним вмістом – ненасичених ЖК, а найменшою кількістю – суми ПН ЖК. Такі показники складу жирних кислот свідчать про наявний резерв незамінних жирних кислот у здорових осіб, які можуть включатись в обмін речовин при відповідних екстремальних ситуаціях, що дозволяє зберігати рівновагу внутрішнього середовища у здоровому організмі та забезпечувати його функціонування.

Оцінка комплексу ліпідів у плазмі і еритроцитах крові у здорових осіб показала подібність складу жирних кислот (за сумарним вмістом і за співвідношенням окремих жирних кислот) в обох досліджуваних біологічних середовищах (плазмі, еритроцитах), що виправдовує важливість вивчення їх для оцінки порушень метаболізму ліпідів.

Результати наших досліджень відзначили, що склад жирних кислот ліпідів при казеозній пневмонії має односпрямовану зміну їх співвідношення як у плазмі, так і в еритроцитах крові. Однаковою мірою це стосується рівня насичених і ненасичених ЖК. У плазмі і еритроцитах крові ми реєстрували зниження вмісту пальмітинової (C16:0), стеаринової (C18:0) і олеїнової (C18:1) ЖК, встановлено появу міристинової (C14:0), маргаринової (C17:0) і ейкозотрієнової (C20:3) ЖК та водночас зниження рівня лінолевої (C18:2) ЖК. Тобто, у хворих на казеозну пневмонію нами встановлені порушення метаболізму вищих жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові, зміни яких односпрямовані в обох середовищах крові (плазмі і еритроцитах).

У хворих на казеозну пневмонію відмічалось вірогідне зниження пальмітинової ЖК (C16:0) до $(25,6 \pm 2,0)\%$ у плазмі і до $(23,4 \pm 1,8)\%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів другої групи та до $(15,4 \pm$

$\pm 1,0$) % у плазмі і до $(21,7 \pm 0,7)$ % в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів третьої групи при контролі $(37,1 \pm 1,6)$ % і $(33,6 \pm 0,8)$ %, відповідно, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів, в результаті специфічного процесу в легенях. Вміст стеаринової ЖК (C18:0) також вірогідно знижувався – до $(5,4 \pm 0,5)$ % у плазмі і до $(7,4 \pm 0,8)$ % в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів другої групи та до $(4,3 \pm 0,1)$ % у плазмі і до $(10,3 \pm 0,5)$ % в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів третьої групи при $(13,4 \pm 0,7)$ % і $(17,6 \pm 0,6)$ %, відповідно у контролі.

Утворення деяких жирних кислот проходить у печінці (зокрема, пальмітинової і стеаринової ЖК), які етерифікуються у тригліцериди і резервуються в жирових депо, а в подальшому використовуються у складі фосфоліпідів для побудови клітинних мембран. Тобто, у печінці існує певний фізіологічний баланс жирних кислот, який контролюється інсуліном і глюкагоном. Із плазми крові вільні жирні кислоти проникають у гепатоцити, де утворюється пальмітинова ЖК (C16:0), яка потім перетворюється в стеаринову ЖК (C18:0). Тобто, зниження рівня пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0) ЖК у хворих на казеозну пневмонію свідчить про порушення у них функції печінки.

У хворих на казеозну пневмонію у плазмі крові з'явилась міристинова ЖК (C14:0) ($p < 0,001$), кількість якої дорівнювала $(39,0 \pm 3,0)$ % у плазмі і $(35,0 \pm 3,0)$ % в еритроцитах у пацієнтів другої групи і $(53,4 \pm 2,8)$ % у плазмі і $(5,8 \pm 0,4)$ % в еритроцитах у пацієнтів третьої групи та свідчила про суттєві зміни в ендокринній системі.

Рівень олеїнової ЖК (C18:1) у плазмі і еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію був достовірно меншим ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, що вказує на активну участь зазначеної жирної кислоти в процесах ПОЛ. У здорових осіб рівень її у плазмі крові дорівнював $(16,3 \pm 0,5)$ %, в еритроцитах – $(20,4 \pm 0,9)$ %; у хворих на казеозну пневмонію другої групи – відповідно, $(8,0 \pm 0,3)$ % і $(7,7 \pm 0,9)$ %, у

хворих на казеозну пневмонію третьої групи – відповідно, $(7,0 \pm 0,4)$ % і $(6,9 \pm 0,5)$ %.

Кількість лінолевої ЖК (C18:2) у хворих на казеозну пневмонію достовірно знижувалась в обох біологічних середовищах – до $(8,0 \pm 1,0)$ % у плазмі і до $(6,3 \pm 0,8)$ % в еритроцитах крові ($p < 0,001$) у хворих другої групи, до $(3,0 \pm 0,5)$ % у плазмі і до $(4,2 \pm 0,4)$ % в еритроцитах крові ($p < 0,001$) у хворих третьої групи. У першій групі (здорові особи) рівень її дорівнював, відповідно, $(29,1 \pm 0,5)$ % і $(14,5 \pm 1,1)$ %. Такі зміни щодо лінолевої ЖК (C18:2) у хворих на казеозну пневмонію свідчили про напруження метаболічних перетворень ліпідів, які пов'язані із синтезом біологічно-активних речовин, адже лінолева ЖК (C18:2) є попередником арахідонової ЖК (C20:4), кількість якої також значно знижена в еритроцитах крові ($p < 0,001$); у плазмі крові рівень арахідонової ЖК зростає.

У хворих на казеозну пневмонію встановлені різноспрямовані зміни рівня арахідонової ЖК (C20:4) внаслідок інтенсифікації ПОЛ у клітинних мембранах: у біомембранах еритроцитів вміст зменшувався до $(2,8 \pm 0,4)$ % у пацієнтів другої групи та до $(4,2 \pm 0,5)$ % у пацієнтів третьої групи ($p < 0,001$) при $(13,9 \pm 0,7)$ % у здорових осіб, у плазмі крові – підвищувався до $(5,2 \pm 0,3)$ % у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$) та до $(5,0 \pm 1,0)$ % у пацієнтів третьої групи ($p > 0,05$) при $(3,9 \pm 0,4)$ % у здорових осіб.

В обох середовищах крові у хворих на казеозну пневмонію з'являлась ейкозотрієнова ЖК (C20:3) ($p < 0,001$) (у плазмі – $(1,2 \pm 0,3)$ % у пацієнтів другої групи, $(6,0 \pm 0,8)$ % у пацієнтів третьої групи; в еритроцитах – $(2,8 \pm 0,08)$ % у пацієнтів другої групи, $(3,8 \pm 0,4)$ % у пацієнтів третьої групи), що було компенсаторною реакцією на достовірну нестачу ПН ЖК. У здорових осіб ейкозотрієнова ЖК (C20:3) відсутня.

Сумарний рівень насичених ЖК у хворих на казеозну пневмонію зростає: до $(77,6 \pm 2,3)$ % у плазмі і до $(80,4 \pm 1,8)$ % в еритроцитах ($p < 0,001$) у

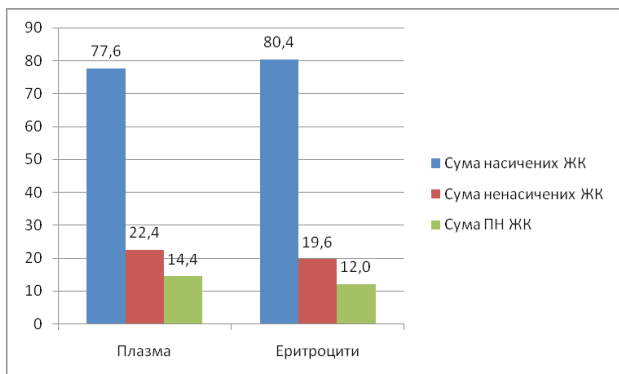


Рис. 2. Сумарний вміст насичених, ненасичених та поліненасичених жирних кислот у плазмі і еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію, не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС.

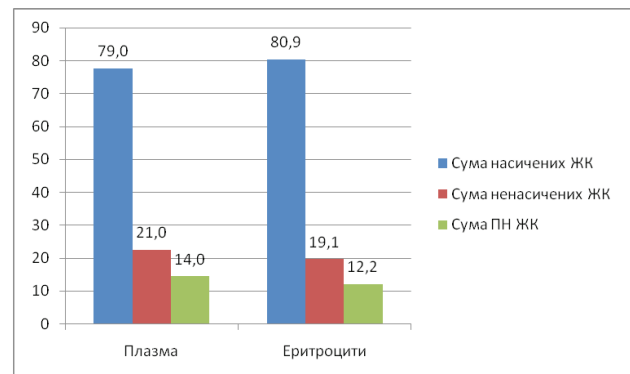


Рис. 3. Сумарний вміст насичених, ненасичених та поліненасичених жирних кислот у плазмі і еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію, постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС.

пацієнтів другої групи та до $(79,0 \pm 2,5) \%$ і $(80,9 \pm 2,0) \%$, відповідно, у пацієнтів третьої групи ($p < 0,001$). Сумарний рівень ненасичених ЖК достовірно знижувався – до $(22,4 \pm 2,3) \%$ у плазмі і до $(19,6 \pm 1,8) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів другої групи та до $(21,0 \pm 2,5) \%$ і $(19,1 \pm 1,7) \%$, відповідно, у пацієнтів третьої групи ($p < 0,001$). Сумарний рівень ПН ЖК також знижувався – до $(14,4 \pm 2,0) \%$ у плазмі і до $(12,0 \pm 1,5) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів другої групи та до $(14,0 \pm 2,3) \%$ і $(12,2 \pm 1,4) \%$, відповідно, у пацієнтів третьої групи ($p < 0,001$) (рис. 2 і 3).

ВИСНОВКИ

У хворих на казеозну пневмонію у плазмі і еритроцитах підвищений сумарний вміст насичених ЖК за рахунок появи міристинової (C14:0), пентадеканової (C15:0) і маргаринової (C17:0) ЖК та знижений сумарний вміст ненасичених і поліненасичених ЖК.

У хворих на казеозну пневмонію еритроцити є більши чутливими до процесів перекисного окиснення ліпідів. Це дає можливість використання еритроцитів для вивчення обміну ліпідів, що допоможе провести корекцію лікування хворих на туберкульоз легень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

- Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве [Текст] / В.В. Абрамченко. – Санкт-Петербург, 2001. – 400 с.
- Афони́на Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ [Текст] / Г.Б. Афони́на, Л.А. Ку́юн. – Киев, 2000. – 287 с.
- Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии [Текст] / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой; под ред. Ю. А. Зозули. – К.: Чернобыль-интеринформ, К.: Наук. думка. – 1997. – Ч. 1. – 203 с.
- Белянин И.И. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови при использовании растворенного озона в комплексном лечении туберкулеза легких [Текст] / И.И. Белянин, Р.Ю. Абдулаев // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 41-44.
- Бурлакова Е.Б. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран [Текст] / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крамаков, Н.Г. Храпова // Биол. мембраны. – М.: Наука, 1998. – № 2. – С. 137-167.
- Василенко И.Я. Пятнадцать лет после аварии на ЧАЭС. Облучение населения [Текст] / И.Я. Василенко // Международный журнал радиационной медицины. – 2001. – № 1-2. – С. 171.
- Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды [Текст] / Б.Т. Величковский // Вест. РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45-52.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах [Текст] / Ю.А. Владимиров // Биофизика, 1991. – Т. 29. – 249 с.
- Возіанов О.Ф. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції [Текст] / О.Ф. Возіанов, В.Г. Бебешко, Д.А. Бази́ка. – Київ : ДІА, 2007. – 806 с.
- Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца [Текст] / С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик, С.Н. Рева // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 7–8. – С. 50-52.
- Гирина О.М. Варіабельність жирнокислотних спектрів ліпопротеїдів як аварійна адаптація у хворих з постінфарктним кардіосклерозом (ПІК) [Текст] / О.М. Гирина, О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгіна // Доп. НАНУ. – 2002. – № 3. – С. 21-24.
- Гирина О.М. Постинфарктный кардиосклероз и проблема старения [Текст] / О.М. Гирина, О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгина // Материалы укр. науч.-практ. конф. с международным участием «Ускоренное старение и пути его профилактики». – Одесса, 2001. – С. 191-193.
- Данилова В.Г. Вплив показників прооксидантно-антиоксидантної системи на інтенсивність цитолізу при хронічних ураженнях печінки [Текст] / Г.В. Данилова // Львівський медичний часопис. – 2008. – № 1–2. – С. 24-28.
- Сазоненко Л.В. Вивчення ліпідних показників сироватки крові у вагітних з преєклампсією в динаміці лікування [Текст] / Л.В. Сазоненко, Я.М. Вітовський, Т.С. Брюзгіна // Медична хімія. – 2003. – № 1. – С. 86-88.

15. Способ газохроматографического определения липидов в конденсате выдыхаемого воздуха [Текст] / Е.В. Рыбакова, В.М. Сидельников, Т.С. Брюзгина, Э.Я. Кравченко // Информационное письмо. – 1991. – 2 с.
16. Спектр жирных кислот и уровень свободного холестерина в КВВ [Текст] / Е.В. Рыбакова, В.М. Сидельников, Т.С. Брюзгина, Э.Я. Кравченко // Лабораторное дело. – 1991. – № 4. – С. 74-75 с.

Отримано 27.04.2015

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Пикас О.Б., Петренко В.И., Брюзгина Т.С.

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

Актуальность. Существуют трудности в диагностике метаболических нарушений при заболеваниях лёгких. Предполагаются возможные изменения в жирнокислотном спектре крови и эритроцитов при заболеваниях лёгких. С учётом доступности крови, как биологического материала, изучение корреляций между содержанием жирных кислот в крови и заболеваниями лёгких может иметь диагностическое значение.

Цель – изучить и оценить особенности изменений спектра жирных кислот липидов в плазме и эритроцитах крови у больных казеозной пневмонией – пострадавших и не пострадавших от последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС).

Материалы и методы. Обследовано 103 здоровых (I группа) и 91 больной казеозной пневмонией – из них 62 не пострадавших (II группа) и 29 пострадавших (III группа) от последствий аварии на (ЧАЭС). Состав жирных кислот определяли биохимическим методом на газожидкостном хроматографе «Цвет – 500».

Результаты. Анализ исследований показал нарушение метаболизма высших жирных кислот в плазме и эритроцитах крови у больных казеозной пневмонией (пострадавших и не пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС). Установлено, что у здоровых лиц спектр жирных кислот однонаправленный в плазме и эритроцитах крови. У больных казеозной пневмонией (пострадавших и не пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС) состав жирных кислот изменяется также однонаправленно в плазме и эритроцитах крови: отмечено существенное повышение суммарного количества насыщенных жирных кислот на фоне сниженного суммарного количества ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. У больных казеозной пневмонией установлены разнонаправленные изменения уровня арахидоновой жирной кислоты (C20:4): в биомембранах эритроцитов количество их уменьшалось до $(2,8 \pm 0,4) \%$ у не пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС и до $(4,2 \pm 0,5) \%$ у пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС ($p < 0,001$) при $(13,9 \pm 0,7) \%$ у здоровых лиц; в плазме крови – повышалось, соответственно, до $(5,2 \pm 0,3) \%$ ($p < 0,05$) и $(5,0 \pm 1,0) \%$ ($p > 0,05$) при $(3,9 \pm 0,4) \%$ у здоровых лиц.

Выводы. У больных казеозной пневмонией (пострадавших и не пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС) эритроциты более чувствительны к процессам перекисного окисления липидов. Это даёт возможность использовать эритроциты для изучения обмена липидов.

Ключевые слова: спектр жирных кислот, плазма, эритроциты, казеозная пневмония, пострадавшие и не пострадавшие от последствий аварии на ЧАЭС.

FATTY ACIDS AND LIPIDS SPECTRUM DETECTED IN PLASMA AND ERYTHROCYTES OF PATIENTS WITH CASEOUS PNEUMONIA, COMPARATIVE ANALYSIS OF CHARACTERISTICS*Pikas O.B., Petrenko V.I., Bryuzgina T.S.**O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Relevance. Diagnostics of metabolic disorders accompanying pulmonary diseases meets certain difficulties. The patients with pulmonary diseases may exhibit some alterations in fatty acids and erythrocytes blood content. As blood is a highly available biological material, the study of correlation between the fatty acids blood content and pulmonary diseases may present diagnostic significance.

Aims: to study and evaluate the characteristics of alterations in the content of fatty acids of lipids in plasma and erythrocytes of patients with caseous pneumonia (victims of the Chernobyl accident and those unaffected by the Chernobyl accident).

Materials and methods. The study contains the results of examination of 103 healthy people (group I) and 91 patients with caseous pneumonia, with 29 victims (group III) of the Chernobyl accident and 62 people unaffected (group II) by the consequences of the Chernobyl accident. Fatty acid composition was determined by biochemical method using gas-liquid chromatograph «Tsvet – 500».

Results. The data analysis detected disordered metabolism of higher fatty acids in the plasma and erythrocytes of patients with caseous pneumonia (victims and those unaffected by the Chernobyl accident). It has been found that in healthy people fatty acids content is unidirectional in both plasma and erythrocytes. In patients with caseous pneumonia (victims and those unaffected by the Chernobyl accident), fatty acid composition also changes unidirectionally in plasma and erythrocytes: the studies show a substantial increase in the total amount of saturated fatty acids and reduction of the total amount of unsaturated and polyunsaturated fatty acids. The patients with caseous pneumonia showed various changes in arachidonic fatty acid levels(C20:4): in erythrocytes biological membranes the content was reduced to $(2.8 \pm 0.4) \%$ in those who were unaffected by the Chernobyl accident and to $(4.2 \pm 0.5) \%$ in the victims the Chernobyl accident ($p < 0.001$), at $(13.9 \pm 0.7) \%$ observed in healthy individuals; in plasma – it increased appropriately to $(5.2 \pm 0.3) \%$ ($p < 0.05$) and $(5.0 \pm 1.0) \%$ ($p > 0.05$) with $(3.9 \pm 0.4) \%$ in healthy people.

Conclusion. The comparative analysis of fatty acids content and total content of saturated, unsaturated and polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of patients with caseous pneumonia (victims and those unaffected by the consequences of the Chernobyl accident) determines a greater sensitivity to the erythrocyte lipid peroxidation and indicates a possible better use of erythrocytes for the study of lipid metabolism.

Key words: spectrum of fatty acids, plasma, erythrocytes of blood, caseous pneumonia, victims and those unaffected by the consequences of the Chernobyl accident.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ НА ФОНІ ДЕФІЦИТУ ЦИНКУ

Марушко Ю.В., Асонов А.О.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
urii.marushko@gmail.com*

Рецензенти: акад. Майданник В.Г., проф. Тяжка О.В.

Актуальність. Доведена негативна роль дефіциту цинку у формуванні захворювань органів травлення.

Мета: дослідити особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту при дефіциті цинку в організмі дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 189 дітей віком від 6 до 17 років, з діагнозом хронічного гастродуоденіту в періоді загострення, згідно протоколу діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей. Проведено дослідження вмісту цинку у волоссі методом рентген-флюоресцентної спектроскопії, в сироватці крові спектральним атомно-абсорбційним методом.

Результати. В залежності від рівня цинку у волоссі діти з гастродуоденітом були розподілені на 2 групи спостереження: I група (основна) – 86 дітей з хронічним гастродуоденітом, що мали дефіцит цинку у волоссі; II група (порівняння) – 100 дітей з хронічним гастродуоденітом з нормальним вмістом цинку у волоссі. У основній групі достовірно частіше спостерігається синдром хронічної неспецифічної інтоксикації, ніж у пацієнтів групи порівняння. У дітей із зниженим вмістом цинку у волоссі спостерігаються більш виражені процеси альтерації слизової оболонки шлунку та більш виражена субатрофія слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки. Урахування обміну цинку допоможе удосконалити лікування дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт.

Висновки. У дітей із зниженим вмістом цинку у волоссі більш виражена альтерація слизової шлунку та субатрофія слизової шлунку та 12-типалої кишки; хронічний гастродуоденіт характеризується більш частими загостреннями та вираженими симптомами інтоксикації.

Ключові слова: цинк, діти, хронічний гастродуоденіт.

Актуальність. Однією з актуальних проблем сучасної педіатрії є захворювання травного тракту. Останні тридцять років характеризуються стрімким зростанням поширення гастроентерологічної патології серед дітей. За поширенням, захворювання органів травлення займають друге місце після захворювань органів дихання. В структурі гастроентерологічних захворювань у дітей переважають хвороби органів гастродуоденальної зони. Розповсюдженість хронічного гастродуоденіту серед дитячого населення 200-220 %, а в екологічно несприятливих регіонах – 300-400 % [4]. На теперішній час у формуванні хронічних запальних захворювань гастродуоденальної зони (гастриту, гастродуоденіту) вагоме значення надається дисбалансу між факторами агресії та захисту слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки [5, 7].

Есенціальні мікроелементи чинять значний вплив на стан шлункової секреції, продукцію факторів захисту слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки, зворотну дифузію водневих іонів, фізіологічну активність гормонів і вітамінів, тканинне дихання [3, 10].

У теперішній час у зв'язку з погіршенням екологічного стану довкілля, якісними змінами у харчуванні спостерігається збільшення частоти дефіциту мікроелементів, як монодефіциту, так і полімікро-

елементозів (дефіцит Zn, Fe, Cu та ін.) у дітей. Доведена негативна роль неадекватного харчування, дефіциту окремих есенціальних мікроелементів, цинку зокрема, у формуванні захворювань органів травлення [2, 3, 8, 10]. Відомо, що під час запалення відбувається активізація матриксних металопротеїназ, що здатні розщепляти майже усі компоненти в позаклітинному матриксі сполучної тканини. За умов зниженого вмісту цинку в організмі відбувається вивільнення гідролітичних ферментів, що призводить до пошкодження мембранних структур клітин різних органів та тканин, у тому числі слизової оболонки шлунку [9]. Проте залишається маловивченим вплив дефіциту цинку на перебіг хронічного гастродуоденіту у дітей.

Мета: дослідити особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту при дефіциті цинку в організмі дітей для обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 189 дітей з хронічним гастродуоденітом віком від 6 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячій клінічній лікарні № 8 м. Києва.

У своїй роботі ми опирались на протокол діагнос-

тики та лікування захворювань органів травлення у дітей [4].

Основним критерієм для включення дітей у дослідження були клінічні прояви хронічного гастродуоденіту (ХГД) з урахуванням скарг, анамнезу та необхідність проведення діагностичної фіброезофагодуоденоскопії (ФЕГДС); згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: прийом протягом чотирьох тижнів до включення у дослідження антибіотиків, метронідазолу, препаратів вісмуту, інгібіторів протонної помпи, блокаторів H₂-гістамінових рецепторів, сукральфату, вітамінно-мінеральних комплексів, препаратів заліза та цинку, підвищений вміст цинку у волоссі.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Гельсінської декларації про етичні принципи проведення біомедичних досліджень за участю людини (1964-2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (1997). Матеріали клінічного дослідження розглянуті та затверджені комісією з питань етики НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 75 від 13.12.2013р.).

Об'єм проведених досліджень включав комплексне обстеження: вивчення анамнезу захворювання та життя; фізикальне обстеження; проведення загальноклінічних лабораторних досліджень, що включали загальний аналіз крові, вимірювання загального білку сироватки крові, загального білірубіну та його фракцій, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази; загальний аналіз сечі; копрограму, та дослідження калу на приховану кров; проведення інструментальних методів дослідження. Результати обстеження заносились до індивідуальних карт хворого, що були спеціально розроблені на кафедрі педіатрії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

При поступленні на лікування дітям з ХГД та їх батькам ми пропонували заповнити анкету. Питання в анкеті стосувались дитини та її сім'ї, анамнезу захворювання та анамнезу життя. Значна увага приділялась анамнезу захворювання: коли почалось захворювання, скільки загострень було за останній рік, яке проводилось лікування, чи було проведено антихелікобактерну терапію.

Верифікація діагнозу проводилась на підставі комплексного клінічного та лабораторно-інструментального обстеження.

При проведенні фіброезофагогастродуоденоскопії використовувались гнучкі фіброскопи GIF-PQ20 та GIF-PQ140 фірми *Olympus*, Японія. Дослідження проводилось за загальноприйнятими рекомендаціями. Оцінка ендоскопічних змін проводилась згідно класифікації А.В. Мазурина (1984), яка затверджена для користування в педіатрії.

З метою дослідження кислотоутворюючої функції шлунка застосовувалась базальна топографічна

pH-метрія з використанням pH-мікросонда «ИКЖ-2» за методом В.М. Чорнобрового (1991).

Проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) 35 дітей. Біопсійний матеріал поміщали у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) та фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації кусочки заливали в парафін за стандартною методикою. Гістологічні препарати товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, а також за допомогою методики Гімзе. Гістологічні препарати вивчались з використанням мікроскопа «*Olympus BX 51*», цифрової камери «*Olympus C 5050 Z*» та програмного забезпечення «*Olympus DP-Soft*».

Для ідентифікації гелікобактеріозу використовували гістологічний метод, а також неінвазивну специфічну експрес-діагностику за складом видихуваного повітря за допомогою тест-системи «ХЕЛІК» з індикаторною трубкою (ООО «АМА», Росія).

Визначення вмісту цинку у сироватці крові проводилось 72 пацієнтам спектральним атомно-абсорбційним методом (*Kelner R.*, 2004) у «Лабораторії Др. Редгера, *MDI*» (Ліцензія МОЗ України № 603260 от 23.09.211). За дефіцит цинку прийнято зниження його рівня в крові людини нижче 12,8 мкмоль/л, що відповідає 0,85 мг/л (за даними *Aggett et al.*, 1979 р., Щеплягіна, 2001р.).

Усім пацієнтам проводилось дослідження вмісту цинку, заліза, міді та інших мікроелементів у волоссі методом рентген-флюоресцентної спектрометрії на апараті «*ElvaX – med*». За даними, що отримані нами при багаточисельних дослідженнях за допомогою рентген-флюоресцентної спектрометрії, нижній пороговий вміст цинку у волоссі встановлений на рівні 100 мкг/г. При його рівні меншому за нижній поріг констатували дефіцит цинку [6].

Статистична обробка отриманих даних проведена за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Визначалися базові статистичні показники – середня арифметична величина (M), середня похибка середньої величини (m), p – досягнутий рівень статистичної значимості, n – обсяг аналізованої групи. Оцінку достовірностей відмінностей в порівнюваних обстежуваних групах проводили стандартними непараметричними методами. Для порівняння частотних показників у вибірках застосовувався критерій Пірсона χ^2 та поправка Йейтса на безперервність (вибір методу оцінки базувався на розмірі вибірки, що досліджувалась). Різниця між групами вважалась статистично значимою при вірогідності помилки (α) нульової гіпотези не більше 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення вмісту цинку у прикорневої зоні волосся дітей з хронічним гастродуоденітом представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст цинку у волоссі дітей із хронічним гастродуоденітом

Вміст Zn у волоссі	Кількість дітей	
	Абс.	%
100-200 мкг/г (нормальний)	100	52,9
<100 мкг/г (знижений)	86	45,5
>200 мкг/г (надлишковий)	3	1,6

Аналіз отриманих результатів показав, що дефіцит цинку встановлено у волоссі 45,5 % обстежуваних дітей.

Результати визначення вмісту цинку сироватки крові 72 дітей з ХГД представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст цинку у сироватці крові дітей з хронічним гастродуоденітом

Вміст Zn у сироватці крові	Кількість дітей	
	Абс.	%
12,8-27,8 мкмоль/л (нормальний)	100	52,9
<12,8 мкмоль/л (знижений)	86	45,5
>27,8 мкмоль/л (надлишковий)	3	1,6

Як видно із таблиці 2, у 54,2 % дітей з хронічним гастродуоденітом спостерігається зниження рівня цинку у сироватці крові.

Дефіцит цинку, виявлений у волоссі, у переважній більшості випадків (95,83 %) підтверджувався результатами дослідження цинку сироватки крові. Сироватка крові відображає елементний статус, короткочасний за експозицією та значний за ступенем відхилення. Волосся відображає елементний статус, який формується на протязі тривалого часу (місяці, роки) і більш придатне для клінічної оцінки [3].

В залежності від рівня цинку у волоссі, діти з гастродуоденітом були розподілені на 2 групи спостереження: I група (основна) – 86 дітей з хронічним гастродуоденітом, що мали дефіцит цинку у волоссі ($81,26 \pm 1,55$ мкг/г); II група (порівняння) – 100 дітей з хронічним гастродуоденітом та нормальним вмістом цинку у волоссі ($131,94 \pm 2,66$ мкг/г). По віковому, статевому складу обидві групи достовірно не відрізнялись між собою.

Аналізуючи дані анамнезу, ми відмічали, що випадки загострення ХГД достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігаються у групі пацієнтів з дефіцитом цинку ($2,52 \pm 0,1$ випадки на рік), ніж у дітей групи порівняння ($1,64 \pm 0,07$ випадки на рік).

Аналіз клінічного обстеження пацієнтів свідчить про наявність у двох групах дітей з ХГД у період загострення наступних синдромів: больового абдомінального; диспепсичного та синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації. Частота окремих клінічних проявів при ХГД у обстежених пацієнтів наведена у таблиці 3.

Таблиця 3

Частота клінічних синдромів ХГД у дітей

Синдроми	Основна група (n=86)		Група порівняння (n=100)		χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Больовий абдомінальний	78	91,7	87	87	0,63
Диспепсичний	73	84,9	82	82	0,27
Хронічної неспецифічної інтоксикації	74	86,1*	70	70,0	6,81

* – різниця на рівні $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння.

Як видно із таблиці 3, у основній групі достовірно частіше спостерігається синдром хронічної неспецифічної інтоксикації, ніж у пацієнтів групи порівняння. Больовий та диспепсичний синдроми зустрічалися дещо частіше, але дані не достовірні.

Всім хворим, за згодою батьків, була проведена ФЕГДС. В результаті були виявлені певні зміни слизової оболонки (табл. 4).

Таблиця 4

Зміни слизової оболонки органів гастродуоденальної зони

Зміни слизової оболонки	Основна група (n=86)		Група порівняння (n=100)		χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Поверхневий гастродуоденіт	66	76,7	87	87,0	3,33
Гіпертрофічні зміни шлунку та ДПК	7	8,2	7	7,0	0,08
Ерозивні процеси в шлунку та ДПК	11	12,8*	4	4,0	3,70
Субатрофічні зміни шлунку та ДПК	2	2,3	2	2,0	0,12

* – різниця на рівні $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння.

За даними ендоскопічного обстеження, поверхневий гастродуоденіт був діагностований у I групі у 66 (76,7 %) дітей, а у групі порівняння – в 87 (87,0 %) дітей, відповідно. Гіпертрофічні зміни слизової оболонки шлунку (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДПК) спостерігались у 7 (8,2 %) дітей з основної групи та у 7 (7,0 %) обстежених з групи порівняння; ерозивні процеси в шлунку та ДПК виявлені у 11 (12,8 %) дітей I групи та у 4 (4,0 %) дітей II групи (різниця між групами на рівні $p < 0,05$); субатрофія – у 2 (2,3 %) дітей з основної групи та у 2 (2,0 %) дітей з групи порівняння.

За результатами проведеного морфологічного дослідження біоптатів СОШ та СОДПК, встановлено певні особливості перебігу хронічного гастриту та дуоденіту в умовах дефіциту цинку.

Більш виражені процеси альтерації в епітелії залоз СОШ у пацієнтів з дефіцитом цинку, більш виражені процеси субатрофії залоз в слизовій оболонці у пацієнтів з дефіцитом цинку (рис 1).

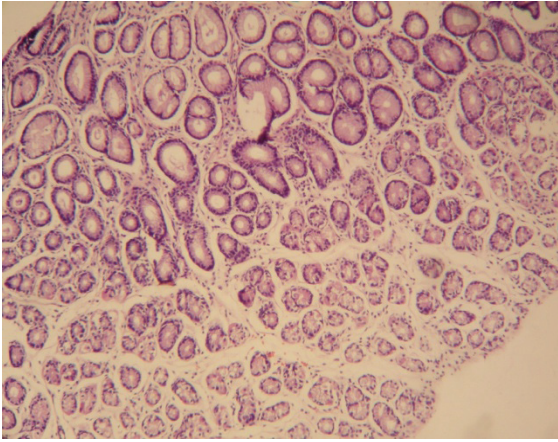


Рис. 1. Хронічний гастрит. Субатрофічні зміни залоз слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

В переважній більшості випадків хронічного гастриту на тлі дефіциту цинку в біоптатах виявлені ознаки повної або неповної кишкової метаплазії поверхневого покривного епітелію та епітелію залоз (рис. 2).

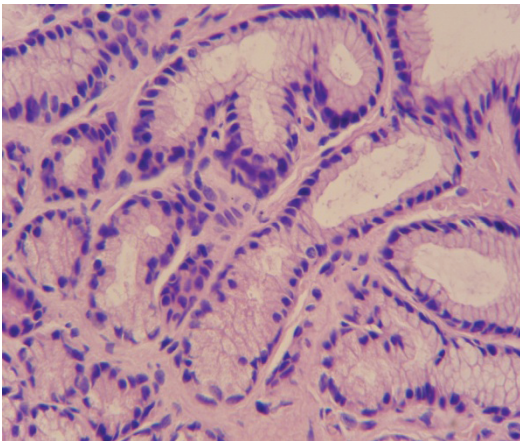


Рис. 2. Хронічний гастрит. Ознаки кишкової метаплазії поверхневого покривного епітелію та епітелію залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

Також спостерігались в біоптатах більш виражені процеси субатрофії в слизовій оболонці цибулини 12-палої кишки у групі пацієнтів з дефіцитом цинку.

Аналіз результатів обстеження дітей на гелікобактеріоз виявив, що у дітей з ХГД має місце збільшення частоти *Helicobacter pylori* – асоційованих ХГД з віком дитини. Інфікування *Helicobacter pylori* верифіковано нами у 62 (72,1 %) із 86 хворих I групи та у 61 (61,0 %) із 100 дітей II групи. Достовірної різниці між групами за наявністю інфікування *Helicobacter pylori* не встановлено.

Під час ендоскопічного дослідження у 54 (62,8 %) дитини з основної групи та у 42 (42,0 %) дітей з групи порівняння (різниця між групами на рівні $p < 0,05$) виявлено супутні порушення моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК у вигляді гастроєзофагального рефлексу та дуоденогастрального рефлексу.

Дослідження шлункової секреції показало, що у обох групах більшість дітей мали нормальну кислотоутворюючу функцію шлунку (45,35 % та 43,0 %, відповідно). Достовірних відмінностей у рівні базальної кислотності між обстежуваними групами не виявлено.

Таким чином, отримані дані про особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей на фоні дефіциту цинку необхідно враховувати при розробці лікувальних та профілактичних заходів цим дітям. Такий підхід покращить результати терапевтичних заходів.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг хронічного гастродуоденіту у дітей, при зменшенні вмісту цинку, характеризується більш частими загостреннями та вираженими симптомами інтоксикації.

2. У дітей із зниженим вмістом цинку у волоссі спостерігаються більш виражені процеси альтерації слизової оболонки шлунка та більш виражена субатрофія слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каракешішева М.Б. Роль компонентів желудочної слизи і клітинного складу запального інфільтрату слизової оболонки желудка в оцінці ризику розвитку раку желудка у больових с дисплазією II-III ступені [Текст] / М.Б. Каракешішева // Сибірський онкологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 57-61.
2. Кононов А.В. Цитопротекція слизової оболонки желудка: молекулярно-клітинні механізми [Текст] / А.В. Кононов // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колонопроктол. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12-16.
3. Марушко Ю.В. Клінічне значення дефіциту цинку в патології травного каналу у дітей [Текст] /

- Ю.В. Марушко, О.Л. Таринська, А.О. Асонов // Вісник наукових праць співробітників НМАПО ім. Шупика. – 2010. – Випуск 19, книга 3. – С.796-802.
4. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». Наказ МОЗ від 29.01.2013 № 59 [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059
 5. Рылова Н.В. Особенности формирования заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей (медико-экологические аспекты): автореферат дис. док. мед. наук: спец. 14.01.10: педиатрия [Текст] / Н.В. Рылова. – Москва, 2009. – 317 с.
 6. Спосіб діагностики дефіциту цинку у дітей [Текст] / Асонов А.О., Марушко Ю.В., Фус С.В., Таринська О.Л. / Патент України на корисну модель № 6821 від 10.04.2012.
 7. Cammorlinga-Ponce M. Intensity of inflammation, density of colozation and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori* [Text] / M. Cammorlinga-Ponce // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 8, No. 5. – P. 38-39.
 8. Dovhanj J. *Helicobacter Pylori*, Zinc and Iron in Oxidative Stress-Induced Injury of Gastric Mucosa [Text] / J. Dovhanj // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 9, No. 1. – P. 26-30
 9. Nagase H. Matrix metalloproteinases in Zinc Metalloproteases in Health and Disease [Text] / H. Nagase // (Hooper N. M., ed.) Taylor & Francis. – 1996. – P. 153-204.
 10. Prasad A.S. Zinc: Mechanisms of Host Defense [Text] / A.S. Prasad // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, No. 5. – P.1345-1349.

Отримано 20.02. 2014

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА У ДЕТЕЙ

Марушко Ю.В., Асонов А.О.

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

Актуальность. Доказана отрицательная роль дефицита цинка в формировании заболеваний органов пищеварения.

Цель: исследовать особенности клинического течения хронического гастродуоденита при дефиците цинка в организме детей.

Материалы и методы. Обследовано 189 детей в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом хронического гастродуоденита в период обострения, согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения у детей. Проведено исследование содержания цинка в волосах методом рентген-флюоресцентной спектрометрии, в сыворотке крови спектральным атомно-абсорбционным методом.

Результаты. В зависимости от уровня цинка в волосах, дети с гастродуоденитом были разделены на 2 группы наблюдения: I группа (основная) – 86 детей с хроническим гастродуоденитом, имевших дефицит цинка в волосах; II группа (сравнения) – 100 детей с хроническим гастродуоденитом с нормальным содержанием цинка в волосах. В основной группе достоверно чаще наблюдается синдром хронической неспецифической интоксикации, чем у пациентов группы сравнения. У детей с пониженным содержанием цинка в волосах наблюдаются более выраженные процессы альтерации слизистой оболочки желудка и более выраженная субатрофия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Учёт обмена цинка поможет усовершенствовать лечение детей с хроническим гастродуоденитом.

Выводы. У детей со сниженным содержанием цинка в волосах более выражена альтерация слизистой желудка и субатрофия слизистой желудка и 12-перстной кишки; хронический гастродуоденит характеризуется более частыми обострениями и выраженными симптомами интоксикации.

Ключевые слова: цинк, дети, хронический гастродуоденит.

**PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRODUODENITIS
IN CHILDREN WITH ZINC DEFICIENCY***Marushko Yu.V., Asonov A.O.**O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Relevance. Gastrointestinal disorders are the most common among other pediatric disorders nowadays. Negative effect of zinc deficiency onto the gastrointestinal morbidity has been proved.

Aims: to investigate the peculiarities of clinical course of chronic gastroduodenitis in children with zinc deficiency.

Materials and methods. According to the case records with gastrointestinal diseases, 189 (aged 6-17 years old) children with zinc deficiency were examined. The study of zinc content in their hair was made by X-ray fluorescent spectrometry, and the study of zinc content in blood serum - by a spectral atomic-absorption method.

Results. According to the level of zinc, contained in the hair of children with gastroduodenitis, they were divided into 2 groups: group I (main group) – 86 children with chronic gastroduodenitis, with zinc deficiency in hair; group II (control group) – 100 children with chronic gastroduodenitis with the normal zinc content in the hair. The syndrome of chronic non-specific intoxication in children of the main group was significantly more commonly observed than in the children of the comparative group. In children with lower zinc content in the hair, degenerative processes of the mucous membrane of the stomach and subatrophy of mucous membrane of the stomach and the duodenum were more vividly expressed. So, zinc metabolism helps to improve treatment of the children with chronic gastroduodenitis.

Conclusion. In children with lower zinc content in the hair, degenerative processes of the mucous membrane of the stomach and subatrophy of mucous membrane of the stomach and the duodenum are more vividly expressed; chronic gastroduodenitis is characterized by more frequent aggravation and pronounced symptoms of intoxication.

Key words: zinc, children, gastroduodenitis.

РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУХА І ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Науменко О.М., Васильєв В.М., Гомза Я.Ю.

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
gomza2013@ukr.net*

Рецензенти: проф. Тишко Ф.О., проф. Дєєва Ю.В.

Актуальність: залишається невирішеною проблема вибору найоптимальнішого підходу до лікування різних захворювань ЛОР органів.

Мета: винайдення нових підходів до діагностики та лікування хворих, що мають патологію вуха, горла, носа, приносних пазух, трахеї і стравоходу.

Матеріали та методи: клінічні, інструментальні, аудіологічні, вестибулометричні, ендоскопічні, морфологічні методи.

Результати. Проведення абсцестонзилектомії не збільшує час перебування хворого в ЛОР-стаціонарі. Найоптимальнішими є доступи до верхньощелепної пазухи через лунку зуба або нижній носовий хід. При лікуванні тонзиллярних флегмон ший першочерговим є санація глотки. Виявлено патоморфоз аденоїдних вегетацій. Метод ендоскопічної хірургії паралітичних стенозів гортані є надійним. Найефективнішим методом лікування декомпенсованого тонзиліту є тонзилектомія. Інсулінотерапія пришвидшує репарацію у хворих на гнійні запалення глотки при цукровому діабеті. Вогнепальні пошкодження ЛОР-органів потребують термінового спеціалізованого хірургічного лікування. Своєчасне застосування місцевої антибактеріальної терапії при риносинуситах зупиняє розвиток запального процесу на ранній стадії. Використання у хворих на цереброваскулярну патологію дігідрокверцетину на тлі калоричної вестибулярної стимуляції є ефективним способом превентивної реабілітації. У 65,7% хворих при порушеннях звукосприйняття судинного генезу виявлено безсимптомний перебіг. Зміни хвиль слухових викликаних потенціалів виявлені у всіх хворих на акустичні неврини. Постійна (стійка) трахеостома є необхідною для пацієнтів, приречених до апарату штучного дихання.

Висновки: Проблеми сучасної оториноларингології потребують винайдення і застосування принципово нових підходів до їх діагностики і лікування.

Ключові слова: оториноларингологія, калорична вестибулярна стимуляція, профілактика і лікування, новітні підходи.

На сьогодні розповсюдженість захворювань ЛОР органів є значною в Україні і світі. Підходи до їх діагностики і лікування різноманітні. На території України паратонзиллярний абсцес зустрічається у 10-15 випадків на 10000 населення в рік. Для порівняння: в США – 30 випадків на 100 000, в Північній Ірландії – 10 випадків на 100000, в Данії – 41 випадок на 100 000 [12]. Значна частина паратонзиллярних абсцесів можуть рецидивувати, але тільки близько 15 % хірургів-оториноларингологів виступають за тонзилектомію [20]. На сьогоднішній час існує декілька доступів до верхньощелепної пазухи при видаленні грибкового тіла. Але який із них є оптимальним і в яких випадках? Не зважаючи на величезну кількість публікацій щодо технології проведення оперативних втручань на перегородці носа, все збільшується інтерес до цієї проблеми всилу значно підвищених вимог пацієнтів [9]. Великого медико-соціального значення набуває проблема патології аденоїдних вегетацій, оскільки поширеність її невинно зростає: в 50-60 рр. минулого століття гіпертрофія глоткового мигдалика в дитячому віці зустрічалась у 4-16 % пацієнтів, у 2000-х роках – вже у 36-70 %

пацієнтів [15]. В останній час дитячими оториноларингологами були переглянуті принципи лікування гіпертрофії глоткового мигдалика у дітей на користь консервативного підходу. Запальні процеси глотки – паратонзиліти та парафарингіти – є домінуючою причиною розвитку флегмон ший, які відносяться до найважчих ускладнень ЛОР-органів [19]. Щодо хірургічного лікування цієї патології існують різні підходи, які потребують обговорення. Не зважаючи на відносне збільшення в Україні хворих на хронічний тонзиліт, кількість тонзилектомій зменшується, але збільшується кількість тонзілогенних ускладнень [7]. У воєнних конфліктах пошкодження голови, ший та їх органів вогнепальною зброєю є масовими, здебільшого комбінованими, забрудненими та небезпечними, як в період поранення, так і у віддаленому періоді. Особливої актуальності ця проблема набула тепер в бойових умовах, що не дають можливості надати невідкладну допомогу [10]. Запальні захворювання носоглотки посідають провідне місце в патології ЛОР-органів. На сьогодні однією з основних проблем у лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів в Україні залишається невиправ-

дане призначення системної антибактеріальної терапії, особливо в терапії гострих вірусних інфекцій [6]. Нині новітні підходи до проблеми суспільного здоров'я потребують реконструкції системи профілактики захворювань, від профілактики у традиційному її значенні, до профілактики активної, висхідної, що ставить на меті як виділення групи ризику (первинна профілактика), так і забезпечення стабілізації патологічного процесу і попередження прогресування. Превентивна реабілітація – наукова основа первинної профілактики. Одним із потужних шляхів вирішення проблеми профілактики вестибулярних порушень у хворих на судинні захворювання головного мозку є застосування калоричної вестибулярної стимуляції та антиоксидантів [2-5, 8, 11, 13, 17, 18]. Протягом багатьох років і дотепер багато дослідників порушенням функції звукосприйняття приділяють досить велику увагу. Однак, на жаль, тенденція до їх зростання в усіх країнах світу не зупиняється. Периферійний і центральний кохлеовестибулярний синдроми до тепер повністю не вивчені [1]. Близько одного з 1000 пацієнтів з асиметричним порушеннями слуху має невриному слухового нерва. Акустичні неврини становлять близько 85 % пухлин в області мозжечкового кута. До речі, вони можуть перебігати безсимптомно у 0,02 % [14]. Тривале знаходження трахеоканюлі в дихальних шляхах у хворих, що знаходяться на штучному диханні, загрожує утворенням пролежнів, та інших ускладнень [16].

Ці вищеперераховані та багато інших проблем сучасної оториноларингології не є локальними ЛОР проблемами, а мають велике значення для медицини взагалі, отже, для суспільства. Вони потребують винайдення нових методів і застосування принципово нових підходів їх діагностики і лікування.

Мета: винайти нові підходи до розробки та впровадження нових методів діагностики та лікування захворювань вуха, носа, приносних пазух, глотки, гортані, трахеї і стравоходу. Підвищити ефективність діагностики та лікування хворих, що мають патологію вуха, горла, носа, приносних пазух, трахеї і стравоходу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої методи потрібно було вирішити ряд задач:

1. Проаналізувати можливі чинники рецидивів паратонзиллярного абсцесу та особливості їх лікування в умовах міського ЛОР-стаціонару.

2. Визначити критерії вибору того чи іншого доступу до верхньощелепної пазухи при міцетомі.

3. Проаналізувати і удосконалити найбільш ефективні прийоми ринопластики при операції септопластика, метою якої була, в першу чергу – нормалізація носового дихання, а в другу – збереження форми зовнішнього носа при маніпуляціях на «ключових зонах».

4. Удосконалити надання допомоги пацієнтам з флегмонами шиї тонзиллярного походження.

5. Визначити патоморфоз у розвитку аденоїдних вегетацій.

6. Удосконалити хірургічні методи розширення голосової щілини при паралітичному стенозі гортані.

7. Обґрунтувати доцільність тонзилектомії, як методу хірургічного лікування хворих на хронічний тонзиліт некомпенсованої форми.

8. Удосконалити методи лікування гнійно-запальних захворювань з локалізацією в глотці і гортані при цукровому діабеті.

9. Сформувати алгоритм надання медичної допомоги пораненим в зоні бойових дій.

10. Визначити ефективність використання місцевих назальних спреїв при запальній патології носоглотки.

11. Визначити ефективність калоричної вестибулярної стимуляції з призначенням дігідрокверцетину для профілактики вестибулярних порушень внутрішнього вуха у хворих на церебральний гіпертонічний криз.

12. Дослідити співвідношення між скаргами хворих з порушенням функції звукосприйняття судинного генезу та даними аудіометрії в розширеному (9-16) кГц діапазоні частот з нормальними показниками слуху на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц, а також визначити особливості їх ранніх клінічних та аудіометричних проявів.

13. Порівняти результати СВП і стадію акустичної неврини.

14. Визначити необхідність накладання стійкої трахеостоми для пацієнтів, які прикуті до ліжка на тривалий час через повну втрату функції опорно-рухової системи, в тому числі і дихальних м'язів, і приречені до апарату штучного дихання.

Для вирішення поставлених задач було проведено наступне:

1.1. Ретроспективне когортне дослідження за останні 6 років 1329 історій хвороб з діагнозом паратонзиллярний абсцес та паратонзиліт. Оцінювались епідеміологічні дані, клінічна картина, дані лабораторних методів дослідження, консервативне та хірургічне лікування.

1.2. Обстеження 60 хворих на міцетому верхньощелепної пазухи клінічно і лабораторно, за даними комп'ютерної томографії, патогістологічного і бактеріологічного досліджень вмісту пазухи.

1.3. Обстеження 254 хворих на викривлення перегородки носа клінічно і лабораторно, за даними комп'ютерної томографії, відібрані пацієнти потребували корекції носової перегородки не тільки в «безпечних», але і в «ключових зонах».

1.4. За 10-річний період (2004-2014 рр.) під наглядом знаходилось 76 хворих (чоловіків – 64, жі-

нок – 12) з флегмонами шиї різного генезу. Проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) тканин шиї, комп'ютерна томографія (КТ) цієї ділянки.

1.5. За допомогою ригідних ендоскопів 0 та 30 градусів виконано відеоендоскопічний огляд порожнини носа та носоглотки хворих на гіпертрофію глоткового мигдалика у 48 хворих.

1.6. За допомогою ригідних ендоскопів 0 та 30 градусів виконано відеоендоскопічний огляд гортані та мікроларингоскопія та прооперовано 250 хворих на паралітичні стенози гортані.

1.7. Для діагностики хронічного тонзиліту використані методи клінічного і лабораторного обстеження, проведена ендоскопія ЛОР-органів.

1.8. Обстежено 24 пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями глотки та гортані на тлі цукрового діабету (ЦД).

1.9. Розроблено алгоритм хірургічної допомоги хворим на вогнепальні поранення гортані і трахеї в умовах бою (війни). Оцінювався стан поранених та характер травми, її локалізація, проводилось хірургічне лікування.

1.10. Проведена вестибулометрія та калорична вестибулярна стимуляція 90 хворим, які $15,0 \pm 1,2$ дні тому перенесли церебральний гіпертонічний криз. У 30 з цих хворих вона посилювалась за допомогою призначення дігідрокверцетину, і у решти 30 традиційним способом (група порівняння). Контрольну групу склали 30 хворих на церебральний гіпертонічний криз.

1.11. Аудіологічно бстежено 61 хворий з порушенням слухової функції по типу звукосприйняття у віці від 28 до 50 років. Контролем слугували 20 молодих нормальнослухуючих здорових людей.

1.12. Методи діагностики акустичних невриноом – проведений тест слухової відповіді стовбура мозку (слухові викликані потенціали) 97 пацієнтів з акустичною невриномою, що підтверджувалась за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

1. Аналіз чинників рецидивів паратонзиллярного абсцесу та особливості їх лікування в умовах міського ЛОРстационару 1329 історій хвороб з діагнозом паратонзиллярний абсцес та паратонзиліт показав, що всім хворим в день госпіталізації було проведено розкриття та дренивання абсцесу. В період від 2 до 6 діб після розкриття абсцесу 42 (40 %) пацієнтам виконана двобічна тонзилектомія, з яких 10 пацієнтам була виконана абсцестонзилектомія під час другої госпіталізації, та 2 пацієнтам під час третьої госпіталізації. В післяопераційному періоді 5 (16 %) хворим, яким проводили абсцестонзилектомію, призначалися гемостатики (етамзілат). Виявлено, що у 4 (12,5 %) пацієнтів перший рецидив спостерігався більше ніж через 2 роки, у 4 (12,5 %) – через рік, і у

19 (60 %) пацієнтів рецидив виник протягом перших 6 місяців.

2. Проведене у 60 пацієнтів визначення критеріїв вибору доступу до верхньощелепної пазусі при міцетомі. Застосовувався доступ через лунку видаленого зуба і через нижній носовий хід. Доступ через лунку видаленого зуба застосовували в разі наявності співустя з верхньощелепною пазухою або за наявності гранульоми зі значним дефектом кістки (26 пацієнтів). 34 пацієнтам доступ до верхньощелепної пазухи був проведений через нижній носовий хід за запропонованою нами методикою – без пошкодження слизової оболонки нижнього носового ходу. Позитивний результат був досягнутий у 58 пацієнтів в періоді спостереження до трьох років. У одного пацієнта стався рецидив міцетомі. Також у одного пацієнта у відокремленому періоді розвинувся одонтогенний гайморит. Ці пацієнти пройшли курс лікування у стоматолога, причому, пацієнтам з одонтогенним гайморитом проводились пункції верхньощелепної пазухи, а пацієнтам з міцетомою були проведені повторні ревізії верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід. При спостереженні більше одного року рецидив захворювання у даних пацієнтів виявлений не був.

3. Проведена розробка прийомів ринопластики при операції септопластика, для нормалізації носового дихання та збереження форми зовнішнього носа при маніпуляціях на «ключових зонах» у 254 пацієнтів. Усім пацієнтам була проведена операція септопластика, вазотомія. При необхідності роз'єднання зчленування чотирикутного хряща і носової ості, проводилася шовна фіксація чотирикутного хряща з одномоментною пластикою колюмели фрагментом резецированого хряща з подальшою його фіксацією до носової ості і медіальних ніжок крильних хрящів. «Надлишково» радикальні маніпуляції з метою корекції кута клапана носа у місці зчленування верхньо-каудальної частини чотирикутного хряща і верхньої частини перпендикулярної пластинки, які приводили до просідання спинки носа, коригувалися підкладанням фрагмента хряща під шкіру спинки носа, з подальшою шовною фіксацією чотирикутного хряща. Позитивний функціональний результат був досягнутий у 98,5 % випадків, причому форма зовнішнього носа збереглася незмінною.

4. Проведене удосконалення надання допомоги 76 пацієнтам з флегмонами шиї тонзиллярного походження. Головним фактором виникнення флегмон шиї є гнійні запальні процеси глотки, які склали, за нашими даними, 80 % (62 особи). За локалізацією та розповсюдженням захворювання, у 39 пацієнтів був визначений обмежений процес, який ми характеризували як аденофлегмону. У 37 хворих відмічалось значне розповсюдження гнійного процесу, який охоплював майже усі поверхневі та глибокі відділи шиї, що давало можливість роз-

глядати його як розливу флегмону. У 9 пацієнтів при розлитій флегмоні шиї було діагностовано медіастеніт, з них у 7 випадках було задіяне верхнє межистіння, а у 2 хворих спостерігався розлитий медіастеніт. Вирішальне значення є санація глотки, для елімінації причинного фактору. Тому надання медичної допомоги таким хворим ми починали з термінової абсцестонзилектомії. В подальшому при необхідності через мигдаликову нішу виконувався розтин парафарингеального абсцесу, тонзилектомію в «гарячому» періоді, і за даними багаторічних спостережень, ми не спостерігали жодних ускладнень. Після виконання абсцестонзилектомії під загальним чи місцевим знеболенням проводили розтин тканин шиї по передньому краю кивального м'яза (розтин за Розумовським), в 15 випадках із-за неможливості провести інтубацію гортані хірургічне втручання починалось з виконання трахеостомії для проведення наркозу. Дренування порожнин абсцесів шиї, як правило, проводилось проточним методом. Строк перебування хворих в стаціонарі складав $12 \pm 2,4$ дні.

5. Проведене визначення патоморфозу розвитку аденоїдних вегетацій у 48 осіб, віком 21 до 29 років. Усі ці хворі скаржились на стійке порушення носового дихання. Після призначення цим хворим консервативного лікування, що було неефективним, виконана аденотомія. У 2 осіб були виявлені аденоїдні вегетації II ступеня (ці пацієнти скаржились на часті гострі рецидивуючі вірусні інфекції (ГРВІ) та рецидивуючий нежить). Їм проведено медикаментозне лікування. У 11 пацієнтів під час ендоскопічного огляду порожнини носоглотки були виявлені аденоїдні вегетації I ступеня, які клінічно ніяк не проявлялись. Всі ці пацієнти ніякого специфічного лікування не отримували і взяті нами під диспансерний нагляд.

6. З метою удосконалення хірургічних методів розширення голосової щілини при паралітичному стенозі гортані проводилися хордотомія і хордоаритеноїдотомія, латерофіксація голосової складки, латерофіксація еластичного конуса з хордоаритеноїдотомією ендоскопічним підходом, екраларингеальна латерофіксація голосової складки досягається шийним доступом. За 30-річний період нами прооперовано більш як 250 пацієнтів з хорошим результатом. Останнім часом в передопераційному та післяопераційному періодах для зменшення болю, профілактики запалення та небезпечного набряку глотки та гортані нами використаний бензіаміда гідрохлорид 1,5 мг/мл у формі спрею, який має саме ці властивості, і використання його при ендоскопічних операціях на гортані та глотці є доцільним.

7. З метою обґрунтування доцільності тонзилектомії, як методу хірургічного лікування хворих на хронічний тонзиліт некомпенсованої форми, нами проведена низка загальногістологічних та гістохімічних методів дослідження. Аналіз результатів

свідчить про те, що в мигдаликах при хронічному декомпенсованому тонзиліті виникають морфологічні зміни, що ведуть до втрати ними бар'єрних властивостей. Відбуваються патологічні зміни і в лакунах (кріптах) мигдаликів, спричиняючи порушення їх функції. Встановлено, що кріпти (лакуни) значно розширюються, містять в своїх порожнинах велику кількість інфікованого детриту і запального ексудату. З частини крипт формуються епітеліальні кісти з аналогічним вмістом. Ці утворення є постійним джерелом інфекції. Таким чином, виявлені глибокі і незворотні морфологічні зміни мигдаликів хворих на декомпенсовану форму хронічного тонзиліту. Застосування кріодеструкції, а тим паче високоенергетичного лазера шляхом точкового лазерного впливу на вустя лакун, при компенсованій формі хронічного тонзиліту, чи лазерної тонзилотомії при декомпенсованій формі, чи взагалі будь-якої тонзилотомії додатково руйнує криптолімфон і спричиняє рубцювання за новоутворених вусть лакун, порушуючи їх самосанацію. Всі ці зміни в мигдаликах потребують подальших наукових розробок в доцільності органозберігаючих операцій по відношенню до піднебінних мигдаликів. Найбільш ефективним хірургічним методом лікування хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт, враховуючи грубі незворотні зміни в мигдаликах, залишається екстракапсулярна тонзилектомія.

8. Обстежено 24 пацієнта на гнійно-запальні захворювання глотки та гортані, що мали цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Серед них 11 хворих на паратонзиллярний абсцес, 2 – з парафарингеальним абсцесом, 3 – з абсцесом надгортанника, 4 – з епіглотитом, 2 – з флегмонозним ларингітом та 2 – з флегмоною шиї (1 – гнійна форма, 1 – гнилісна форма). Із анамнезу відомо, що систематичної діагностики, контролю та лікування ЦД не проводили. Серед клінічних проявів гнійнозапальних захворювань глотки та гортані у хворих на ЦД2 на перший план виступав швидкий розвиток симптомів захворювання, наростання інтоксикації, симптомів набряку гортані та, особливо, симптомів гіперглікемії. При лікуванні таких хворих застосовувався наступний алгоритм лікування: першочергово широкий розтин та дренування абсцесу (при паратонзиллярному, парафарингеальному абсцесі та абсцесі надгортанника), негайна ревізія та дренування переднього, заднього та заглоткового простору з веденням рани «відкрито» та щоденними промиваннями антисептичними розчинами та призначення медикаментозного лікування – антибактеріальної терапії. Більш якісний результат прискорення репаративних процесів в післяопераційному періоді отримано у хворих на гнійно-запальні захворювання глотки та гортані, яким для лікування ЦД було призначено інсулінотерапію.

9. Надання медичної допомоги пораненим в зоні бойових дій здійснюється від нульового рівня:

боротьба з шоком; туалет рани; зупинка кровоте-чі; накладання стерильних пов'язок; профілактика правця; відновлення адекватного дихання (введення трахеоканюлі в гортань чи трахею через раньовий канал або проводиться трахеостомія (коніко- чи крі-кокониотомія) та введення трахеоканюлі; санація дихальних шляхів: аспірація (крові, слизу) і т.ін.; відновлення гемодинаміки (переливання крові, її за-мінників), усунення гіповолемії, введення серцевих глікозидів та інше; введення езофагально-гастраль-ного зонда для харчування; проводиться евакуа-ція в прифронтіві госпіталі. Загальнолікарська та спеціалізована медична допомога в прифронтівих госпіталах надається в такому порядку: встановлю-ється характер пошкодження та проводиться етапне лікування; надається спеціалізована допомога (при можливості); проводяться профілактичні міри, на-правлені на боротьбу з ускладненнями (антибакте-ріальна терапія, усунення гіповолемії, відновлення серцево-судинної діяльності, дихання, харчування); за необхідності ведеться підготовка до подальшої евакуації поранених в тиліві (фронтіві) госпіта-лі для реабілітації в спеціалізованих госпіталах типу «голова і шия», де є відповідні спеціалісти. Лікування в умовах тилівих госпіталів проводиться у відділеннях за відповідним профілем і направле-ним на реабілітацію постраждалих. Одночасно про-водяться відновлювально-реконструктивні операції всієї ланки пошкодження одночасно. Пошкодження гортані, трахеї, стравоходу та граничних областей є найбільш складними і трудомісткими хірургічними втручаннями. Необхідно відновити дихальну, голо-сову, ковтально-розподільну функції гортані та за-хисну. Метод операції залежить від об'єму пошкод-ження та часу з моменту поранення та наявності ускладнення. Застосовуються різноманітні мето-ди відновлювально-реконструктивних операцій: ларингостомія, ларинготрахеостомія, репозиція хрящового скелету, усунення дефектів слизової оболонки та хрящового скелету (часто із ознака-ми хондроперихондриту). Безумовно, що доки не сформується гортань, пошкоджену трахею з'єднати з нею шляхом трахеогортанного анастомозу не-можливо. Відновлення трахеї проводиться згодом (в трахеї знаходиться трахеостомічна трубка) шля-хом резекції проксимального зруйнованого кінця трахеї, мобілізації її грудного відділу та утворення циркулярного трахеогортанного анастомозу. Такий алгоритм хірургічної допомоги дає можливість мак-симально використати трахею для відновлення де-фектів деяких ділянок хрящового скелету та слизо-вої оболонки трахеї.

10. Проведене визначення ефективності викори-стання місцевих назальних спреїв при запальній па-тології носоглотки. Враховуючи такі побічні дії при призначенні системних антибіотиків, як зниження опірності організму, підвищення мультирезистент-

ності мікрофлори, розвиток грибкових ускладнень, симптоми інтоксикації тощо, зрозумілою стає заці-кавленість фахівців у ефективній місцевій терапії запальних захворювань носа та приносівих пазух. Також доведено, що своєчасне застосування місце-вої антибактеріальної терапії у лікуванні риносину-їтів допомагає в ряді випадків зупинити розвиток запального процесу на ранній стадії, уникаючи при-значення в подальшому системних антибіотиків та проведення пункцій верхньощелепних пазух. Усе вищенаведене свідчить про важливість місцевої ме-дикаментозної терапії риносинуїтів.

11. Проведене визначення ефективності калоричної вестибулярної стимуляції та дігідро-кверцетину для профілактики вестибулярних по-рушень внутрішнього вуха у хворих на церебраль-ний гіпертонічний криз. На 14-й день після початку калоричної вестибулярної стимуляції поєднаний вестибулярний синдром – центральний і перифе-ричний – виявлено у 19 (63,3 %) хворих основної групи і 11 (36,6 %) хворих групи порівняння; $t=2,15$, різниця достовірна. Поєднаний вестибулярний син-дром – центральний і периферичний – виявлено у 26 (86,7 %) обстежуваних контрольної групи. Критерій достовірності t дорівнював 2,17. Ймовірність різниці $p < 0,05$, різниця достовірна. Отже, ефективність процедури при застосуванні для калоричної вестибулярної стимуляції стає вищою при застосу-ванні дігідрокверцетину.

12. Дослідження співвідношення між скарга-ми хворих з порушенням функції звукосприйняття судинного генезу та даними аудіометрії в розши-реному (9-16) кГц діапазоні частот з нормальними показниками слуху на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц, а також визначення особливості їх ранніх клінічних та аудіометричних проявів пока-зало, що лише 6,6 % хворих з порушеннями слу-ху по типу звукосприйняття, у яких слух на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц знаходився в межах норми, а в розширеному (9-16) кГц був по-рушений, артеріальний тиск (АТ) був нестійким із схильністю до його зниження, однак 93,4 % мали нестійкий АТ із схильністю до його підвищення. У переважної більшості (61,9 %) хворих з сенсонев-ральною приглухуватістю судинного генезу на по-чаткових стадіях її розвитку, тобто, при нормально-му сприйнятті тонів в конвенціональному (0,125-8) кГц діапазоні частот, має місце практично симе-тричне порушення слуху на тони в розширеному (9-16) кГц. При цьому 23,8 % таких хворих мали низхідний характер аудіометричної кривої, 16,7% - низхідний з максимальним зниженням слуху на тони в області (14 і 16) кГц. У 21,4 % випадків зазначені хворі мали «пилкоподібний» характер, але теж із схильністю до низхідної аудіометричної кривої. У решти хворих (38,1 %) з нормальним слухом на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц діапазоні частот в

розширеному (9-16) кГц спостерігалось асиметричне порушення слуху на праві і ліве вухо.

13. Проведене порівняння результатів СВП і стадії акустичної неврини демонструвало такі результати. Пацієнти першої групи склалися з групи 44 пацієнтів з односторонньою або переважно односторонньою сенсоневральною приглухуватістю. Усереднений поріг при цьому в групі складав частоту 36,9 ($\pm 19,7$) дБ. За результатом СВП було відзначено, що у 18 випадках (40,91 %) хвилі не були виявлені. Хвиля V була записана в 24 випадках (54,55 %). Тільки в 12 (27,27 %) випадках СВП були позитивними і продемонстрували чутливість ретрокохлеарної патології. У них, в середньому, затримка хвилі V була 5,81 ($\pm 0,65$) мс, інтервал III-V був 1,86 ($\pm 0,38$) мс, інтервал IV - 4,65 ($\pm 0,66$) мс. Друга група складалася з 35 пацієнтів. Визначався поріг тону на частоті 41,6 ($\pm 18,3$) дБ. У 55,56 % випадків (10 хворих) хвилі не були виявлені, в 14 випадках (40%) хвилі 5 були візуалізованими. А в 27,78% (5 випадків) СВП були позитивними, визначалась латентність хвилі V 5,83 ($\pm 0,53$) мс, в інтервалі IV - 4,33 ($\pm 0,6$) мс, інтервалі III-V - 2,16 ($\pm 0,62$) мс. Третя група була найменша і складалася з 18 пацієнтів. Усереднений поріг при цьому в групі складав частоту 51,1 ($\pm 15,5$) дБ. У 7 випадках (38,89 %) були відзначені хвилі V, у 55,56 % випадків (10 пацієнтів) хвилі не були виявлені, у 5 випадках (27,78 %) були позитивними СВП і продемонстрували повторно ретрокохлеарну патологію. Сумарна латентність хвилі V була 5,56 ($\pm 0,71$) мс, інтервал III-V - 2,29 ($\pm 0,72$) мс і інтервал I-V - 4,08 ($\pm 0,68$) мс.

14. Визначена необхідність накладання стійкої трахеостоми для пацієнтів, які прикуті до ліжка на тривалий час через повну втрату функції опорно-рухової системи, в тому числі і дихальних м'язів, і приречені до апарату штучного дихання. Тривале знаходження трахеоканюлі в дихальних шляхах у хворих, що знаходяться на штучному диханні, загрожує утворенням пролежнів, трахеостравохідних норниць, смертельних кровотеч, а також розвитку хондромалії, некрозу скелету гортані та трахеї. З метою запобігання подібних ускладнень накладається стійка трахеостома, що окрім згаданого, спрощує роботу лікаря-інтенсивіста. Стійка трахеостома має бути дещо більша в діаметрі за діаметр трахеоканюлі, до якої підключається дихальний апарат, з тією метою, щоб можна було відсмоктувати слину з порожнини гортані через щілину над трахеоканюлею. Крім того, це запобігає розвитку хондромалії верхніх відділів трахеї чи гортані. З часом стійка трахеостома під впливом репаративних процесів зменшується, але залишається вільною для перебування в ній трахеоканюлі, що забезпечує більш комфортні умови для хворого і полегшує роботу медичного персоналу по догляду за хворим.

ВИСНОВКИ

1. Частота виникнення рецидивів паратонзиллярного абсцесу в умовах міського ЛОР-стаціонару складає 28 на 1000 хворих. Проведення абсцестонзилектомії є ефективним методом профілактики рецидивів захворювання.

2. Найбільш оптимальними є доступи до верхньощелепної пазухи через лунку видаленого зуба або через нижній носовий хід. Доступ через лунку доцільний тільки в тому випадку, коли у пацієнта є виражений дефект кістки навколо коренів зуба, що дозволяє проникнути в пазуху без додаткового видалення здорової кістки. Доступ через нижній носовий хід передбачає пошкодження слизової оболонки під нижньою носовою раковиною, що в більшості випадків призводить до формування рубця і порушення мукоциліарного транспорту в місці розтину пазухи.

3. Найбільш ефективними прийомами ринопластики під час операції септопластика є шовна фіксація чотириугольного хряща з одномоментною пластикою колюмели фрагментом резецированого хряща з подальшою його фіксацією до носової вісті і медіальним ніжкам крильних хрящів.

4. При лікуванні хворих з тонзиллярними флегмонами шиї, першочерговим є санація глотки, для елімінації причинного фактору. Тому надання медичної допомоги таким хворим слід починати з термінової абсцестонзилектомії.

5. Виявлено патоморфоз, а саме – «постаріння» аденоїдних вегетацій. У обстежених 33 % студентів виявлені аденоїдні вегетації (23 % осіб з I ступенем аденоїдних вегетацій, 4 % – II ступеня і 6 % – III ступеня). Хірургічне лікування проводилось лише хворим з третім ступенем гіпертрофії глоткового мигдалика, при наявності стійкої назальної обструкції та за умови відсутності ефекту від консервативного лікування.

6. Метод ендоскопічної хірургії паралітичних стенозів гортані є ощадливим і надійним. Рецидиви стенозу не спостерігаються.

7. Виявлені глибокі і незворотні морфологічні зміни мигдаликів хворих на некомпенсовану форму хронічного тонзиліту і в першу чергу це відноситься до змін в криптах (лакунах) піднебінних мигдаликів. Застосування кріодеструкції, а тим паче високоенергетичного лазера додатково руйнує кріптолімфон і спричиняє рубцювання за новоутворених вусть лакун, порушуючи їх самосанацію. Найбільш ефективним хірургічним методом лікування хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт залишається екстракапсулярна тонзилектомія.

8. Пацієнтам на ЦД 2 типу в разі розвитку гнійного запалення глотки та гортані необхідне застосування негайного комплексного лікування. Хворим на ЦД 2 типу з наявністю гнійного запалення глотки і

гортані слід в схему лікування включати інсулінотерапію коротким курсом, що покращує репаративні процеси в рані та прискорює одужання.

9. Вогнепальні пошкодження ЛОР-органів, як правило, є комбінованими, складними, інвалідизуючими або смертельними. Поранені потребують термінової допомоги, проводиться першочергова евакуація у фронтові госпіталі «Голова і шия». Комбіновані травми ЛОР-органів належать до компетенції лікарів-оториноларингологів, нейрохірургів, офтальмологів, торакальних хірургів, відповідного оснащення та підготовлених спеціалістів, що забезпечує реабілітацію форми і функції органів.

10. Своєчасне застосування місцевої антибактеріальної терапії у лікуванні риносинуситів допомагає в ряді випадків зупинити розвиток запального процесу на ранній стадії, уникаючи призначення в подальшому системних антибіотиків та проведення пункцій верхньощелепних пазух.

11. При використанні при лабіринтних порушеннях у хворих на церебральний гіпертонічний криз дігідрокверцетину на тлі калоричної вестибулярної стимуляції у порівнянні з проведенням у них традиційної калоричної вестибулярної стимуляції, виявляється більша ефективність відновлення вестибулярної функції: кількість випадків залишкового поєданого вестибулярного синдрому при порівнянні складає 36,6 % до 63,3 %. Це є способом превентивної реабілітації і вагомим внеском до первинної профілактики цереброваскулярних захворювань.

12. Більшість (65,7 %) хворих при ранніх проявах порушення функції звукосприйняття судинного генезу скарги на розлади слуху не висувають. І слух на тони в області конвенціонального (0,125-8) кГц діапазону частот у таких хворих знаходиться в межах норми. Однак в різному ступені вираженості у них спостерігається порушення слуху на тони в розширеному (9-16) кГц діапазоні частот.

13. Зміни хвиль слухових викликаних потенціалів були виявлені у всіх хворих на акустичні невриноми. Значні зміни спостерігаються при великих пухлинах. Ці дані підтверджують важливість застосування методу реєстрації слухових викликаних потенціалів для діагностики акустичної невриноми.

14. Постійна (стійка) трахеостома є необхідною для пацієнтів, які прикуті до ліжка на тривалий час через повну втрату функції опорно-рухової системи, в тому числі і дихальних м'язів, і приречені до апарату штучного дихання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.С. Головокружение и периферический ишемический кохлеовестибулярный синдром, обусловленный недостаточностью кровообращения в вертебрально-базилярной системе [Текст] / Н. С. Алексеева, Н. М. Кириченко // Вестн. оториноларингологии. – 2006. – № 2. – С. 15-19.
2. Гомза Я.Ю. Впровадження трубок силосанових для калоричної вестибулярної стимуляції в медичну практику [Текст] / Я.Ю. Гомза, С.В. Пасічний // IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня 2015 р., Київ. – С. 57.
3. Гомза Я.Ю. Превентивна реабілітація вестибулярного апарату хворих після ішемічного інсульту за допомогою силосанових трубок для калоричної вестибулярної стимуляції [Текст] / Я.Ю. Гомза, О.С. Ратушенко, С.С. Ратушенко, С.В. Пасічний // Український неврологічний журнал. – 2015. – № 3 (36). – С. 70.
4. Гомза Я.Ю. Спосіб калоричної вестибулярної стимуляції у послідовності заходів діагностики, профілактики та лікування слухових порушень функції внутрішнього вуха у хворих із церебральним гіпертонічним кризом [Текст] / Я.Ю. Гомза // Український неврологічний журнал: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ, 19-20 вересня 2013 р.). – 2013. – № 3 (28). – С. 107.
5. Гомза Я.Ю. Спосіб профілактики і лікування слухових, вестибулярних і рухових порушень с використанням пристрою – трубок силосанових для калоричної вестибулярної стимуляції та дігідрокверцетину [Текст] / Я.Ю. Гомза, С.В. Пасічний // Деклараційний патент на корисну модель. № u 2015 10766 від 05.11.15.
6. Гук-Лешневська З.О. Небажані ефекти антибіотикотерапії [Текст] / З.О. Гук-Лешневська // Раціональна антибіотикотерапія. – 2013. – № 3 (28) б.
7. Aarabi B. Central Nervous System Infections after Military Missile Head Wounds. Clinical Studies [Text] / B. Aarabi, M. Taghipour, E. Alibaii, A. Kamgarpour // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42, Issue 3. – P. 500-509.
8. Aoki S. Monocular electronystagmographic analysis of caloric nystagmus [Text] / S.Aoki, Y.Arai,

- C.F.Claussen // The International Tinnitus Journal. Official Journal of the Neurootological and Equilibriometric Society (NES). – 2007. – Vol. 13, No. 1 & 2. – P. 51-56.
9. Effect of non- maxillary expansion on the nasal septum deviation: a systematic review [Elektronic resource] / Tehnia Aziz, Kal Ansari, M.O. Lagravere, M.P. Major [et al.] // Prog Orthod. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
 10. Efficacy of Tonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Severely Affected Children – Results of Parallel Randomized and Nonrandomized Clinical Trials [Text] / J.L. Paradise, C.D. Bluestone, Z. Ruth [et al.] // N Engl J Med. – 1984. – No. 310, No. 11. – P. 674-683.
 11. Gomza Y.Y. The Treatment of Peripheral Vestibular Dysfunction Using Caloric Vestibular Stimulation in Patients with Cerebral Hypertensive Crisis [Elektronic resource] / Y.Y.Gomza, R.Mösger // International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2015. – No. 4. – P. 229-235. Mode of access: www.scirp.org/journal/ijohns
 12. Johnson R.F. An evidence-based review of the treatment of peritonsillar abscess [Text] / R.F. Johnson, M.G. Stewart, C.C. Wright // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – No. 128. – P. 332-343.
 13. Miller S.M. Studies of caloric vestibular stimulation: implications for the cognitive neurosciences, the clinical neurosciences and neurophylosophy [Text] / S.M. Miller, T.T. Ngo // Acta Neuropsychiatry. – 2007. – Vol. 57. – P. 183-203.
 14. Nerwiaki nerwu twarzewego / Otolaryngologia polska [Text] / J. Sokołowski, R.Bartoszewicz, K. Morawski, B. [et al.] // The Polish otolaryngology. – 2013. – Vol. 67, No. 6. – P. 283-288.
 15. Pasquale C.M. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management [Text] / C.M. Pasquale // International Journal of pediatric otolaryngology. – 2003. – Vol. 67, Issue 12. – P. 1303-1309.
 16. Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: optimal organization, low complication rates, and description of a new complication [Text] / K.H. Polderman, J.J. Spijksstra, R. de Bree [et al] // Chest. – 2003. – Vol. 123, No. 5. – P. 1595-1602.
 17. Ramachandran V.S. Can vestibular caloric stimulation be used to treat apotemnophylia? [Text] / V.S. Ramachandran, P.D. McGeoch // Medical Hypothesies. – 2007. – Vol. 69. – P. 250-252.
 18. Ramachandran V.S. Can vestibular caloric stimulation be used to treat Dejerine-Roussy Syndrome? [Text] / V.S. Ramachandran, P.D. McGeoch, L.Williams // Medical Hypothesies. – 2007. – Vol. 69. – P. 486-488.
 19. Semon F. On the Probable Pathological Identity of the various forms of Acute Septic Inflammations of the Throat and Neck, hitherto described as Acute Œdema of the Larynx, Œdematous Laryngitis, Erysipelas of the Pharynx and Larynx, Phlegmon of the Pharynx and Larynx, and Angina Ludovici [Text] / F. Semon // Med Chir Trans. – 1895. – No. 78. – P. 181-238.
 20. Who ends up having tonsillectomy after peritonsillar infection? [Text] / J. Wiksten, M. Hytonen, A. Pitkaranta, K. Blomgren [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2012. – No. 269. – P. 1281-1284.

Отримано 20.12.2015

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УША И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Науменко А.Н., Васильев В.М., Гомза Я.Ю.

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность: остаётся нерешённой проблема выбора наиболее оптимального подхода к лечению различных заболеваний ЛОР органов.

Цель: поиск новых подходов к диагностике и лечению больных с патологией уха, горла, носа, околоносовых пазух, трахеи и пищевода.

Материалы и методы: клинические, инструментальные, аудиологические, вестибулометрические, эндоскопические, морфологические методы.

Результаты. Проведение абсцессотомии не увеличивает время пребывания больного в ЛОР-стационаре. Наиболее оптимальными являются доступы к верхнечелюстной пазухе через лунку зуба или нижний носовой ход. При лечении тонзиллярных флегмон шеи первоочередным является санация глотки. Выявлено патоморфоз аденоидных вегетаций. Метод эндоскопической хирургии паралимпических стенозов гортани надёжен. Самым эффективным в лечении декомпенсированного тонзиллита является тонзиллэктомия. Инсулинотерапия ускоряет репарацию у больных с гнойными воспалениями глотки при сахарном диабете. Огнестрельные повреждения ЛОР-органов требуют срочного специализированного хирургического лечения. Применение у больных цереброваскулярной патологией дигидрохверцетина на фоне калорической вестибулярной стимуляции является эффективным способом превентивной реабилитации. У 65,7% нарушений звуковосприятия сосудистого генеза выявлено бессимптомное течение. Изменения волн слуховых вызванных потенциалов выявлены у всех больных с акустической невриномой. Стойкая трахеостома является необходимой для пациентов, обречённых на аппарат искусственного дыхания.

Выводы: Проблемы современной оториноларингологии требуют изобретения и применения принципиально новых подходов к их диагностике и лечению.

Ключевые слова: оториноларингология, калорическая вестибулярная стимуляция, профилактика и лечение, новые подходы.

PECULIARITIES OF NEW METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF OTOLARYNGOLOGICAL DISEASES

Naumenko A.N. Vasiliev V.M., Gomza Y.Y.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance: the problem of otolaryngological diseases is still important nowadays. The problem of choice of the best possible approach to the treatment of different otolaryngological diseases hasn't been solved yet.

Aims: to find new approaches to the diagnosis and treatment of patients with pathology of the ear, nose, throat, paranasal sinuses, trachea and esophagus.

Methods: clinical, instrumental, audiological, vestibulometrical, endoscopic, morphological methods.

Results: The procedure of abscess tonsillectomy does not prolong time of the patient's hospital stay in the ENT department. The optimum access way to the maxillary sinuses is that through the alveolar socket or internal nasal way. Sanitation of the pharynx is the priority in case of the treatment of tonsillo-genical phlegmona of the neck. The study revealed adenoid tissue pathomorphosis. The endoscopic surgery of the laryngeal paralytic stenosis is a reliable one. The most effective in the treatment of decompensated tonsillitis is tonsillectomy. Insulin therapy speeds up the reparation of suppurating pharynx inflammation in patients with diabetes. Gunshot ENT organs injuries require urgent specialized surgical treatment. Timely use of local antibacterial therapy arrests the development of the inflammatory process at an early stage in patients with rhinosinusitis. The Dihydroquercetin applied in patients with cerebrovascular pathology with calorical vestibular stimulation was an effective way of preventive rehabilitation. In 65.7% of patients with sound perception abnormalities of vascular origin there has been revealed an asymptomatic flow. Alterations of auditory wave evoked potentials have been identified in all patients with acoustic neurinoma. Permanent tracheostoma insertion is necessary for patients with artificial respiration.

Conclusion: The problems of modern otorinolaryngology require research and application of the innovative approaches to diagnosis and treatment.

Keywords: otolaryngology, calorical vestibular stimulation, prevention and treatment, new approaches.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ГЛАЗА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ

Петренко О.В.

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина
vision_petrenko@mail.ru*

Рецензенты: проф Вітовська О.П., проф. Жабоедов Г.Д.

Актуальность. В условиях внедрения в Украине страховой медицины наблюдается тенденция роста количества случаев судебных исков со стороны пациентов, как потребителей услуг. В связи с этим существует потребность внедрения в медицинскую практику принципов и способов оценки, которые являются средством для предупреждения конфликтных ситуаций.

Цель: разработать комплексную систему оценки состояния анатомических, функциональных и эстетических параметров вспомогательного аппарата глаз при травматических повреждениях.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с посттравматическими дефектами (n=597) и деформациями (n=211) вспомогательного аппарата глаз. Анатомические параметры оценки состояния: симметричность положения брови, пальпебральной складки, орбитопальпебральной борозды и слезного треугольника; площадь повреждения брови, края века и кожи; разрывы связочного аппарата век, дефекты тарзальной пластинки и разница глазной щели. Функциональные параметры оценки: состояние двигательного, слезопroduцирующего и слезоотводящего аппарата, подвижность верхнего века, величина птоза, лагофталма, индекс отставания нижнего века от глазного яблока, функциональное состояние круговой мышцы глаза, положение век, слезопroduкция и функция слезоотводящих путей. Для оценки эстетических параметров использовали разработанный в отделе травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования НИИ глазных болезней им. Гельмгольца метод компьютерной косметометрии. Параметры оценки состояния преобразовывали в баллы.

Результаты. Предложенный балльный способ комплексной оценки при травмах органа зрения позволяет оценить состояние анатомо-функциональных и эстетических параметров вспомогательного аппарата глаз, сравнить результаты реконструктивно-восстановительных операций, проведенных различными методами, осуществить анализ качества и эффективности оказания медицинской помощи.

Выводы. Балльный способ позволяет более точно оценивать состояние вспомогательного аппарата глаз при травмах органа зрения.

Ключевые слова: повреждения вспомогательного аппарата глаза, анатомические, функциональные, эстетические параметры, комплексный способ оценки.

Актуальность. Большой удельный вес среди повреждений органа зрения (ОЗ) занимают травмы вспомогательного аппарата глаза (ВАГ) [1, 2, 3]. Современные повреждения ВАГ характеризуются обширными дефектами и зачастую приводят к значительным функциональным и эстетическим нарушениям, а во многих случаях – к инвалидности [4, 7, 9]. Наиболее часто тяжелым, сочетанным и комбинированным травмам ВАГ подвержены пациенты молодого трудоспособного возраста [8].

В условиях внедрения в Украине страховой медицины наблюдается тенденция роста количества случаев судебных исков со стороны пациентов, как потребителей услуг [5, 6]. В данной связи обоснована потребность внедрения в медицинскую практику принципов и способов оценки, которые являются средством для предупреждения конфликтных ситуаций, как с пострадавшими, так и сторонами, представляющими их интересы.

Поэтому комплексная оценка состояния ВАГ по четко установленным критериям является

актуальной медицинской проблемой.

Несмотря на то, что анализ качества и эффективности оказания медицинской помощи при травмах ОЗ заслуживает особого внимания, принципы и способы оценки анатомо-функциональных и эстетических параметров ВАГ при его травматических изменениях недостаточно представлены в литературе.

Цель: разработать комплексную систему оценки состояния анатомических, функциональных и эстетических параметров ВАГ при травматических повреждениях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на клинической базе кафедры офтальмологии НМУ имени А.А. Богомольца – офтальмологическом отделении центра «Травма глаза» Александровской клинической больницы г. Киева в период с 2007 по 2014 гг. В основе работы лежит лечение и наблюдение за

597 пациентами с посттравматическими дефектами и 211 пациентами с деформациями ВАГ. Повреждения возникли вследствие автомобильной травмы, травмы деталями строительных инструментов, пиротехническими средствами, в результате стрельбы из различных видов оружия, укуса животными и др. Комплекс обследования включал как традиционные, так и специальные офтальмологические методы исследования. Результаты вносились в разработанные нами «Карты обследования больных с травмой органа зрения и вспомогательного аппарата глаза» с учетом оценки анатомических, функциональных и эстетических параметров ВАГ. С целью объективизации, учитывая индивидуальные особенности в строении ВАГ, основные параметры оценки состояния ВАГ были преобразованы в значения бальной шкалы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве анатомических параметров оценки состояния ВАГ использовали следующие показатели: симметричность положения брови, пальпебральной складки, орбитопальпебральной борозды и слезного треугольника; площадь повреждения брови, края века и кожи; разрывы связочного аппарата век, а также дефекты тарзальной пластинки и разницу глазной щели. Для наглядности проведено обобщение анатомических параметров оценки состояния ВАГ по проявлениям повреждений – отсутствию или наличию симметрии, дефектов и разрывов (табл. 1).

Таблица 1

Анатомические параметры оценки вспомогательного аппарата глаза

№ п/п	Наименование	Кол-во баллов	Признаки
1	2	3	4
1	Площадь поражения брови	1	поражения нет
		2	до 1 мм ²
		3	до 2 мм ²
		4	до 3 мм ²
		5	до 4 мм ²
		6	более 4 мм ²
2	Положение брови	1	нормальное положение
		2	птоз
3	Индекс симметричности брови	1	разницы нет
		2	асимметрия до 1 мм
		3	асимметрия до 3 мм
		4	разница более 3 мм
4	Индекс симметричности глазной щели	1	разницы нет
		2	асимметрия до 1 мм
		3	асимметрия до 3 мм
		4	разница более 3 мм
5	Индекс симметрии пальпебральной складки	1	разницы нет
		2	асимметрия до 1 мм
		3	асимметрия до 3 мм
		4	разница более 3 мм
6	Индекс симметрии орбитопальпебральной борозды	1	разницы нет
		2	асимметрия до 1 мм
		3	асимметрия до 3 мм
		4	разница более 3 мм
7	Край века (площадь поражения)	1	нет повреждения
		2	дефект 1 мм ²
		3	дефект 2 мм ²
		4	дефект 3 мм ²
		5	дефект 4 мм ²
		6	дефект более 4 мм ²
8	Индекс симметрии слезного треугольника	1	разницы нет
		2	асимметрия до 1 мм
		3	асимметрия до 3 мм
		4	асимметрия более 3 мм
9	Кожа (площадь повреждения)	1	нет повреждения
		2	до 10%
		3	дефект 20%
		4	дефект 30%
		5	дефект 40%
		6	дефект 50%
		7	дефект 60%
		8	дефект 70%
		9	дефект более 70%

№ п/п	Наименование	Кол-во баллов	Признаки
10	Наружный угол глазной щели	1	разрывов нет
		2	разрыв верхней ножки латеральной связки век
		3	разрыв нижней ножки латеральной связки век
		4	разрыв нижней и верхней ножек латеральной связки век
11	Внутренний угол глазной щели	1	Разрывов нет
		2	разрыв верхней ножки МСВ
		3	разрыв передней ножки МСВ
		4	разрыв задней ножки МСВ
		5	разрыв всей МСВ
12	Слезная железа	1	нет повреждения
		2	есть повреждения
13	Слезные точки	1	нет повреждения
		2	есть повреждения
14	Слезные канальцы	1	разрывов нет
		2	разрыв верхнего слезного канальца
		3	разрыв нижнего слезного канальца
		4	разрыв обоих слезных канальцев
15	Слезный мешок	1	нет повреждения
		2	есть повреждения
16	Тарзальная пластинка (площадь повреждения)	1	нет повреждения
		2	дефект 10%
		3	дефект 20%
		4	дефект 30%
		5	дефект 40%
		6	дефект 50% и более

Функциональные параметры оценки ВАГ при его травматических повреждениях включали объективную оценку состояния двигательного, слезопродуцирующего и слезоотводящего аппарата ОЗ с определением подвижности верхнего века, величины птоза, лагофтальма, индекса отставания нижнего века от глазного яблока, функционального состояния круговой мышцы глаза, положения век, оценки

слезопродукции и функции слезоотводящих путей (табл. 2).

Таблица 2
Параметры оценки функционального состояния ВАГ

№ п/п	Наименование	Кол-во баллов	Признаки
1	Подвижность верхнего века (оценка функционального состояния мышцы, поднимающей верхнее веко)	1	15мм
		2	12-14мм
		3	9-11мм
		4	6-8мм
		5	3-5мм
		6	2мм и менее
2	Величина птоза (оценка функционального состояния мышцы, поднимающей верхнее веко и мышцы Мюллера)	1	птоза нет
		2	до 2мм
		3	до 3мм
		4	до 4мм
		5	до 5 мм и более
3	Оценка функционального состояния круговой мышцы глаза	1	орбикулярный тест не нарушен
		2	орбикулярный тест снижен
4	Лагофтальм	1	лагофтальма нет
		2	до 2мм
		3	до 3мм
		4	до 4мм
		5	до 5мм и более
5	Индекс отставания нижнего века от глазного яблока (оценка функционального состояния мышцы Риолана)	1	отставания нет
		2	отставание до 1 мм
		3	отставание до 2 мм
		4	отставание более 2 мм
6	Нарушение положения века (заворот, выворот)	1	нормальное положение
		2	слабо выражено
		3	сильно выражено
7	Оценка проходимости слезных канальцев	1	Проходимы
		2	не проходимы
8	Оценка проходимости носослезного канала	1	Проходим
		2	не проходим

При изучении последствий позднего обращения пострадавших в специализированные отделения, когда был неверный выбор лечебной тактики из-за отсутствия единой концепции и стандартов лечения в оказании помощи больным с посттравматическими дефектами ВАГ, либо когда лечение пострадав-

ших с травмами ВАГ проводилось в не профильных стационарах, где изменениям в периорбитальной области не уделялось достаточного внимания, или реконструкция проводилась смежными специалистами, отмечали образование рубцов и деформаций (табл. 3).

Таблица 3
Параметры оценки деформаций и рубцов вспомогательного аппарата глаза

№ п/п	Наименование	Кол-во баллов	Признаки
1	Деформации	1	Нет
		2	Слабо выражены
		3	Сильно выражены
2	Рубцы	1	Нет
		2	Не влияют на функции
		3	Влияют на функции

Для оценки эстетических параметров состояния ВАГ использовали разработанный в отделе травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования НИИ глазных болезней им. Гельмгольца метод «компьютерной косметометрии». Учитывались также оценки врача и пациента (в послеоперационный период) (табл. 4).

Таблица 4
Параметры оценки эстетического состояния ВАГ

№	Наименование	Кол-во баллов	Признаки
1	Показатель косметичности (косметический дефект)	1	дефекта нет
		2	дефект слабо выражен
		3	дефект выражен
		4	дефект сильно выражен
2	Оценка врача	1	отлично
		2	очень хорошо
		3	Хорошо
		4	Удовлетворительно
		5	Неудовлетворительно
3	Оценка пациента	1	отлично
		2	очень хорошо
		3	Хорошо
		4	Удовлетворительно
		5	Неудовлетворительно

ВЫВОДЫ

Разработанный нами комплексный способ оценки состояния ВАГ имеет цифровое (бальное) выражение анатомо-функциональных и эстетических параметров ВАГ. Применение предложенной методики позволяет оценить состояние ВАГ, сравнить результаты реконструктивно-восстановительных операций, проведенных различными методами, осуществить анализ качества и эффективности оказания медицинской помощи при травмах ОЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что не

имеет конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гундорова Р. А. Принципы оказания специализированной помощи при ургентных состояниях в офтальмотравматологии [Текст] / Р.А. Гундорова, И.Б. Алексеева, Т.Г. Багатурия [и др.] // Рос. офтальмол. журнал. – 2012. – № 1. – С. 93-98.
2. Гундорова Р.А. Травмы глаза [Текст] / Р.А. Гундорова, В.В. Нероев, В.В. Кашников // М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 560 с.
3. Гундорова Р.А. Современная офтальмотравматология [Текст] / Р.А. Гундорова, А.В. Степенев, Н.Ф. Курбанова. – М.: Медицина, 2007. – 252 с.
4. Катаев М.Г. Ранения глаз резиновыми пулями [Текст] / М.Г. Катаев // Материалы Второй Северокавказской конференции «Современные методы лечения в офтальмологии», Нальчик. – 2007. – С. 26.
5. Коржанський М.И. Кваліфікація злочинів [Текст] / М.И. Коржанський // К.: Атіка, 2002. – 640с.
6. Рожкова Е.В. Качество медицинской услуги и его оценка [Электронный ресурс] / Е.В. Рожкова // Соц. аспекты здор. населения. – 2012. – № 1 (23). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/389/30/ang,ru/>.
7. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение [Текст] / И.А. Филатова // М.: ИП Степанов, 2007. – 213 с.
8. Kuhn F. Ocular Traumatology [Text] / F. Kuhn. – Berlin: Springer-Verlag, 2008. – 538 p.
9. Shukla B. Management of ocular trauma [Text] / B. Shukla, S. Natarajan. – New Delhi: CBS Publishers & Distributors, 2005. – 324 p.

Отримано 22.06. 2014

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ДОПОМІЖНОГО АПАРАТУ ОКА ПРИ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ

Петренко О.В.

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

Актуальність. В умовах впровадження в Україні страхової медицини спостерігається тенденція зростання кількості випадків судових позовів з боку пацієнтів, як споживачів послуг. У зв'язку з цим існує потреба впровадження в медичну практику принципів і способів оцінки, які є засобом для попередження конфліктних ситуацій.

Мета: розробити комплексну систему оцінки стану анатомічних, функціональних і естетичних параметрів допоміжного апарату очей при травматичних ушкодженнях.

Матеріали та методи. Обстежені пацієнти з посттравматичними дефектами (n=597) та деформаціями (n=211) допоміжного апарату очей. Анатомічні параметри оцінки стану: симетричність положення брови, пальпебральної складки, орбітопальпебральної борозни і слізного трикутника; площа пошкодження брови, краю століття і повіки; розриви зв'язкового апарату повіки, дефекти тарзальної пластинки і різниці очної щілини. Функціональні параметри оцінки: стан рухового, слезопродукуючого і слезовідвідного апарату, рухливість верхньої повіки, величина птозу, лагофтальма, індекс відставання нижньої повіки від очного яблука, функціональний стан кругового м'яза ока, положення повік, слезопродукції і функція слезовідвідних шляхів. Для оцінки естетичних параметрів використовували розроблений у відділі травматології, реконструктивної хірургії та очного протезування НДІ очних хвороб ім. Гельмгольца метод комп'ютерної косметометрії. Параметри оцінки стану перетворювали в бали.

Результати. Запропонований бальний спосіб комплексної оцінки при травмах органу зору дозволяє оцінити стан анатомо-функціональних і естетичних параметрів допоміжного апарату очей, порівняти результати реконструктивно-відновлювальних операцій, проведених різними методами, здійснити аналіз якості та ефективності надання медичної допомоги.

Висновки. Бальний спосіб дозволяє більш точно оцінювати стан допоміжного апарату очей при травмах органу зору.

Ключові слова: пошкодження допоміжного апарату ока, анатомічні, функціональні, естетичні параметри, комплексний спосіб оцінки.

COMPLEX EVALUATION OF THE STRUCTURES AUXILIARY TO THE EYE WITH ITS INJURIES*Petrenko O.V.**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Relevance. The insurance health care being implemented, a growing tendency of patients' and customers' lawsuits is observed. This stipulates for the necessity of introduction into the medical practice of the principles and methods of evaluation, which are represent a means of preventing conflict interaction.

Aims: to compose a complex system of evaluation of the anatomical, functional and esthetical parameters of the structures auxiliary to the eye with its injuries.

Methods and materials used. There article contains the results of examination of the patients with posttraumatic defects (n=597) and deformities of the structures auxiliary to the eye. Anatomical evaluation parameters are the following: symmetry of position of the eyebrows, palpebral furrow, tarsal furrow and lacrimal triangle; injury area of the eyebrow, lid margin and skin; ruptures of palpebral ligaments, defects of tarsal plate and intrapalpebral fissure. Functional evaluation parameters are the following: state of ocular motor system and lacrimal system, mobility of the upper eyelid, ptosis and lagophthalmos range, gap between the lower eyelid and the eyeball, functional state of the eye orbicular muscle, position of eyelids, lacrimation and lacrimal passages functioning. To estimate the esthetical parameters there has been devised a method of computer cosmometry, with participation of the department of traumatology, reconstructive surgery and ocular prosthetics of the Scientific Research institution of Eye diseases named after Helemholtz. Parameters of the state were transformed into points.

Results. The offered method of complex evaluation used with eye injuries provides for detection of the anatomical-functional and esthetical parameters of the structures auxiliary to the eye, comparison of the reconstructive and restorative operations performed by various methods, analysis of the quality and effectiveness of medical management.

Conclusion. The method provides for more accurate evaluation of the structures auxiliary to the eye used for diagnostics in case of eye injuries.

Key words: injuries of the structures auxiliary to the eye, anatomical, functional, esthetical parameters, complex evaluation method.

ВПЛИВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ УКРАЇНИ

Хоменко Л.О., Остапко О.І., Біденко Н.В., Голубєва І.М.

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
natali_bidenko@voliacable.com*

Рецензенти: проф. Антоненко М.Ю., проф. Грузєва Т.С.

Актуальність. Стоматологічне здоров'я є відзеркаленням загального здоров'я і залежить від впливу несприятливих чинників довкілля.

Мета: Підвищення ефективності первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей та підлітків на підставі урахування загальних чинників, які впливають на їх розвиток.

Матеріали та методи. Обстежено 1757 дітей – мешканців регіонів України з різним рівнем антропогенного забруднення. Проведено клінічні, рентгенологічні, лабораторні (атомно-адсорбційна спектрофотометрія, рентгенівська фотоелектронна спектроскопія), статистичні дослідження.

Результати. Показники карієсу вищі у північних та західних регіонах України, гінгівіту – в регіонах з високим рівнем забруднення довкілля. У дітей – мешканців II зони радіаційного забруднення – виявлено зниження ступеня мінералізації альвеолярного відростку. Виявлено розбіжності у хімічному складі емалі зубів та вмісті важких металів в ротовій рідині у дітей – мешканців різних за екологічною ситуацією регіонах України, і побудовано математичні моделі впливу цих показників на розвиток карієсу та гінгівіту. Важливу роль у формуванні резистентності емалі відіграють цинк, хром, залізо, кобальт, нікель, фтор, а на стан тканин пародонта впливає вміст в ротовій рідині свинцю, міді, марганцю, заліза та нікелю.

Висновки. У розвитку карієсу постійних зубів провідна роль належить геохімічним особливостям регіону проживання, серед антропогенних чинників перше місце посідає вміст свинцю у об'єктах довкілля. У виникненні захворювань тканин пародонта першочергове значення мають антропогенні чинники. Врахування отриманих результатів при проведенні диференційованої стоматологічної профілактики підвищує її ефективність.

Ключові слова: діти, карієс зубів, гінгівіт, профілактика карієсу, профілактика гінгівіту, антропогенне забруднення довкілля.

Актуальність. У дитячого населення України зростає розповсюдженість та інтенсивність основних стоматологічних захворювань [10]. Одним з найпоширеніших стоматологічних захворювань залишається карієс зубів, його розповсюдженість на сьогодні досягає 92-98 %, а динаміка захворюваності характеризується поступовим погіршенням показників [7, 9, 10, 13]. Також є високою частота захворювань тканин пародонта. Так, у дітей 15 років поширеність гінгівіту сягає 51,0-100 %, а поширеність локалізованого і генералізованого пародонтиту 5,2-17,8 % [12].

Зростання поширеності і тяжкості хвороб твердих тканин зубів і тканин пародонта у дітей може обумовлюватись погіршенням соматичного здоров'я під впливом різноманітних чинників [6]. Діти в силу недостатньої зрілості ендокринної, нервової, імунної систем мають нижчі адаптаційні можливості, а відтак і більш високу сприйнятливості до впливу несприятливих чинників довкілля [1]. Результати досліджень, що проводились в Україні, свідчать про залежність стану зубів та тканин пародонта у дітей від екологічних і геохімічних умов регіону, в якому вони проживають [2, 3, 8, 11]. Показовими у даному аспекті є результати вивчення загального та стоматологічного здоров'я у дітей, які проживають на

територіях, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання після аварії на ЧАЕС [4].

Таким чином, проблема впливу чинників навколишнього середовища на рівень стоматологічної захворюваності дітей є складною і багатоплановою. Це зумовлює необхідність її подальшого вивчення та розробки на підставі отриманих даних комплексу профілактичних заходів, спрямованих на послаблення дії несприятливих чинників довкілля.

Мета: підвищення ефективності первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей та підлітків на підставі урахування загальних чинників, які впливають на їх розвиток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 1757 дітей віком 6, 12 та 15 років. Вибір зазначених вікових груп був підпорядкований вимогам ВООЗ (2013) [14]. 1340 дітей були мешканцями різних регіонів України з різним рівнем антропогенного забруднення (м. Київ – 350 дітей, м. Маріуполь – 270, Херсонська область – 430, м. Волочиськ Хмельницької області – 290). Ще 265 дітей від народження постійно проживали у Житомирській області, що належить до II зони радіаційного забруднення [^{137}Cs : 5–15 Кі/км² (185–

555 кБк/м²), ⁹⁰Sr: 2,5 Ки/км² (37 кБк/м²)]. Контрольну групу склали мешканці «умовно чистих» районів Вінницької області (152 особи).

Вивчення і оцінка розповсюдженості та інтенсивності карієсу постійних зубів і стану тканин пародонта проводилися відповідно до рекомендацій ВООЗ (2013) [14]. Інтенсивність карієсу вираховувався як сума каріозних, пломбованих і видалених зубів (індекс КПВ). Для визначення рекомендованого ВООЗ індексу СРІ проводилось зондування пародонтальним зондом тканин пародонту в ділянці 6 індексних зубів: 16, 11, 26, 36, 31, 46. Визначались секстанти з кровоточивістю, що виникала одразу або після (через 10-30 секунд) зондування, зубним каменем та пародонтальними кишнями. Реєструвалась середня кількість уражених секстантів на одного обстеженого.

Рентгенологічне дослідження проводили із використанням апарату «Chirana» за допомогою методу короткофокусної рентгенографії; для об'єктивної оцінки мінеральної щільності альвеолярного відростка використовували програму «TROPHY Windows Version 4.2».

Визначення вмісту 17 макро- та мікроелементів в емалі зубів дітей здійснювалося за допомогою методу рентгенівської фотоелектронної спектроскопії на апараті *Kratos Analytical 800 XPS* (Великобританія). Всього досліджено 40 зразків емалі – по 10 з кожного регіону обстеження.

Дослідження вмісту іонів 9 важких металів (свинцю, цинку, міді, заліза, кадмію, нікелю, кобальту, марганцю та хрому) в ротовій рідині проведено у 40 дітей віком 12 та 15 років, які народилися і постійно мешкали в обраних для обстеження регіонах України. Визначення концентрації важких металів у ротовій рідині проводилось методом атомно-адсорб-

ційної спектрофотометрії з електротермічною атомізацією на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115-М-1 (ВО «Електронмаш», м.Суми, Україна).

Розраховували індекс СРІ (середня кількість та частота виявлення секстантів з кровоточивістю).

Аналіз і оцінку результатів дослідження здійснювали з використанням комп'ютерної техніки та пакетів статистичних програм *EXEL*, *Statistica SPSS* (*Microsoft*, 2006), *Statistica 6,0* (*Microsoft*, 2003). Вплив різних факторів на виникнення та розвиток захворювань твердих тканин зубів і тканин пародонта оцінювався за допомогою комп'ютерної обробки даних із застосуванням кореляційно-регресійного аналізу [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей, які народилися і постійно мешкають в м. Києві, екологічна ситуація в якому характеризується дуже високим рівнем сумарного забруднення довкілля та поєднаним впливом хімічних і фізичних забруднюючих чинників, виявлено високу ураженість зубів карієсом (табл. 1) і захворюваннями пародонта (табл. 2).

Отже, у дітей, які народилися і постійно мешкають в умовах надзвичайно забрудненого навколишнього природного середовища (зона екологічної кризи) – м. Маріуполь Донецької області – встановлено високий рівень ураження тканин пародонта і середній рівень ураження твердих тканин постійних зубів. У дітей Херсонської області – висока ураженість тканин пародонта та середній рівень ураження зубів карієсом. У дітей м. Волочиська Хмельницької області – висока розповсюдженість карієсу постійних зубів та середній рівень ураження тканин пародонта (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Розповсюдженість та інтенсивність карієсу постійних зубів у дітей різних регіонів України

Показник карієсу зубів	Вік, років	Місце проживання обстежених			
		Київ	Маріуполь	Херсонська обл	Волочиськ
Поширеність, %	6	43,8	40,6	16,7%	40,6%
	12	91,42	72,7	76,0%	82,1%
	15	94,28	81,2	80,6%	83,3%
Інтенсивність (КПВ)	6	0,72±0,21	0,81±0,11	0,32±0,12	0,85±0,27
	12	3,71±0,37	2,23±0,21	2,54±0,23	2,75±0,33
	15	6,18±1,01	3,91±0,39	3,53±0,29	4,5±0,31

Таблиця 2

Стан тканин пародонта у дітей різних регіонів України

Показник захворювань	Вік, років	Місце проживання обстежених			
		Київ	Маріуполь	Херсонська обл	Волочиськ
Поширеність гінгівіту, %	12	74,28	68,5	56,0 %	46,7 %
	15	98,0	95,4	68,3 %	60,0 %
Поширеність пародонтиту, %	12	0	0	0	0
	15	14,28	12,1%	8,3 %	6,7 %
Секстантів з кровоточивістю (індекс СРІ)	12	2,15±0,18	3,9±0,19	2,54±0,21	2,07±0,15
	15	3,38±0,34	3,16±0,21	3,01±0,23	2,87±0,20

Таким чином, розповсюдженість та інтенсивність карієсу постійних зубів у дітей виявляють регіонально зумовлену залежність. Достовірно вищими вони є у північних та західних регіонах України, відносно нижчими – в південно-східних і південних. Можливо, стан твердих тканин у дітей більшою мірою пов'язаний з геохімічними та природно-кліматичними особливостями регіонів і меншою – з рівнем антропогенного забруднення довкілля. Водночас стан тканин пародонта у дітей та підлітків 12 і 15 років значною мірою відображає рівень антропогенного забруднення довкілля і може виступати в якості біомаркера стану навколишнього природного середовища.

Вивчення пародонтального статусу було проведене у 265 дітей, які від народження постійно проживали у Житомирській області, що належить до II зони радіаційного забруднення (табл. 3).

Таблиця 3
Стан тканин пародонта у дітей – мешканців II зони радіаційного забруднення

Показник захворювань	Вік, років	Основна група	Група порівняння
Поширеність гінгівіту, %	12	76,82	49,37
	15	87,36	68,75
Індекс CPI	12	2,15±0,04	1,09±0,12
	15	2,79±0,05	1,53±0,13

Результати рентгенденситометричних досліджень продемонстрували достовірне зниження ступеня мінералізації альвеолярного відростка у дітей екологічно несприятливих регіонів порівняно з контролем. Середнє значення щільності міжзубних

перегородок в основній групі в 6 років не перевищувало 97,65±3,74, а в 12 років – 94,43±1,59 рівнів квантування яскравості (порівняно з 115,73±3,54 і 117,12±1,32, відповідно, в контрольній групі, $p<0,01$). При інтактному пародонті ступінь мінералізації альвеолярного відростка в основній групі дорівнював 110,12±3,75 у дітей 6 років і 109,56±2,71 серед обстежених 12 років. У мешканців «умовно чистих» районів його значення виявилось достовірно вищим в обох вікових категоріях (133,57±4,78 і 133,90±7,37 рівнів квантування яскравості, відповідно). Розвиток запальних хвороб пародонта супроводжувався подальшим істотним зменшенням ступеня мінералізації альвеолярного відростка як у 6-річних (83,52±3,91), так і у 12-річних (83,30±1,57) жителів контрольованих територій ($p<0,01$), більш виразним, ніж у дітей контрольної групи (97,81±3,37 в 6 років і 100,32±1,16 в 12 років, $p<0,01$).

Проведено дослідження хімічного складу емалі постійних зубів у дітей. Вивчався вміст в емалі 17 хімічних елементів, а саме: кисню (O), кальцію (Ca), фосфору (P), калію (K), хлору (Cl), натрію (Na), свинцю (Pb), кадмію (Cd), міді (Cu), цинку (Zn), марганцю (Mn), заліза (Fe), хрому (Cr), нікелю (Ni), кобальту (Co), фтору (F) та стронцію (Sr). Результати дослідження свідчать про суттєві відмінності у хімічному складі емалі постійних зубів дітей, які постійно мешкають в різних за екологічною ситуацією регіонах України (табл. 4). Так, в емалі постійних зубів дітей м. Київ, порівняно з іншими регіонами, виявлено найвищий вміст таких мікроелементів, як Pb, Cd, Cu, Cr та Sr. В емалі зубів дітей м. Маріуполь порівняно вищим виявився

Таблиця 4
Вміст хімічних елементів в емалі постійних зубів дітей з різних за екологічною ситуацією регіонів України

Хімічні елементи	Вміст хімічних елементів, атом. %			
	Київ	Маріуполь	Волочиськ	Херсонська обл.
O	54,861±4,182	59,611±6,131	60,054±6,189	61,981±5,983
Ca	26,531±2,731	23,775±3,101	23,687±2,872	22,336±2,301
P	16,597±1,374	14,521±1,756	14,605±1,483	13,914±1,289
Ca/P	1,59	1,63	1,62	1,6
K	0,2190±0,0187	0,1756±0,019	0,1198±0,013	0,1925±0,021
Cl	1,2010±0,118	1,4010±0,131	1,1062±0,106	1,1817±0,015
Na	0,3480±0,041	0,3660±0,045	0,4024±0,051	0,3667±0,049
Pb	0,0306±0,0031	0,0242±0,0028	0,0116±0,0013	0,0187±0,0017
Cd	0,0072±0,0008	0,0046±0,0005	0,0026±0,0003	0,006±0,0005
Cu	0,0278±0,0019	0,0174±0,0016	0,0174±0,0015	0,0213±0,0019
Zn	0,0328±0,0033	0,0388±0,0039	0,0268±0,0027	0,0260±0,0025
Mn	0,0092±0,0008	0,0116±0,0009	0,0140±0,0012	0,0187±0,0019
Fe	0,0224±0,0021	0,0264±0,0025	0,0282±0,0027	0,0267±0,0026
Cr	0,0054±0,0006	0,0032±0,0004	0,0014±0,0003	0,0018±0,0004
Ni	0,0108±0,0011	0,0120±0,0013	0,0058±0,0007	0,0113±0,0012
Co	0,008±0,0003	0,0092±0,0004	0,004±0,0008	0,012±0,0011
F	0,003±0,0001	0,0078±0,0002	0,0016±0,0003	0,006±0,0004
Sr	0,0326±0,0031	0,0034±0,0006	0,0058±0,0007	0,0018±0,0003

вміст Ni, Co, Zn, підвищений вміст яких у довкіллі регіону має переважно техногенне походження. У дітей м. Волочиськ в емалі вміст Cr, Ni та Co виявився найнижчим, порівняно з іншими регіонами, що може бути зумовлено відносно низьким рівнем антропогенного забруднення довкілля, найнижчим виявився в ній і вміст F. Відносно вищим в емалі постійних зубів дітей м. Волочиськ був вміст Fe, Sr та Mn. В емалі зубів дітей Херсонської області виявлено найвищий вміст Fe та Cu, вміст Cd, Cu, Mn, Ni, Co. Відмінності у хімічному складі емалі зубів у дітей, мешканців різних за екологічною ситуацією регіонів, можуть визначати її карієсрезистентність та значною мірою впливати на регіональні особливості показників карієсу.

Результати вивчення вмісту іонів важких металів в ротовій рідині обстежених дітей наведено в таблиці 5. У дітей, які постійно мешкають в умовах надзвичайно високого та дуже високого рівнів сумарного забруднення довкілля, встановлено підвищені концентрації важких металів, насамперед свинцю, у ротовій рідині. У дітей, які мешкають в регіоні з відносно низьким рівнем сумарного забруднення довкілля, вміст у ротовій рідині більшості важких металів, особливо техногенного походження, був достовірно нижчим. Відмінності у хімічному складі ротової рідини дітей з різних за екологічною ситуацією регіонів України, зумовленої впливом як природних, так і антропогенних чинників, можуть визначальним чином впливати на розвиток основних стоматологічних захворювань як за рахунок змін мінералізуючого та захисного потенціалу ротової рідини, так і шляхом безпосереднього впливу

на тверді тканини постійних зубів і тканини пародонту.

За допомогою математико-статистичних методів був проведений кореляційно-регресійний аналіз даних, які, з одного боку, характеризують стан твердих тканин постійних зубів у дітей з різних за екологічною ситуацією регіонів України, а з іншого – вміст хімічних елементів в емалі. Результати кореляційного аналізу наведені в таблиці 6.

Таблиця 6
Кореляційні зв'язки між інтенсивністю карієсу постійних зубів та вмістом хімічних елементів в емалі у дітей в різних за екологічною ситуацією регіонах України

Елемент	Київ	Маріуполь	Херсонська обл.	Хмельницький
O	- 0,03	- 0,11	- 0,07	+ 0,04
Ca	- 0,16	+ 0,02	- 0,09	+ 0,38
P	- 0,03	+ 0,59	+ 0,09	- 0,41
K	- 0,06	- 0,07	- 0,43	- 0,41
Cl	+ 0,36	- 0,25	- 0,29	+ 0,19
Na	- 0,21	- 0,21	- 0,12	- 0,16
Pb	- 0,05	+ 0,13	+ 0,07	- 0,45
Cd	- 0,33	+ 0,19	+ 0,18	+ 0,09
Cu	+ 0,03	- 0,05	- 0,08	- 0,04
Zn	- 0,43	- 0,04	+ 0,25	0
Mn	- 0,25	- 0,22	+ 0,01	+ 0,37
Fe	+ 0,23	+ 0,09	+ 0,57	- 0,44
Cr	- 0,47	+ 0,15	- 0,29	0
Ni	- 0,59	+ 0,18	+ 0,46	- 0,12
Co	0	- 0,22	- 0,19	- 0,20
F	- 0,49	- 0,17	- 0,03	- 0,34
Sr	+ 0,25	- 0,39	- 0,24	+ 0,42

Таблиця 5

Вміст іонів важких металів в ротовій рідині дітей різного віку, що проживають в різних за екологічною ситуацією регіонах України

Регіон України	Вік, років	Важкий метал, мкг/мл								
		Свинець	Кадмій	Мідь	Цинк	Марганець	Залізо	Хром	Нікель	Кобальт
Київ	12	0,0048± 0,0009	0,0014± 0,0006	0,0494± 0,0021	3,309± 0,054	0,0295± 0,0068	0,2794± 0,0083	0,0145± 0,0019	0,560± 0,018	0,370± 0,014
	15	0,0082± 0,0011	0,0015± 0,0005	0,0768± 0,0034	4,185± 0,081	0,0934± 0,0071	0,2800± 0,0079	0,0384± 0,0037	1,128± 0,033	0,549± 0,035
Маріуполь Донецької області	12	0,0029± 0,0006	0,0012± 0,0004	0,0568± 0,0037	3,370± 0,063	0,0656± 0,0069	0,2578± 0,0041	0,0352± 0,0046	0,949± 0,032	0,517± 0,029
	15	0,0058± 0,0008	0,0018± 0,0006	0,0846± 0,0043	3,560± 0,045	0,0862± 0,0059	0,2600± 0,0023	0,0173± 0,0026	0,275± 0,021	0,547± 0,023
Волочиськ Хмельницької області	12	0,0011± 0,0002	0,0017± 0,0006	0,0609± 0,0041	3,373± 0,057	0,1078± 0,0073	0,2578± 0,0035	0,0363± 0,0039	0,904± 0,037	0,639± 0,036
	15	0,0023± 0,0004	0,0016± 0,0007	0,0669± 0,0043	3,998± 0,039	0,1302± 0,0076	0,2591± 0,0042	0,0409± 0,0042	1,274± 0,051	0,686± 0,043
Херсонська область та м. Херсон	12	0,0039± 0,0009	0,0017± 0,0003	0,0755± 0,0052	3,799± 0,046	0,0739± 0,0058	0,2395± 0,0038	0,0435± 0,0048	1,187± 0,049	0,723± 0,051
	15	0,0050± 0,0011	0,0012± 0,0004	0,0868± 0,0061	3,0484± 0,062	0,1025± 0,0069	0,3246± 0,0039	0,0332± 0,0029	1,270± 0,047	0,687± 0,053

Кореляційно-регресійний аналіз середніх показників вмісту хімічних елементів в емалі постійних зубів по всім досліджуваним регіонам та середнього значення індексу КПВ в них дозволив скласти узагальнююче рівняння регресії, яке відображає вплив ключових хімічних елементів емалі на показник інтенсивності карієсу:

$$КПВ = 24,228 - 0,404*O + 186,851*Fe - 226,796*Co - 14,655*F,$$

де O – кисень, Fe – залізо, Co – кобальт, F – фтор.

Залежність між відгуком КПВ та предикаторами O, Fe, Co та F в наведеній моделі досить значна (R2=0,697). Значення показників дисперсійного аналізу в блоці ANOVA (*Analysis of Variance*) підтверджує ріст значень коефіцієнта Фішера по всіх кроках розрахунків, що доводить вибір кращої моделі. Величини стандартизованих регресійних коефіцієнтів *Beta* дозволяють порівнювати вклад кожного предикатора в прогнозовану величину відгука (КПВ) і ранжуються наступним чином: по кисню – це (-0,629), по залізу – (+0,433), по кобальту – (-0,340), по фтору – (-0,243). Важливу роль у формуванні резистентності емалі відіграють такі хімічні елементи, як цинк, хром, залізо, кобальт, нікель, фтор. Їх накопичення в емалі впродовж її формування відбувається під безпосереднім впливом чинників довкілля.

Було також проведено кореляційно-регресійний аналіз та побудовані математичні моделі можливого впливу іонів важких металів в ротовій рідині на стан тканин пародонта у дітей в різних за екологічною ситуацією регіонах України. Результати кореляційного аналізу наведені в таблиці 7.

Кореляційно-регресійний аналіз середніх показників вмісту іонів важких металів в ротовій рідині

Таблиця 7

Кореляційні зв'язки між інтенсивністю ураження у дітей тканин пародонта, за індексом CPI, та вмістом іонів важких металів в ротовій рідині

Елемент	Київ	Маріуполь	Херсон	Волочиськ
Pb	+ 0,695	+ 0,476	+ 0,250	+ 0,877
Cd	- 0,239	+ 0,552	- 0,150	+ 0,450
Cu	+ 0,652	+ 0,500	+ 0,553	- 0,328
Zn	+ 0,539	- 0,512	- 0,140	- 0,821
Mn	+ 0,629	+ 0,554	+ 0,280	- 0,850
Fe	+ 0,392	+ 0,060	+ 0,561	+ 0,302
Cr	+ 0,604	- 0,350	- 0,100	+ 0,287
Ni	+ 0,598	+ 0,291	+ 0,240	- 0,823
Co	+ 0,660	+ 0,700	- 0,280	- 0,500

дітей по всім досліджуваним регіонам та середнього значення індексу CPI в них дозволив скласти рівняння регресії, яке відображає вплив хімічних елементів на середню кількість уражених секстантів пародонта:

$$CPI = 37,8 - 1008,1*Pb + 12,2*Cu + 65,7*Mn - 128,7*Fe - 10,2*Ni,$$

де CPI – кількість уражених секстантів пародонта, Pb – свинець, Cu – мідь, Mn – марганець, Fe – залізо, Ni – нікель

Отже, на стан тканин пародонта у дітей в різних регіонах України впливає вміст в ротовій рідині таких металів, як свинець, мідь, марганець, залізо та нікель. Їх вміст в ротовій рідині може змінюватись під впливом чинників довкілля.

Результати клініко-лабораторних та математико-статистичних досліджень дозволили науково обґрунтувати диференційовані схеми профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, які мешкають в умовах різного рівня забруднення довкілля (табл. 8).

Таблиця 8

Диференційовані програми профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей – мешканців різних регіонів України

Профілактичні заходи	Київ	Маріуполь	Херсонська область	Волочиськ	Житомирська область
Гігієнічне навчання та виховання дітей з питань стоматологічної профілактики, призначення засобів індивідуальної гігієни	+	+	+	+	+
Професійна гігієна порожнини рота двічі на рік із місцевим застосуванням фторовмісних препаратів	+	+	+	+	+
Системне застосування препаратів фтору (Вітафтор)	+	-	-	+	-
Призначення ентеросорбентів (Ентеросгель з фруктовим смаком)	+	+	+	-	-
Застосування антигомтоксичного препарату «Лімфоміозот» з метою виведення з організму ксенобіотиків та продуктів їх біотрансформації	+	+	+	+	-
Корекція початкових запальних змін у тканинах пародонту (вітамінно-мінеральний комплекс «Активал Кід»)	+	-	-	+	+
Комплексна регуляційна енерготропна терапія (Коензим Композитум)	+	+	+	-	-
Регуляція мінерального обміну в альвеолярній кістці (Остеогенон, Відеїн 3)	-	-	-	-	+

З метою оцінки ефективності запропонованих диференційованих схем профілактики в кожному регіоні було сформовано основні та контрольні групи спостереження. Для оцінки ефективності карієспрофілактичних заходів диспансерному спостереженню підлягали діти 12 років (202 дитини). Результати контрольного обстеження, проведені через 2 роки, підтвердили ефективність запропонованого способу диференційованої профілактики карієсу зубів в усіх обраних для дослідження регіонах (табл. 9). Достовірно вищими значення редукції карієсу виявилися у дітей південного та південно-східного регіонів, де вихідні показники інтенсивності карієсу були нижчими.

Для оцінки профілактичної ефективності запропонованих способів профілактики хронічного катарального гінгівіту було сформовано по 2 групи дітей 15-річного віку (основну та контрольну) в усіх досліджуваних регіонах. Всього на диспансерному спостереженні перебувало 207 дітей.

Ефективність профілактики оцінювали через 12 місяців на підставі суб'єктивних даних та даних об'єктивного обстеження – збільшення кількості здорових секстантів пародонта, за індексом СРІ, та задовільний гігієнічний стан порожнини рота, за гігієнічним індексом. Результати контрольного обстеження дітей, проведені через 1 рік спостережень, свідчать про ефективність запропонованих способів профілактики катарального гінгівіту серед дітей 15-річного віку в усіх обраних для дослідження регіонах (табл. 10).

Таким чином, диференційований підхід до створення схем профілактики як карієсу постійних зубів, так і хронічного катарального гінгівіту у дітей, які мешкають в регіонах, що суттєво відрізняються за рівнем антропогенного забруднення довкілля та мають певні геохімічні особливості, підтвердив свою ефективність.

ВИСНОВКИ

1. Розповсюдженість та інтенсивність карієсу постійних зубів у дітей вищі у північних та західних регіонах України, нижчі – в східних і південних. Найвищі показники розповсюдженості та інтенсивності захворювань пародонта виявлено в регіонах з високим та дуже високим рівнями забруднення довкілля. Розповсюдженість гінгівіту у 12-річних дітей, мешканців території II зони радіаційного забруднення, перевищувала даний показник у дітей з «умовно чистих» територій; у цих дітей виявлено зниження ступеня мінералізації альвеолярного відростку навіть за відсутності клінічних ознак гінгівіту.

2. Існують розбіжності у хімічному складі емалі постійних зубів у дітей, які мешкають в різних за екологічною ситуацією регіонах України, що можуть

визначати її карієсрезистентність та значною мірою впливати на регіональні особливості показників карієсу.

3. Вміст іонів важких металів в ротовій рідині дітей відрізняється в регіонах з різним рівнем антропогенного забруднення довкілля. У дітей, що постійно мешкають в умовах надзвичайно високого та дуже високого рівнів забруднення довкілля, встановлено підвищені концентрації важких металів, насамперед свинцю, у змішаній слині.

4. Важливу роль у формуванні резистентності емалі відіграють цинк, хром, залізо, кобальт, нікель, фтор, а на стан тканин пародонта у дітей впливає вміст в ротовій рідині свинцю, міді, марганцю, заліза та нікелю. У розвитку карієсу постійних зубів провідна роль належить геохімічним особливостям регіону проживання, серед антропогенних чинників за рівнем значимості перше місце посідає вміст свинцю у об'єктах довкілля. У виникненні захворювань тканин пародонта першочергове значення має сумарний рівень антропогенного забруднення довкілля.

5. Профілактичні заходи для запобігання розвитку карієсу постійних зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей є ефективними.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників [Текст] / Ю.Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 16-23.
2. Годованець О.І. Особливості клінічного перебігу та лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей, що проживають на територіях, забруднених нітратами (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22 [Текст] / О. І. Годованець. – Івано-Франківськ, 2008. – 20 с.
3. Казакова Р.В. Порівняльний аналіз показників карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у підлітків, які проживають у різних екологічних умовах [Текст] / Р.В. Казакова, В.С. Мельник, М.В. Білищук // Новини стоматології. – 2013. – № 1. – С. 78-79.
4. Любарєць С.Ф. Характеристика стану твердих тканин зуба та пародонту у дітей з хронічним тиреоїдитом [Текст] / С.Ф. Любарєць // Інноваційні техно-

- логії в стоматологічну практику: матеріали III (X) з'їзду АСУ. Полтава: Дивосвіт. – 2008. – С. 94.
5. Лялин В.С. Статистика. Теория и практика в Excel [Текст] / В.С. Лялин, И.Г. Зверева, Н.Г. Никифорова. – М.: Финансы и статистика, 2010. – 448 с.
 6. Опанасенко О.О. Визначення вагомості факторів ризику виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей [Текст] / О.О. Опанасенко // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2011. – № 2 (5). – С. 34-40.
 7. Порівняльна оцінка стоматологічного здоров'я дітей шкільного віку за Європейськими індикаторами здоров'я порожнини рота [Текст] / Е.В. Беззушко, Л.Ф. Жугіна, А.А. Нарикова [та ін.] // Новини стоматології. – 2013. – № 3. – С. 76-80.
 8. Проблеми довілля і стан стоматологічного здоров'я дітей Івано-Франківської області [Текст] / З.Б. Попович, М.М. Рожко, С.І. Соловей [та ін.] // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2014. – №1. – С. 74-77.
 9. Смоляр Н.І. Ураженість карієсом постійних зубів у дітей, що проживають у дитячих будинках та школах-інтернатах [Текст] / Н.І. Смоляр, Н.Л. Чухрай, О.Т. Нарепеха // Новини стоматології. – 2013. – №1. – С. 80-82.
 10. Терапевтична стоматологія дитячого віку. Карієс зубів та його ускладнення [Текст] / [Л.О. Хоменко та ін.]; за ред.: Л.О. Хоменко. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.
 11. Хоменко Л.О. Стан довілля і рівень стоматологічного здоров'я дітей України [Текст] / Л.О. Хоменко, О.І. Остапко // Матеріали XII конгресу СФУЛП, 25-28 вересня 2008 р. – Івано-Франківськ, 2008. – С.437.
 12. Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива [Текст] / Л.О. Хоменко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
 13. Шаковець Н.В. Захворюваність на карієс зубів у дітей раннього віку та її взаємозв'язок з різними факторами ризику [Текст] / Н.В. Шаковець, Т.М. Терехова // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2015. – № 1. – С. 38-42.
 14. Oral Health Surveys, Basic Methods. 5th edition [Text]. – Geneva: WHO. – 2013. – 44 p.

Отримано 15.02.2016

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ УКРАИНЫ

Хоменко Л.А., Остапко Е.И., Биденко Н.В., Голубева И.Н.

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

Актуальность. Стоматологическое здоровье является отражением общего здоровья и зависит от влияния неблагоприятных факторов окружающей среды.

Цель: повысить эффективность первичной профилактики основных стоматологических заболеваний у детей и подростков на основе учета общих факторов, влияющих на их развитие.

Материалы и методы. Обследовано 1757 детей – жителей регионов Украины с различным уровнем антропогенного загрязнения. Проведены клинические, рентгенологические, лабораторные (атомно-адсорбционная спектрофотометрия, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия), статистические исследования.

Результаты. Показатели кариеса более высокие в северных и западных регионах Украины, гингивита – в регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды. У детей – жителей II зоны радиационного загрязнения – выявлено снижение степени минерализации альвеолярного отростка. Выявлены различия химического состава эмали зубов и содержания тяжелых металлов в ротовой жидкости у детей – жителей различных по экологической ситуации регионах Украины, и построены математические модели влияния этих показателей на развитие кариеса и гингивита. Важную роль в формировании резистентности эмали играют цинк, хром, железо, кобальт, никель, фтор, а на состояние тканей пародонта влияет содержание в ротовой жидкости свинца, меди, марганца, железа и никеля.

Выводы. В развитии кариеса постоянных зубов ведущая роль принадлежит геохимическим особенностям региона проживания, среди антропогенных факторов первое место занимает содержание свинца в объектах окружающей среды. В возникновении заболеваний тканей пародонта первоочередное значение имеют антропогенные факторы. Учет полученных результатов при проведении дифференцированной стоматологической профилактики повышает её эффективность.

Ключевые слова: дети, кариес зубов, гингивит, профилактика кариеса, профилактика гингивита, антропогенное загрязнение окружающей среды.

INFLUENCE OF ENVIRONMENT ON ORAL HEALTH STATUS OF CHILDREN IN UKRAINE

Khomenko L., Ostapko O., Bidenko N., Golubeva I.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Oral health status reflects general health status and depends on the effects of unfavorable environmental factors.

Aims: to increase the effectiveness of key stomatological disorders' primary prevention in children and adolescents, considering the general factors that influence their development.

Material and methods. 1757 children from Ukrainian regions with different levels of anthropogenic pollution have been examined. There have been performed clinical, roentgenological, laboratory (atomic-adsorptive spectrophotometry, roentgenologic photoelectronic spectroscopy) and statistical studies.

Results. Caries parameters are higher in the northern and western regions of Ukraine; gingivitis value is stronger in regions with high level of environmental pollution. Children from the 2nd region of radiological pollution showed decreased alveolar process mineralization. The study revealed differences in chemical composition of dental enamel and high-density metal content in oral liquid of children from various Ukrainian regions(with different environmental conditions). Mathematical model of the parameters' effect on caries and gingivitis development was created. Such elements as zinc, chromium, iron, cobalt, nickel and fluorine play an important role in enamel resistance development. The content of lead, copper, manganese, iron and nickel in oral liquid affects the periodontal tissues' condition.

Conclusion. Regional geochemical features play a leading role in caries development. The main anthropogenic cariogenic factor is the environmental content of lead. Anthropogenic factors are the main for development of periodontal diseases. Regarding these results in differentiated dental prevention increases its effectiveness.

Key words: children, dental caries, gingivitis, caries prevention, gingivitis prevention, environmental anthropogenic pollution.

ВПЛИВ СТАНУ ОРГАНІЗМУ НА СТОМАТОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Хоменко Л.О., Остапко О.І., Біденко Н.В., Голубєва І.М., Воєвода О.О., Дуда О.В.

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
natali_bidenko@voliacable.com*

Рецензенти: проф. Неспрядько В.П., проф. Кривопустов С.П.

Актуальність. Стан загального здоров'я дитини, наявність системних захворювань впливає на розвиток карієсу і гінгівіту через зміни мінерального обміну та порушення функціонування систем захисту.

Мета: підвищення ефективності первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей та підлітків на підставі урахування загальних чинників, які впливають на їх розвиток.

Матеріали та методи. Стан твердих тканин зубів вивчався у 360 дітей 6-7 років, стан пародонта – у 100 дітей 15 років із соматичною патологією та 10 здорових дітей. Проведено клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження.

Результати. У дітей 6-7 років із субкомпенсованою формою карієсу виявлено низький вміст загального ($2,19 \pm 0,03$ ммоль/л) та іонізованого ($1,13 \pm 0,02$ ммоль/л) кальцію, неорганічного фосфату ($1,01 \pm 0,02$ ммоль/л), дефіцит активного метаболіту вітаміну D₃ ($25,97 \pm 1,60$ нг/мл), тенденцію до зниження активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази у сироватці крові ($636,52 \pm 2,73$ Од/л), а в ротовій рідині – зниження концентрації загального ($0,79 \pm 0,05$ ммоль/л) та іонізованого ($0,45 \pm 0,05$ ммоль/л) кальцію та істотне падіння активності лужної фосфатази ($4,79 \pm 0,75$ Од/л). У дітей з гінгівітом на тлі загальних захворювань в сироватці крові достовірно підвищувався вміст прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-6, знижувався рівень протизапального інтерлейкіну ІЛ-10.

Висновок. Стоматологічні профілактичні заходи мають враховувати загальний стан організму і бути спрямованими зокрема на нормалізацію загальних показників мінерального обміну та системи імунологічного захисту дитини.

Ключові слова: діти, карієс зубів, гінгівіт, мінеральний обмін, цитокіни, соматичні захворювання.

Актуальність. Висока поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань у дітей

України залишається актуальною проблемою сучасної стоматології і педіатрії [8]. Розповсюдженість карієсу зубів наближається до 100 % і не виявляє тенденції до зниження [5, 7, 8, 10]. Поширеність гінгівіту у дітей 15 років, що мешкають у різних регіонах України, коливається в межах від 51 % до 100 % [9]. Водночас незаперечним є той факт, що здоров'я пророжнини рота значною мірою є відзеркаленням загального здоров'я дитини [4]. Загальні чинники, що впливають на формування стоматологічного здоров'я дітей, включають низку складових – хронічні захворювання, особливості харчування, недостатнє надходження необхідних компонентів до організму, тощо [1, 2, 6]. Саме тому дослідження цього взаємозв'язку може дати підґрунтя для розробки ефективних підходів до стоматологічної профілактики з урахуванням стану загального здоров'я дитини.

Мета: підвищити ефективність первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей та підлітків на підставі урахування загальних чинників, що впливають на їх розвиток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 470 дітей. Стан твердих тканин зубів

вивчався у 360 дітей 6-7 років, першої та другої груп здоров'я – мешканців міста Київ. З метою діагностики стану тканин пародонта обстежено 100 дітей віком 15 років з підтвердженою соматичною патологією та 10 здорових дітей контрольної групи. Діти з хронічними захворюваннями знаходились на лікуванні та диспансерному спостереженні в ДКЛ № 8 м. Києва, і були розподілені на 3 групи (в залежності від соматичної патології): 1 група – із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), 2 група – з патологією ЛОР-органів, 3 група – із захворюваннями ендокринної системи.

Вивчення і оцінка розповсюдженості та інтенсивності карієсу постійних зубів і стану тканин пародонта проводилися відповідно до рекомендацій ВООЗ (2013) [11]. Інтенсивність карієсу оцінювалась за індексом КПВ+кп, що вираховувався як сума каріозних, пломбованих і видалених постійних зубів (КПВ) або поверхонь (КпПВ) та сума каріозних, і пломбованих тимчасових зубів (кп) або поверхонь (КпПп). Для визначення рекомендованого ВООЗ комунального пародонтального індексу (СРІ) проводилось зондування пародонтальним зондом тканин пародонту в ділянці 6 індексних зубів: 16, 11, 26, 36, 31, 46. Визначались секстанти з кровоточивістю, що виникала одразу або після (через 10-30 секунд)

зондування, зубним каменем та пародонтальними кишнями. Реєструвалась середня кількість уражених секстантів на одного обстеженого.

Концентрацію загального кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові вивчали за допомогою методу плазменої фотометрії. Для визначення рівня іонізованого кальцію у сироватці крові та ротовій рідині використовували методику прямої потенціалометрії із застосуванням іонселективного аналізатора. Рівень неорганічного фосфату у ротовій рідині визначали за методом Больца і Льюка в модифікації В.Д. Конвай і співавт. (1972). Дослідження вмісту кальцитоніну і паратгормону у сироватці крові проводили із використанням методу радіоімунного аналізу. Ферментативну активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази у сироватці крові вивчали згідно з рекомендаціями *Bessey et al.* у модифікації Т.П. Вавілової (1990). Для дослідження рівня активного метаболіту вітаміну D₃ (25-гідроксикальциферолу) у сироватці крові застосовували радіорецепторний метод. Визначення концентрації загального кальцію в ротовій рідині проводили за методом А. Каркашова, Л. Вічева (1968) в модифікації В.К. Леонтьєва, В.Б. Смирнова (1971).

Концентрацію цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-а в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми «ProCon» (Санкт-Петербург, Росія).

Аналіз і оцінку результатів дослідження здійснювали з використанням комп'ютерної техніки та пакетів статистичних програм *EXEL*, *Statistica SPSS* (Microsoft, 2006), *Statistica 6,0* (Microsoft, 2003) [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення стану твердих тканин тимчасових і постійних зубів 360 мешканців міста Київ свідчать про те, що розповсюдженість карієсу у дітей 6-7 років є високою і становить 95,5 %. Інтенсивність каріозного ураження тимчасових і постійних зубів, за показником КПВ+кп у дітей 6 років (n=170) дорівнювала у середньому 6,03±0,42. У дітей 7 років (n=190) цей показник достовірно зростав до 7,23±0,52 (p<0,01), насамперед за рахунок приросту інтенсивності карієсу постійних зубів.

Особливу увагу під час стоматологічного обстеження дітей 6-7 років привертає стан перших постійних молярів, які щойно прорізалися. Результати клінічного обстеження стану перших постійних молярів засвідчили, що майже у половини дітей 6-річного віку (43,8±2,4 %) вже є каріозні ураження цих зубів. Інтенсивність карієсу перших постійних молярів, за показником індексу КПВ, у середньому дорівнювала 0,72±0,21. Деяко вищим виявилось значення індексу інтенсивності карієсу поверхонь – КпПпВ=0,78±0,23, за рахунок одночасного уражен-

ня в деяких випадках оклюзійної та вестибулярної поверхонь перших постійних молярів.

У дітей 7-річного віку виявлено достовірне зростання поширеності карієсу перших постійних молярів до 54,5±1,7 % (p<0,01). Інтенсивність каріозних уражень цих зубів також достовірно перевищувала аналогічний показник у дітей 6-річного віку і дорівнювала в середньому 1,02±0,31 (p<0,01). Індекс інтенсивності карієсу поверхонь у даній віковій групі виявився вищим за показник індексу КПВ і дорівнював 1,12±0,24.

Отже, клінічна оцінка стану твердих зубів перших постійних молярів у дітей 6-7-річного віку, які мешкають в м. Києві, свідчить про високий рівень ураження їх карієсом. Значна кількість нелікованих постійних зубів вказує на недостатній рівень запровадження заходів первинної профілактики карієсу серед дітей даної вікової групи.

Виявлені високі показники ураження зубів карієсом у дітей молодшого шкільного віку свідчать про необхідність проведення активних форм гігієнічного навчання та виховання дітей даного віку з метою формування у них стійких навичок систематичного догляду за порожниною рота та підтверджують необхідність розробки заходів первинної профілактики, спрямованих на підвищення карієсрезистентності твердих тканин постійних зубів.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові і ротової рідини у дітей м. Києва 6-7 років, що належали до першої і другої груп здоров'я, засвідчили низький фізіологічний рівень загального кальцію, іонізованого кальцію і неорганічного фосфату у сироватці крові, незалежно від стану твердих тканин зубів. Середній вміст загального (2,19±0,03 ммоль/л) та іонізованого (1,13±0,02 ммоль/л) кальцію у сироватці крові дітей з субкомпенсованою формою активності каріозних уражень зубів відповідав нижнім межах фізіологічної норми. За умови компенсованого перебігу каріозного процесу значення цих показників не перевищували 2,25±0,04 ммоль/л і 1,21±0,02 ммоль/л, відповідно (p>0,05). Концентрація неорганічного фосфату у сироватці крові обстежених обох груп (1,01±0,02 і 1,12±0,03 ммоль/л) також була порівняно низькою.

Аналіз середніх показників вмісту кальційрегулюючих гормонів у сироватці крові дітей 6-річного віку не виявив відхилень від фізіологічної норми в обох досліджуваних групах. В групі, де було зареєстровано високий рівень інтенсивності карієсу (КПВ+кп=6,48±0,32), концентрація паратгормону і кальцитоніну у сироватці крові складала відповідно 61,10±2,17 пг/мл і 0,70±0,15 нмоль/л. Середній вміст кальційрегулюючих гормонів у групі на тлі середньої інтенсивності каріозних уражень зубів (КПВ+кп=4,35±0,44) істотно не відрізнявся від аналогічних показників першої групи (p>0,05).

Привертає увагу достовірне зниження середнього

рівня активного метаболіту вітаміну D₃ у сироватці крові дітей із субкомпенсованою формою активності каріозного процесу до 25,97±1,60 нг/мл, порівняно з фізіологічною нормою. Водночас при компенсованому перебігу карієсу зубів вміст 25 ОН D₃ виявився значно вищим і відповідав нижнім межах його фізіологічних параметрів – 31,24±2,04 нг/мл (p≤0,05). Отримані дані свідчать про існування зворотного кореляційного зв'язку між дефіцитом D₃ та інтенсивністю каріозних уражень зубів (-0,26).

Згідно з результатами проведених досліджень, активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази у сироватці крові дітей із субкомпенсованою формою карієсу мала тенденцію до зниження порівняно з групою дітей із компенсованою формою. За умови розвитку карієсу в перших постійних молярах її значення не перевищувало 636,52±2,73 Од/л. При відсутності каріозних уражень постійних зубів даний показник відповідав нижнім межах фізіологічної норми – 643,57±2,96 Од/л. Певне пригнічення функції кісткового ізоферменту лужної фосфатази, зареєстроване в групі дітей із субкомпенсованим карієсом, на нашу думку, може бути пов'язане з недостатністю вітаміну D₃, про що свідчить наявність прямого кореляційного зв'язку між даними показниками (0,23).

Отже, виявлений нами достовірний дефіцит вітаміну D₃ на тлі низького фізіологічного рівня загального кальцію, іонізованого кальцію і неорганічного фосфату у сироватці крові може спричинити до формування карієслабільної структури твердих тканин як тимчасових, так і постійних зубів унаслідок порушення процесів їх первинної і вторинної мінералізації.

Достовірне падіння активності лужної фосфатази у ротовій рідині на тлі дефіциту вітаміну D₃ сприяло порушенню процесів мінералізації і формуванню карієслабільної структури твердих тканин постійних зубів у дітей основної групи з високою інтенсивністю карієсу.

Аналіз біохімічних властивостей ротової рідини засвідчив достовірне зниження концентрації загального кальцію та іонізованого кальцію в першій групі порівняно з фізіологічною нормою. Зокрема, у дітей із високою інтенсивністю каріозних уражень зубів (КПВ+кп=6,48±0,32) їх вміст не перевищував відповідно 0,79±0,05 ммоль/л і 0,45±0,05 ммоль/л. Водночас серед обстежених групи, де значення індексу інтенсивності карієсу складало лише 4,35±0,44, рівень загального кальцію та іонізованого кальцію у змішаній слині виявився достовірно вищим: 0,98±0,07 ммоль/л і 0,57±0,04 ммоль/л, відповідно.

Слід відзначити наявність зворотної кореляційної залежності між інтенсивністю каріозних уражень зубів (КПВ+кп) і концентрацією загального та іонізованого кальцію у ротовій рідині. Коефіцієнти парної кореляції дорівнювали відповідно -0,27 і

-0,25. Кореляційний зв'язок між значеннями загального та іонізованого кальцію у сироватці крові і аналогічними показниками у змішаній слині був відсутній.

Рівень неорганічного фосфату у ротовій рідині обстежених обох досліджуваних груп коливався близько нижніх меж фізіологічної норми. У дітей із субкомпенсованою формою активності карієсу зубів його концентрація у змішаній слині не перевищувала 2,21±0,06 ммоль/л. У осіб із компенсованим перебігом каріозного процесу вміст неорганічного фосфору у ротовій рідині складав 2,39±0,08 ммоль/л і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника основної групи.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував достовірне зменшення активності лужної фосфатази у змішаній слині дітей першої групи (субкомпенсований карієс), порівняно з другою (компенсований карієс). Так, за умови одночасного ураження карієсом тимчасових і постійних зубів активність даного ферменту у ротовій рідині становила лише 4,79±0,75 Од/л. При відсутності каріозних уражень перших постійних молярів її значення дорівнювало 7,81±1,28 Од/л (p ≤ 0,05).

Отже, виявлене нами достовірне падіння активності лужної фосфатази у ротовій рідині дітей із субкомпенсованою формою активності карієсу зубів (КПВ+кп=6,48±0,32) свідчить про існування зворотної кореляції між даними показниками. Коефіцієнт парної кореляції становив -0,24. Між активністю даного ферменту у сироватці крові і змішаній слині, навпаки, спостерігалася пряма кореляційна залежність (r = 0,22).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про низький мінералізуючий потенціал ротової рідини в основній групі, порівняно з контрольною. Достовірний дефіцит загального та іонізованого кальцію у змішаній слині у поєднанні з низькою концентрацією неорганічного фосфору, достовірним падінням активності лужної фосфатази істотно підвищують ризик розвитку карієсу постійних зубів у період інтенсивного росту. Виявлені нами порушення мінерального складу змішаної слини можуть бути маркерами щодо прогнозування активності перебігу каріозного процесу.

Результати проведених клінічно-лабораторних досліджень свідчать про доцільність розробки комплексу профілактичних заходів, спрямованих на попередження виникнення каріозних уражень зубів у дітей 6-річного віку. Профілактичні комплекси мають базуватись на заходах, що впливають на мінералізуючий потенціал ротової рідини і нормалізацію загальних показників мінерального обміну дитини, особливо в період початку зміни тимчасових зубів на постійні.

Вивчення стану тканин пародонта у 90 15-річних дітей із загальними захворюваннями виявило

найвищі показники розповсюдженості захворювань тканин пародонта у дітей з хронічними захворюваннями ендокринної системи (1 група, $89,9 \pm 1,23$ %), що перевищувало аналогічний показник в групі дітей з хронічними захворюваннями ШКТ (2 група, $84,3 \pm 0,63$ %) та ЛОР-органів (3 група, $81,5 \pm 0,96$ %). У дітей контрольної групи ознаки хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) було виявлено у 10 % випадків (табл. 1). При визначенні комунального пародонтального індексу (СРІ) було встановлено, що середня кількість уражених секстантів на одну дитину в 1 групі склала $4,96 \pm 0,25$, в 2 групі – $4,87 \pm 0,56$, в 3 групі – $5,02 \pm 0,63$, що відповідно до критеріїв ВООЗ розцінюється як «високий» показник у всіх трьох групах. В контрольній групі дітей без соматичної патології середня кількість уражених секстантів, за індексом СРІ, на одну дитину була достовірно нижчою і дорівнювала $1,05 \pm 0,12$ ($p < 0,01$). Під час стоматологічного обстеження дітей всіх груп були виявлені скарги на кровоточивість ясен під час чищення зубів у 55 % дітей, при вживанні твердої їжі – у 20 % дітей, 25 % дітей скаржились на неприємний запах з рота.

Аналіз результатів імунологічного дослідження 90 дітей із соматичними захворюваннями виявив, що кількість досліджуваних цитокінів сироватки крові у обстежених, хворих на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), в порівнянні з даними контрольної групи істотно змінюється (табл. 2). Так, у всіх дітей

із хронічним катаральним гінгівітом та супутніми соматичними захворюваннями рівень прозапальних ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-6 достовірно перевищував вміст таких у здорових, тоді як кількість протизапального цитокіну ІЛ-10 була нижчою, ніж у здорових ($p < 0,05$) (за виключенням групи обстежених з патологією ШКТ). Виявлено виразну динаміку у підвищенні рівня ФНП- α в сироватці крові дітей всіх трьох обстежених груп. Найвищий вміст цього цитокіну виявлено дітей з патологією ШКТ. Це може свідчити про значну активацію моноцитів/макрофагів пародонтопатогенними мікроорганізмами. Відомо, що ФНП- α є активним тригером продукції ІФН- γ – з цим може бути пов'язано паралельне підвищення рівня ІФН- γ і ФНП- α при розвитку захворювань тканин пародонту. Найвищими показниками ІФН- γ виявились у дітей з патологією ендокринної системи. Вважають, що ІЛ-6 є прозапальним цитокіном, який синтезується моноцитами/макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, ендотелієм, підвищує активність цих клітин за аутокринним механізмом, сприяє проліферації В-клітин, підвищує синтез білків гострої фази запалення печінкою. Згідно з даними наших досліджень, встановлено, що в сироватці крові дітей з хронічним катаральним гінгівітом і супутньою соматичною патологією відбувається підвищення вмісту ІЛ-6. Найбільш вираженим воно було серед дітей з патологією ендокринної системи.

Таблиця 1

Поширеність захворювань тканин пародонта і середня кількість уражених секстантів у дітей з хронічними соматичними захворюваннями

Група	Поширеність захворювань тканин пародонта, %	Середня кількість уражених секстантів (СРІ)
Захворювання ШКТ (n=30)	$84,3 \pm 0,63^*$	$4,96 \pm 0,25^*$
Захворювання ЛОР-органів (n=30)	$81,5 \pm 0,96^*$	$4,87 \pm 0,56^*$
Ендокринні захворювання (n=30)	$89,9 \pm 1,23^*$	$5,02 \pm 1,25^*$
Контрольна група (n=10)	$10,7 \pm 2,08$	$1,36 \pm 0,44$

Примітка: * - відмінність від контрольної групи на рівні $p < 0,05$

Таблиця 2

Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові дітей з хронічним катаральним гінгівітом і хронічними соматичними захворюваннями

Групи обстежених	ФНП- α , пг/мл	ІФН- γ , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Хвороби ШКТ (n=30)	$2,89 \pm 0,38^{\#}$	$1,4 \pm 0,69^{*\&}$	$23,1 \pm 0,16^{*\&}$	$68,4 \pm 0,96^{*\#}$
ЛОР-хвороби (n=30)	$2,78 \pm 0,23^{*\&}$	$1,7 \pm 0,31^{*\&}$	$28,4 \pm 0,03^{*\&}$	$30,8 \pm 0,72^{*\&}$
Ендокринні хвороби (n=30)	$2,79 \pm 0,18^{*\#}$	$3,1 \pm 0,99^{\&}$	$32,4 \pm 0,81^{*\#}$	$20,2 \pm 0,12^{\&}$
Контроль 1: діти без ХКГ (n=10)	$2,13 \pm 0,37$	$0,60 \pm 0,27$	$16,56 \pm 1,36$	$40,07 \pm 5,07$
Контроль 2: діти з хронічними захворюваннями без ХКГ (n=10)	$1,98 \pm 0,26$	$0,47 \pm 0,49$	$12,16 \pm 0,99$	$41,03 \pm 1,08$

Примітки:

*- відмінність від контрольної групи № 1 на рівні $p < 0,05$

& - відмінність від контрольної групи № 1 на рівні $p < 0,01$.

@ - відмінність від контрольної групи № 2 на рівні $p < 0,05$,

- відмінність від контрольної групи № 2 на рівні $p < 0,01$.

Це може бути пов'язане з тим, що ІЛ-6 суттєво впливає на імунну та ендокринну системи, а також на обмін речовин. ІЛ-6 діє як сильний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за принципом негативного зворотнього зв'язку. ІЛ-6 в значній мірі пригнічує секрецію тиреотропного гормону. Визначення рівня ІЛ-6 може використовуватися в якості діагностичного тесту для оцінки функціональної цілостності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи.

Результати досліджень свідчать про те, що при хронічному катаральному гінгівіті продукція сироваткового ІЛ-10 істотно ($p < 0,05$) знижена у дітей з патологією ЛОР-органів та ендокринної системи. Найнижчі показники спостерігаються серед дітей з патологією ендокринної системи. У дітей з патологією ШКТ спостерігається підвищення рівня ІЛ-10. Згідно з даними літератури, при інфекційному запаленні в деяких випадках продукція ІЛ-10 різко підвищується. Надлишок ІЛ-10 призводить до зниження захисних можливостей і розвитку хронічного інфекційного запалення. Підвищення рівня ІЛ-10 може спостерігатися у часто хворюючих дітей, в період статевого дозрівання, у дітей при різноманітних захворюваннях щитоподібної залози та при зниженні активності гормонів щитоподібної залози. Таким чином, виявлені порушення свідчать про дисбаланс у системі цитокінової регуляції у дітей з ХКГ і супутніми соматичними захворюваннями. Це проявляється значним переважанням рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові, особливо ФНП- α ІЛ-6 над протизапальною ланкою, про що свідчить зменшений вміст ІЛ-10.

ВИСНОВКИ

1. Загальний стан організму дитини впливає на стан твердих тканин зубів. У дітей молодшого шкільного віку з субкомпенсованою формою активності карієсу виявили низький вміст загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфату, дефіцит активного метаболіту вітаміну D₃, тенденцію до зниження активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази у сироватці крові, а в ротовій рідині – зниження концентрації загального та іонізованого кальцію та падіння активності лужної фосфатази.

2. Стан тканин пародонта у дитини пов'язаний з її цитокіновим статусом. У дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі загальних захворювань в сироватці крові достовірно підвищується вміст прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-6, знижується (найбільш суттєво – при патології ендокринної системи) рівень протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 (крім дітей з патологією ШКТ, у яких рівень ІЛ-10 підвищується). Зміни кількості цитокінів, відповідальних за різні ланки імунітету, свідчать про

порушення цитокінового балансу при хронічних соматичних захворюваннях, що формує умови для розвитку катаральної гінгівіту.

3. Профілактичні заходи стосовно основних стоматологічних захворювань у дітей мають враховувати загальний стан їх організму і бути спрямованими зокрема на нормалізацію загальних показників мінерального обміну та системи імунологічного захисту дитини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безвужко Е.В. Чинники ризику виникнення карієсу зубів у дітей з патологією опорно-рухового апарату [Текст] / Е.В. Безвужко, Н.І. Боднарчук // Новини стоматології. – 2015. – № 3. – С.82-86.
2. Клітинська О.В. Аналіз визначення стану органів порожнини рота у дітей з нейросенсорною приглухуватістю [Текст] / О.В. Клітинська, Л.М. Білишук, І.М. Корень // Новини стоматології. – 2013. – № 2. – С. 74-77.
3. Лялин В.С. Статистика. Теорія і практика в Excel [Текст] / В.С. Лялин, І.Г. Зверева, Н.Г. Никифорова. – М.: Финансы и статистика, 2010. – 448 с.
4. Опанасенко О.О. Визначення вагомості факторів ризику виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей [Текст] / О.О. Опанасенко // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2011. – № 2 (5). – С. 34-40.
5. Порівняльна оцінка стоматологічного здоров'я дітей шкільного віку за Європейськими індикаторами здоров'я порожнини рота [Текст] / Е.В. Безвужко, Л.Ф. Жугіна, А.А. Нарикова [та ін.] // Новини стоматології. – 2013. – № 3. – С. 76-80.
6. Романенко О.Г. Умови розвитку захворювань пародонту в дитячому віці й патологія верхніх відділів травного тракту [Текст] / О.Г. Романенко, В.О. Кондратьєв // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 4. – С. 145-148.
7. Смоляр Н.І. Ураженість карієсом постійних зубів у дітей, що проживають у дитячих будинках та школах-інтернатах [Текст] / Н.І. Смоляр, Н.Л. Чухрай, О.Т. Нарепеха // Новини стоматології. – 2013. – № 1. – С. 80-82.
8. Терапевтична стоматологія дитячого віку. Карієс зубів та його ускладнення [Текст] / Л.О.Хоменко

- [та ін.]; за ред.: Л.О.Хоменко. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.
9. Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива [Текст] / Л.О. Хоменко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
10. Шаковець Н.В. Захворюваність на карієс зубів у дітей раннього віку та її взаємозв'язок з різними факторами ризику [Текст] / Н.В. Шаковець, Т.М. Терехова // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2015. – № 1. – С. 38-42.
11. Oral Health Surveys, Basic Methods. 5th edition [Text]. – Geneva: WHO. – 2013. – 44 p.

Отримано 15.02.2016

ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Хоменко Л.А., Остапко Е.И., Биденко Н.В., Голубева И.Н., Воевода Е.А., Дуда О.В.

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

Актуальность. Состояние общего здоровья ребенка, наличие системных заболеваний влияет на развитие кариеса и гингивита путем изменения минерального обмена и нарушения функционирования систем защиты.

Цель: Повысить эффективность первичной профилактики основных стоматологических заболеваний у детей и подростков на основе учёта общих факторов, влияющих на их развитие.

Материалы и методы. Состояние твердых тканей зубов изучалось у 360 детей 6-7 лет, состояние пародонта – у 100 детей 15 лет с соматической патологией и 10 здоровых детей. Проведены клинические, биохимические и иммунологические исследования.

Результаты. У детей 6-7 лет с субкомпенсированной формой кариеса выявили низкое содержание общего ($2,19 \pm 0,03$ ммоль/л) и ионизированного ($1,13 \pm 0,02$ ммоль/л) кальция, неорганического фосфата ($1,01 \pm 0,02$ ммоль/л), дефицит активного метаболита витамина D₃ ($25,97 \pm 1,60$ нг/мл), тенденцию к снижению активности костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови ($636,52 \pm 2,73$ Ед/л), а в ротовой жидкости – снижение концентрации общего ($0,79 \pm 0,05$ ммоль/л) и ионизированного ($0,45 \pm 0,05$ ммоль/л) кальция и падение активности щелочной фосфатазы ($4,79 \pm 0,75$ Ед/л). У детей с гингивитом на фоне общих заболеваний в сыворотке крови достоверно повышалось содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-6, снижался уровень противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10.

Выводы. Стоматологические профилактические мероприятия должны учитывать общее состояние организма и быть направлены в частности на нормализацию общих показателей минерального обмена и системы иммунологической защиты ребенка.

Ключевые слова: дети, кариес зубов, гингивит, минеральный обмен, цитокины, соматические заболевания.

GENERAL HEALTH STATUS INFLUENCE ON STOMATOLOGICAL DISEASES OF CHILDREN AND TEENAGERS

Khomenko L., Ostapko O., Bidenko N., Golubeva I., Voevoda O., Duda O.

Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Relevance. General health status of children and the presence of systemic diseases influence the development of caries and gingivitis because of disordered mineral metabolism and immunity.

Aims: to increase the effectiveness of primary prevention of common stomatological diseases in children and teenagers considering the general factors influencing their development.

Material and methods. The article contains the results of the study of hard dental tissues' condition in 360 children aged 6 and 7 years old; and periodontal status of 100 children aged 15 years old with somatic disorders and 10 healthy children. Clinical, biochemical and immunological studies have been performed.

Results. Low level of total (2.19 ± 0.03 mmol/l) and ionized (1.13 ± 0.02 mmol/l) calcium, nonorganic phosphorus (1.01 ± 0.02 mmol/l), deficiency of vitamin D₃ active metabolite (25.97 ± 1.60 U/ml), tendency to decreased activity of alkaline phosphatase in blood serum (636.52 ± 2.73 U/l) and decrease of total (0.79 ± 0.05 mmol/l) and ionized (0.45 ± 0.05 mmol/l) calcium concentration as well as significant decrease of alkaline phosphatase (4.79 ± 0.75 U/l) in oral liquid of 6 and 7-year-old children were revealed. There has been detected an increase of inflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ and IL-6 and decrease of anti-inflammatory interleukin IL-10 in blood serum of children with gingivitis accompanied with general diseases.

Conclusion. Oral preventive programs must rely on the general health status, aiming at the standardizing of mineral metabolism indicators and strengthening of the immune system of a child.

Key words: children and teenagers, dental caries, gingivitis, mineral metabolism, cytokines, somatic diseases.

ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ВАКЦИНОКЕРОВАНІ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ (1944-2014 рр.), ЗА ОСНОВНИМИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИМИ КРИТЕРІЯМИ

*Колеснікова І.П., Мохорт Г.А., Колесніков М.М., Петрусевич Т.В.,
Зубленко О.В., Глушко-Маківська А.П., Соколовська О.О.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
mohort@yandex.ru*

Рецензенти: проф. Грузєва Т.С., проф. Голубовська О.А.

Актуальність. Ризик активізації епідемічного процесу та якість імунопрофілактики інфекційних захворювань визначаються епідеміологічними показниками захворюваності, смертності, їх динамікою та структурою.

Мета: визначити ймовірний ризик активізації та ступінь керованості в Україні епідемічного процесу інфекцій, контрольованих засобами специфічної імунопрофілактики.

Матеріали і методи. Вираховувались та порівнювались узагальнені статистичні середньобаторічні та середньозважені значення показників захворюваності, смертності та летальності від вакцинокерованих інфекцій за окремі періоди (1965-1989 рр. та 1990-2014 рр.). Графічно визначалися тренди фактичних показників захворюваності за період 1944-2014 рр.

Результати. За основними епідеміологічними критеріями динаміки та структури захворюваності на вакцинокеровані інфекції, були встановлені рейтингові показники та ступінь керованості, які за кількістю балів відповідали узагальненій епідеміологічній характеристиці кожної інфекції. При існуючому рівні охоплення населення України щепленнями, ризик погіршення епідемічної ситуації для окремих вакцинокерованих інфекцій збільшується, ймовірно, у такій послідовності: правець (1 бал), дифтерія (2 бали), гепатит В (3 бали), краснуха (4 бали), епідемічний паротит (5 балів), кашлюк (6 балів), кір (7 балів), а ступінь керованості цих інфекцій має зворотній порядок.

Висновки. В Україні рівень захворюваності на дифтерію та правець можна вважати спорадичним, рівень захворюваності на краснуху, епідемічний паротит та гепатит В – близьким до спорадичного, а стосовно кашлюку та корової інфекції ситуація є найменш контрольованою.

Ключові слова: вакцинокеровані інфекції, ризик, епідеміологічні критерії.

Актуальність. Якість імунопрофілактики інфекційних захворювань в кінцевому підсумку визначається епідеміологічними показниками захворюваності, смертності, їх динамікою та структурою. Зазначені показники є критеріями ефективності імунопрофілактики, які дозволяють оцінити дієвість системи епідеміологічного нагляду за вакцинокерованими інфекціями, тобто демонструють ступінь керованості їх епідемічного процесу, що, в свою чергу, дозволяє визначити ризик можливої активізації епідемічного процесу в найближчій (до 1 року) та середньостроковій (2-3 роки) перспективі.

Мета: визначити ймовірний ризик активізації та ступінь керованості в Україні епідемічного процесу інфекцій, контрольованих засобами специфічної імунопрофілактики, за даними узагальнених показників динаміки та структури захворюваності за період 1944-2014 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обсяг проведених досліджень та їх спрямованість визначалися цілком даної роботи. В роботі для статистичного аналізу використано дані показників

захворюваності на вакцинокеровані інфекції: гепатит В, дифтерію, правець, кашлюк, кір, краснуху та епідемічний паротит ДЗ «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України» за період 1990-2014 рр., зокрема, дані звітно-облікової форми 2 (річний звіт з інфекційної захворюваності) та форми С-8 (смертність населення за причинами смерті). Аналогічні дані за 1944-1989 рр. взято з літературних джерел [1, 3, 4, 5]. З різних причин не аналізувалися дані щодо трьох інфекцій, вакцинація проти яких також передбачена діючим в Україні Календарем щеплень (поліомієліт, гемофільна інфекція тип b та туберкульоз). Поліомієліт за останні два десятиліття зустрічається тільки у вигляді вакциноасоційованої форми. Щеплення проти гемофільної інфекції проводяться в Україні менше 10 років, а туберкульоз фактично є лише частково керованою інфекцією, оскільки вакцинація попереджає захворювання тільки у дітей молодшого віку. Тобто за цими трьома інфекціями дані або не існують, або частково відсутні, або їх аналіз не може бути достовірним в контексті даної роботи.

В нашому дослідженні для оцінки в Україні епідемічної ситуації з вакцинокерованих інфекцій вико-

ристано показники тенденції багаторічної динаміки захворюваності на 100 тис. сукупного населення за окремі періоди часу (1965-1989 рр. та 1990-2014 рр.), циклічності (наявність періодичних підйомів захворюваності) протягом 1990-2014 рр., аперіодичності (наявність окремих нерегулярних підйомів захворюваності) протягом 1990-2014 рр., співвідношення середнього показника смертності на 100 тис. дитячого населення (віком 0-14 років) за періоди 1965-1989 рр. та 1990-2014 рр., співвідношення середнього показника смертності дорослого населення (15 років і старше) за періоди 1965-1989 рр. та 1990-2014 рр., співвідношення середніх показників летальності (у %) сукупного населення за періоди 1965-1989 рр. та 1990-2014 рр., співвідношення середніх показників захворюваності дітей та дорослих за період 1990-2014 рр., співвідношення середніх показників захворюваності населення міст та сіл (1990-2014 рр.), а також середні показники захворюваності сукупного населення за останні 10 років (2005-2014 рр.) по 7 вакцинокованих інфекціям. Кожен з перерахованих показників є результатом дії великої кількості окремих чинників, але будь-який з цих показників більшою чи меншою мірою може характеризувати вплив імунопрофілактики, який проявляється у вигляді їх кількісних співвідношень за окремі періоди

ди часу та у відповідності зі своєю структурою. За основними епідеміологічними критеріями по кожній з 7 інфекцій було встановлено рейтинговий показник (за кількістю балів), який відповідає ступеню керованості кожної інфекції.

Використано статистичний метод дослідження. Вираховувались узагальнені середньобагаторічні та середньозважені значення показників захворюваності, смертності та летальності від 7 вакцинокованих інфекцій за окремі періоди (1965-1989 рр. та 1990-2014 рр.). Графічно в комп'ютерній програмі Excel 2003 визначалися лінії трендів фактичних показників багаторічної динаміки захворюваності. Більшість динамічних рядів показників захворюваності для наглядності представлені за допомогою логарифмічної шкали за період 1944-2014 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі зазначені вище епідеміологічні показники для 7 вакцинокованих інфекційних хвороб, проти яких в Україні проводяться планові профілактичні щеплення, представлені в узагальненому вигляді в таблиці.

Аналіз епідемічної ситуації з гепатиту В виявив наявність тенденції до зростання захворюваності в перший період спостереження (1973-1989 рр.). Але

Таблиця

Епідеміологічні показники структури та динаміки захворюваності на вакциноковані інфекції в Україні та рейтинги їх ймовірного ризику активізації (1944-2014 рр.)

	Гепатит В (1973 – 2014 рр.)	Дифтерія (1944 – 2015 рр.)	Правець (1944 – 2015 рр.)	Кашлюк (1944-2015 рр.)	Кір (1944 – 2015 рр.)	Краснуха (1979 – 2014 рр.)	Епідемічний паротит (1954 – 2014 рр.)
Тенденція (до 1989) ↑/↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Тенденція (1990-2014) ↑/↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Циклічність (1990-2014) +/-	-	-	-	+	+	+	+/-
Аперіодичність (1990-2014) +/-	+	+	-	-	+	-	-
Смертність, діти (1965-1989/1990-2014)	<u>0,639</u> 0,118	<u>0,029</u> 0,112	<u>0,062</u> 0,001	<u>0,405</u> 0,131	<u>0,232</u> 0,018	-	-
Смертність, дорослі (1965-1989/1990-2014)	<u>0,516</u> 0,282	<u>0,006</u> 0,081	<u>0,217</u> 0,066	<u>0,135</u> 0,039	<u>0,004</u> 0,002	-	-
Летальність, (1965-1989/1990-2014)	<u>2,15</u> 1,37	<u>9,506</u> 4,108	<u>48,61</u> 60,31	<u>0,161</u> 0,167	<u>0,36</u> 0,36	-	-
Захворюваність діти/дорослі (1990-2014)	<u>5,16</u> 16,13	<u>1,53</u> 1,68	<u>0,020</u> 0,099	<u>24,43</u> 0,14	<u>35,14</u> 9,84	<u>351,03</u> 16,68	<u>140,90</u> 11,11
Захворюваність, місто/ село (1990-2014)	<u>17,38</u> 5,83	<u>1,97</u> 0,99	<u>0,056</u> 0,115	<u>4,79</u> 2,64	<u>14,56</u> 14,10	<u>101,54</u> 23,22	<u>45,97</u> 16,50
Середній показник захворюваності за 2005-2014	5,55	0,08	0,038	3,67	14,14	2,91	3,8
Рейтинг (бали)	3	2	1	6	7	4	5

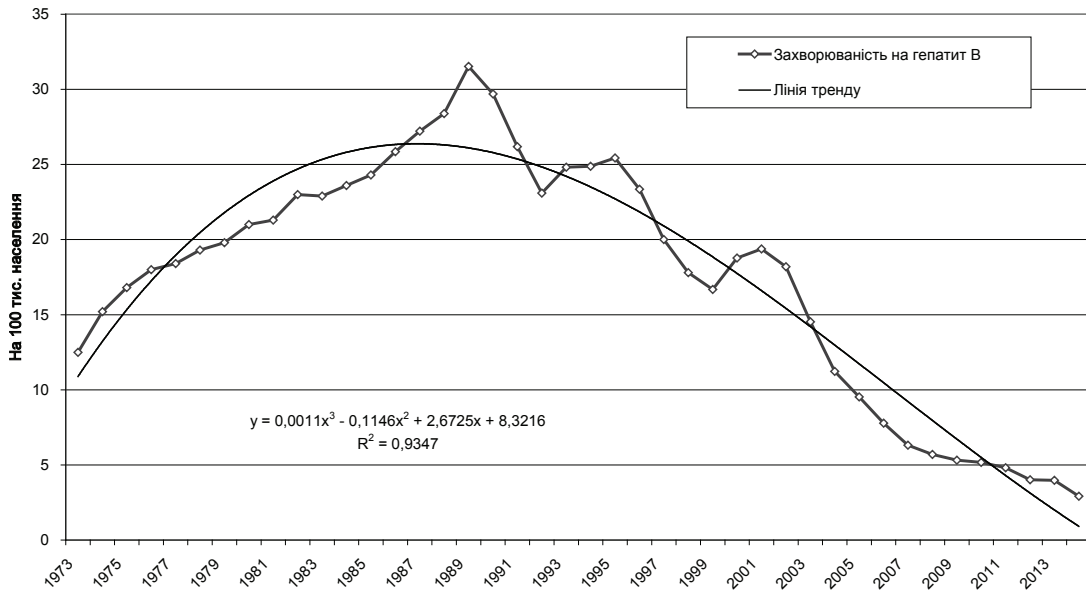


Рис. 1. Захворюваність сукупного населення України на гепатит В (1973-2014 рр.)

в наступний період (1990-2014 рр.) мала місце стійка тенденція до зменшення захворюваності (рис. 1).

Останнє значною мірою було обумовлено введенням в 1996 р. вакцинації проти гепатиту В, що призвело до зменшення летальності від гепатиту В сукупного населення з 2,15 % до 1,37 %. Смертність дитячого та дорослого населення зменшилась, причому значно більше серед дітей. Різниця захворюваності серед міських та сільських жителів з переважанням перших втричі може свідчити не стільки про гірший рівень щепленості проти гепатиту В, скільки про вищий рівень інфікованості дорослого населення в містах, більшість якого не щеплена проти гепатиту В, тому що щепленням в

основному підлягають діти. Зважаючи на те, що останній аперіодичний підйом захворюваності на цю інфекцію мав місце ще в середині 1980-х, а всі інші епідеміологічні показники 1990-2014 рр. мають достатньо сприятливий характер, то в найближчій перспективі в Україні можна очікувати подальшого покращення епідемічної ситуації з гепатиту В при умові дотримання необхідного рівня охоплення щепленнями проти цієї інфекції.

Дифтерійна інфекція до 1989 р., за відсутності вираженої циклічності, мала тенденцію до зменшення захворюваності, але в наступний період (1990-2005 рр.) відбулося значне зростання захворюваності, пік якої припав на 1995 р. (рис. 2).

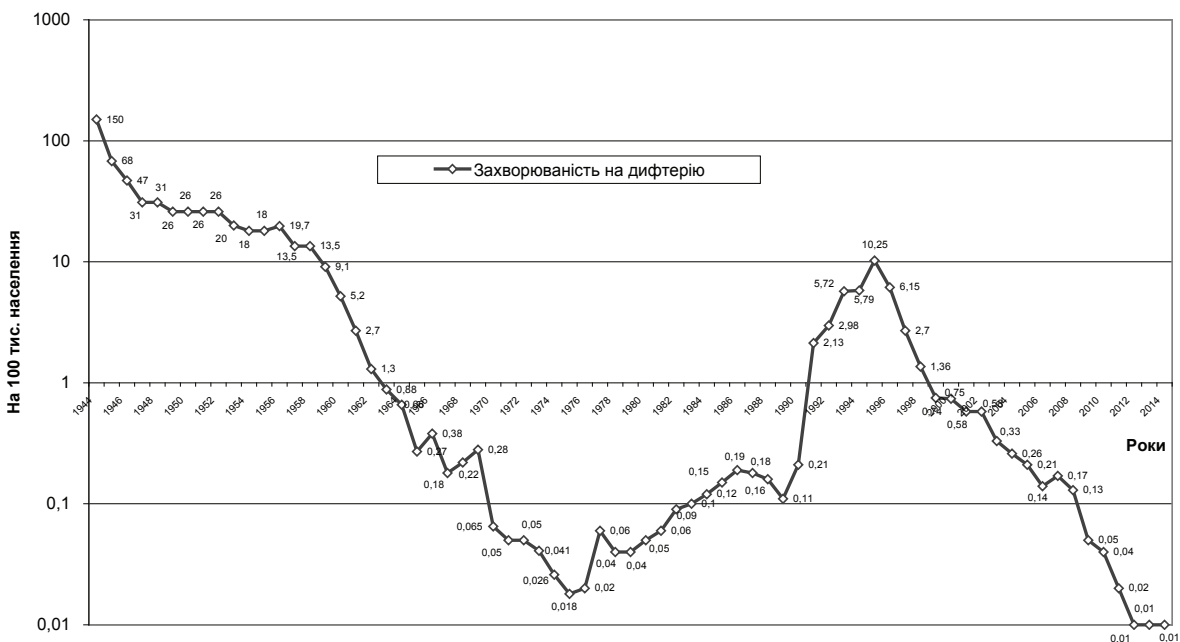


Рис. 2. Логарифмічна крива захворюваності сукупного населення України на дифтерію (1944-2014 рр.)

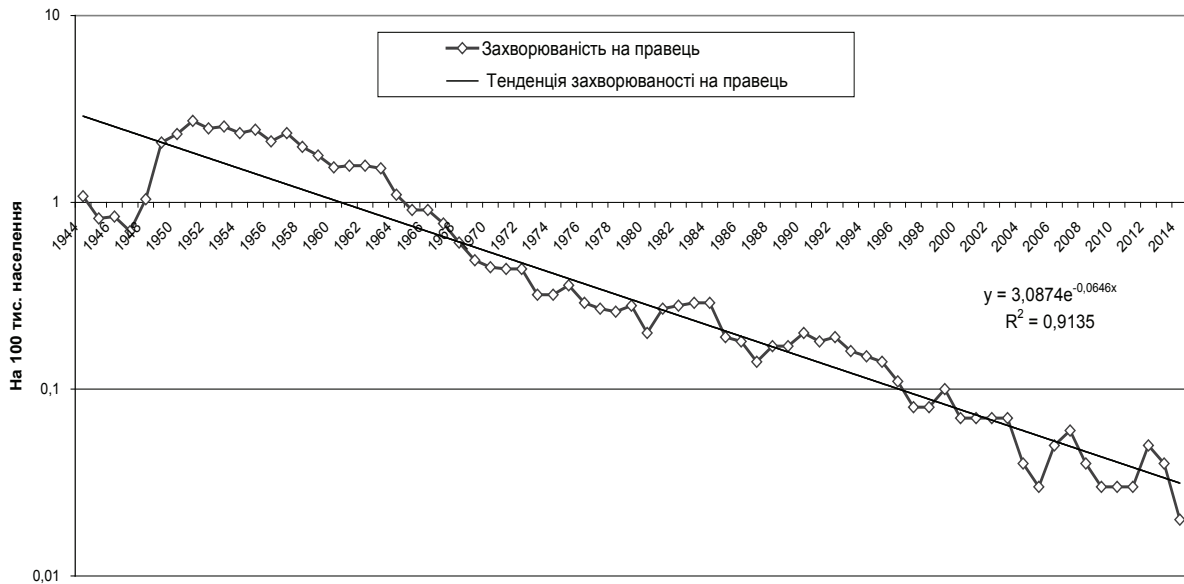


Рис. 3. Логарифмічна крива захворюваності сукупного населення України на правець (1944-2014 рр.)

Середні показники смертності за останній період як серед дітей, так і серед дорослих зросли більше, ніж у 10 разів. Причина такої ситуації частково криється у масових відмовах населення від щеплень у другій половині 1980-х років через антивакцинальну кампанію у засобах масової інформації, а частково обумовлена суттєвим зростанням рівня носійства токсигенних коринебактерій дифтерії, на рівень поширення яких вакцинація проти дифтерії практично не впливає, оскільки протидифтерійна вакцина створює не антибактеріальний, а антитоксичний імунітет. Тобто у випадку зараження вакцинація попереджає виникнення захворювання, але не перериває передачу збудника дифтерії. Про останнє можуть свідчити наші результати математичного моделювання епідемічного процесу дифтерії, згідно яких ризик захворювання на дифтерію в сучасних умовах кількісно більше обумовлений ризиком зараження, ніж ризиком бути сприйнятливим до дифтерії. Ця теза підтверджує значення імунопрофілактики дифтерії, оскільки без останньої рівень захворюваності в 1990-ті був би в 15-20 разів вищим, тобто вакцинація зменшила частку сприйнятливого до дифтерії населення, яка зараз в Україні становить не більше 1 % [2]. Позитивний вплив вакцинації проти дифтерії в останнє десятиліття також підтверджується низьким середнім показником захворюваності – 0,08 на 100 тис. сукупного населення. Про те, що в Україні епідемія дифтерії 1990-х більшою мірою була обумовлена зростанням рівня носійства токсигенних коринебактерій, непрямо може вказувати відсутність в ці роки аперіодичного підйому захворюваності на кашлюк та правець, вакцинація проти яких проводиться переважно багатоконпонентними вакцинами одночасно з вакцинацією проти дифтерії.

Крива захворюваності на правець (як і крива за-

хворюваності на дифтерію) представлена за допомогою логарифмічної шкали, оскільки показники захворюваності на цю інфекцію за період 1944-2014 рр. зменшились в середньому на два порядки (майже в 100 разів) і наглядне графічне відображення динаміки захворюваності за допомогою звичайної шкали можливе лише при значному збільшенні (мінімум в 10 разів) рисунка.

Показники багаторічної динаміки захворюваності на правець представлені на рисунку 3. З усіх вакцинованих інфекцій в Україні найкращі епідеміологічні показники вочевидь має правець, але при цьому необхідно відзначити, що на тлі спорадичних показників захворюваності та смертності, нажаль, спостерігаються дуже високі показники летальності (в середньому за окремі періоди відповідно 48,61 % та 60,31 %), хоча річна кількість захворілих становить 10-20 осіб.

Крім того, як і при дифтерії, рівень захворюваності на правець значною мірою обумовлений ризиком зараження (травмування). Непрямо за всі роки спостереження це підтверджується значно більшим показником захворюваності сільського населення в порівнянні з міським.

Міське населення має менший ризик забруднення землею травмованих тканин. Можна припустити, що в порівнянні з іншими вакцинованими інфекціями в Україні найкращі результати маємо від імунопрофілактики правця.

Гіршими є показники епідемічного благополуччя кашлюкової інфекції (рис. 4). Не зважаючи на, в цілому, значне (в десятки та сотні разів) зменшення захворюваності на кашлюк за весь період спостережень, наявність досить вираженої циклічності та майже незмінний середній показник летальності як до 1989 року, так і після нього, а також суттєве переважання захворюваності дитячого населення над дорослим, вказують на більшу чутливість до кашлюку

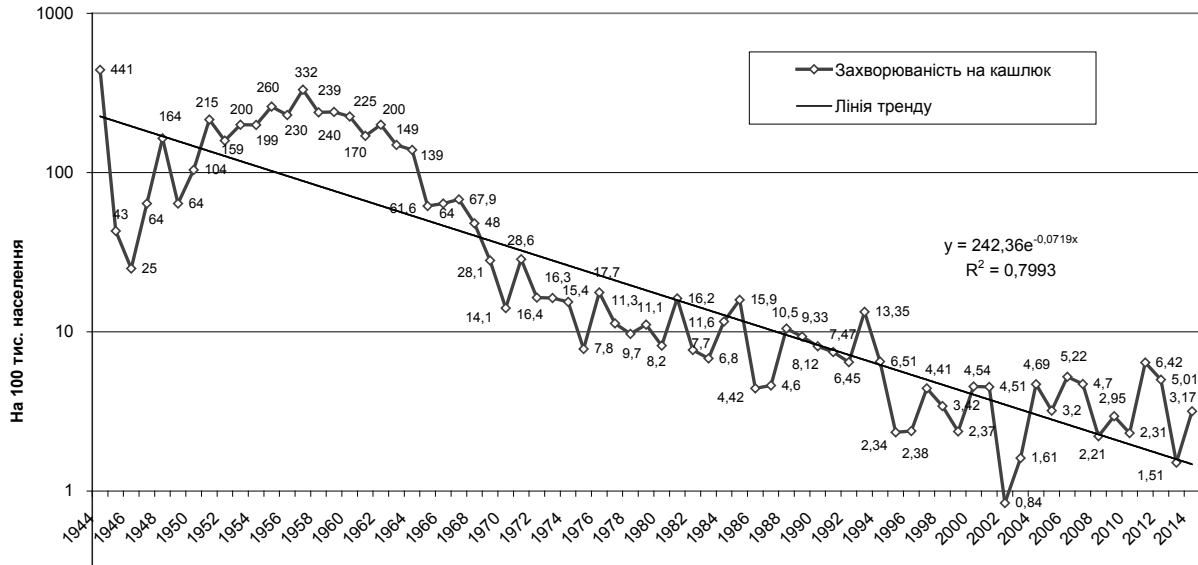


Рис. 4. Логарифмічна крива захворюваності сукупного населення України на кашлюк (1944–2014 рр.)

саме дитячого населення.

Таким чином, щодо кашлюку не відбулося значного характерного для вакцинокерованих інфекцій зміщення в структурі захворюваності з дитячого віку на більш старші вікові групи. Також захворюваність на кашлюк за останні 10 років має один з найбільших середніх показників – 3,67 на 100 тис. сукупного населення.

Не зважаючи на те, що протягом всього періоду спостережень в Україні за кором (1944–2014 рр.) найвищі і найнижчі показники захворюваності сукупного населення при наявній загальній тенденції до зниження відрізнялись в 100–1000 разів, ця інфекція з усіх вакцинокерованих, очевидно, є однією з най-

більш проблемних (рис. 5). Про це, в першу чергу, свідчить наявність чітко вираженої в 1990–2014 рр. 5–6-річної циклічності та супутньої при цьому значної амплітуди коливань показників захворюваності (в десятки та сотні разів). Останнє, безперечно, вказує на наявність серйозних недоліків при проведенні вакцинопрофілактики корової інфекції в Україні.

Також на епідеміологічне неблагополуччя з кору вказує найбільший серед вакцинокерованих інфекцій середній показник захворюваності за останні 10 років (2005–2014 рр.) – 14,14 на 100 тис. сукупного населення та досить суттєве переважання (в 3,6 рази) захворюваності дитячого населення в порівнянні з дорослими.

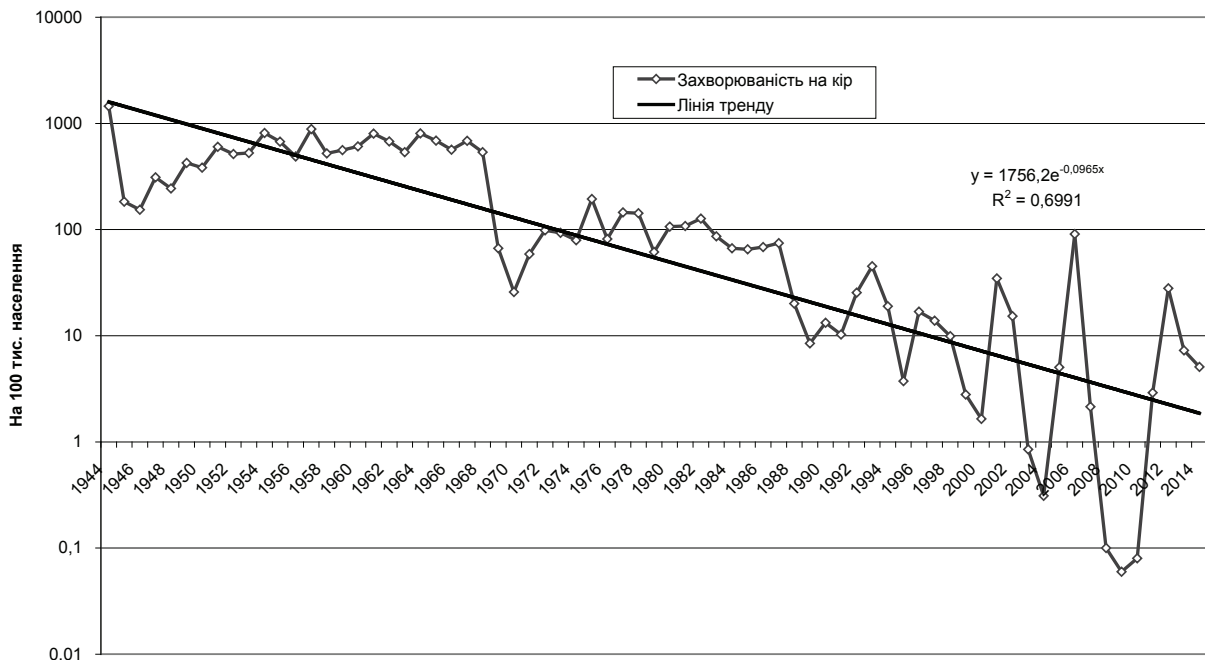


Рис. 5. Логарифмічна крива захворюваності сукупного населення України на кір (1944–2014 рр.)

Інші дві вакцинокеровані інфекції – краснуха та епідемічний паротит – мали за весь період спостереження загальну тенденцію до зниження рівня захворюваності, хоча в минулому щодо цих інфекцій спостерігалась виражена циклічність, яка завдяки вакцинопрофілактиці нівелювалася в останні 10-15 років (рис. 6, 7). При цьому середні показники захворюваності для цих інфекцій за 2005-2014 рр. є

близькими до спорадичного рівня. Останній пік захворюваності на епідемічний паротит в Україні мав місце в 1998 р. Тоді показник захворюваності становив 147,5 на 100 тис. сукупного населення. Аналогічний показник щодо краснухи мав місце в 2002 р. та становив 332,22 на 100 тис. сукупного населення. Після цих підйомів захворюваності на епідемічний паротит та краснуху до цього часу спостерігається

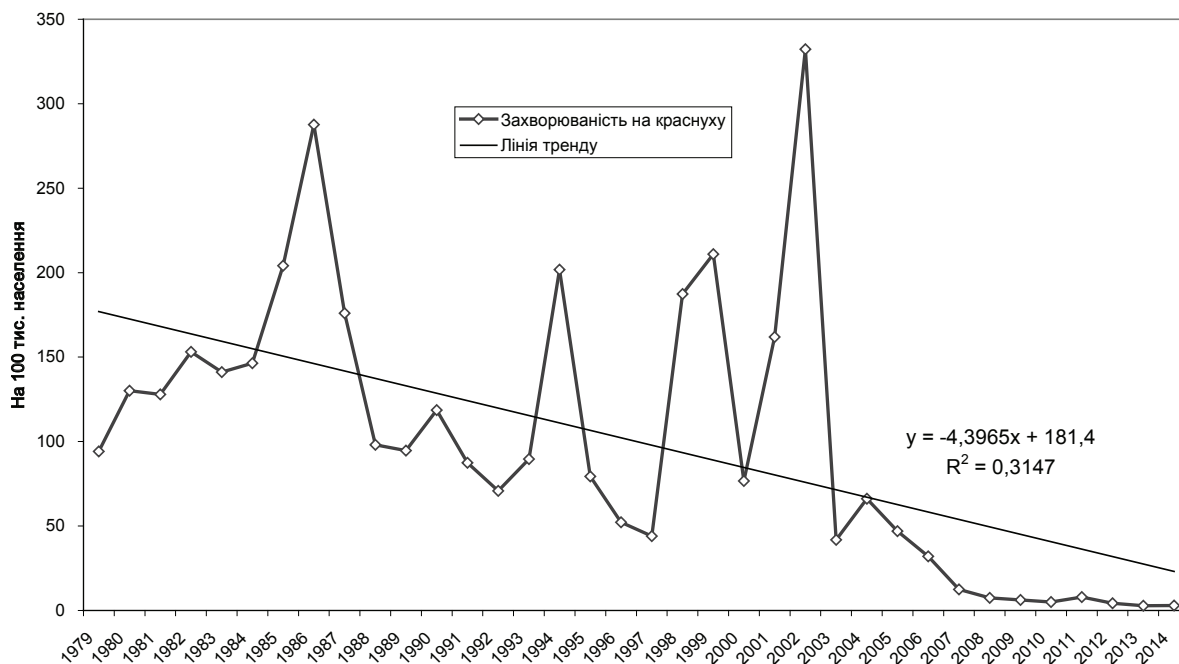


Рис. 6. Захворюваність сукупного населення України на краснуху (1979-2014 рр.)

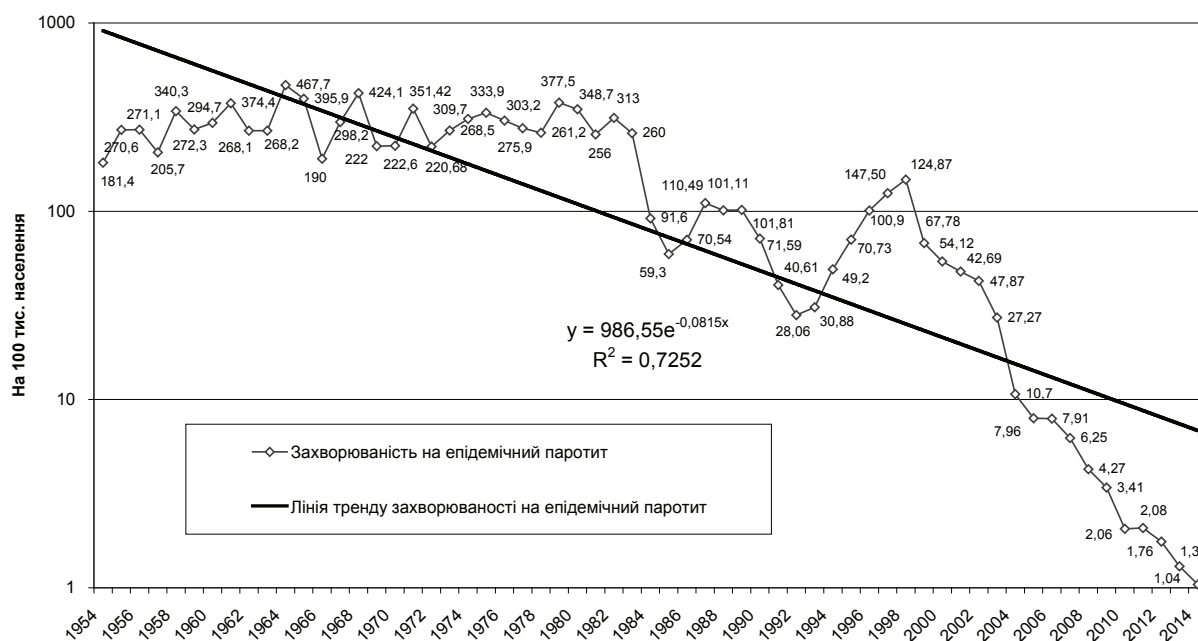


Рис. 7. Логарифмічна крива захворюваності сукупного населення України на епідемічний паротит (1954-2014 рр.)

виражена тенденція до зниження захворюваності. Як при епідемічному паротиті, так і при краснусі в структурі захворюваності показники дитячого населення значно переважають показники захворюваності дорослих.

Позитивним моментом, який може вказувати на відносно високу якість вакцинації при епідемічному паротиті та краснусі, є відсутність в Україні летальних випадків цих інфекційних захворювань.

ВИСНОВКИ

Таким чином, в Україні рівень захворюваності на дифтерію та правець можна вважати спорадичним, рівень захворюваності на краснуху, епідемічний паротит та гепатит В – близьким до спорадичного, а стосовно кашлюку та корової інфекції ситуація є найменш контрольованою.

За наявними епідеміологічними критеріями при існуючому рівні охоплення населення України щепленнями, ризик погіршення епідемічної ситуації для окремих вакцинованих інфекцій збільшується, ймовірно, у такій послідовності: правець (1 бал), дифтерія (2 бали), гепатит В (3 бали), краснуха (4 бали), епідемічний паротит (5 балів), кашлюк (6 балів), кір (7 балів), а ступінь керуваності цих інфекцій має зворотній порядок.

Визначення послідовності можливого збільшення ризику активізації епідемічного процесу окремих вакцинованих інфекцій в найближчій та середньостроковій перспективі при існуючому рівні охоплення населення профілактичними щепленнями можна застосовувати як спосіб загальної оцінки стану захворюваності населення на вакциновані інфекції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Европейская база данных ЗДВ (HFA-DB). Европейское региональное бюро ВОЗ. Обновлено: Сентябрь 2015 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://data.euro.who.int/hfaddb/shell_ru.html.
2. Математична модель епідемічного процесу дифтерії [Текст] / Г.А. Мохорт, М.М. Колесніков, Л.С. Некрасова [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я. – Випуск 39. – 2013. – С. 264-272.
3. Распространение и эпидемиологическая характеристика важнейших инфекционных болезней человека в Украинской ССР (1945-1972 гг.) [Текст] / М.Н. Мельник, Ю.Е. Бирковский, А.В. Павлов [и др.] // К., 1976. – 382 с.
4. Смертність та причини смерті в Україні у ХХ столітті [Текст] / Ф. Месле, Ж. Валлен, В. Школьников [та ін.]; за ред. С. Пирожкова; пер. з франц. Є. Марічева // К.: ВД «Стилос», 2008. – 416 с.
5. WHO Mortality Database Updated as of July 2014. [Electronic resource]. – Mode of access: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>

Отримано 18.12.2015

ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УКРАИНЕ (1944-2014 ГГ.), В СООТВЕТСТВИИ С ОСНОВНЫМИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМИ КРИТЕРИЯМИ

Колесникова И.П., Мохорт Г.А., Колесников М.М., Петрусевич Т.В.,

Зубленко О.В., Глушко-Макивская А.П., Соколовская О.О.

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

Актуальность. Риск активизации эпидемического процесса и качество иммунопрофилактики инфекционных заболеваний определяются эпидемиологическими показателями заболеваемости, смертности, их динамикой и структурой.

Цель: определить возможный риск активизации и степень управляемости в Украине эпидемического процесса инфекций, контролируемых средствами специфической иммунопрофилактики.

Материалы и методы. Рассчитывались и сравнивались обобщенные статистические среднемноголетние и средневзвешенные значения показателей заболеваемости, смертности и летальности вакциноуправляемых инфекций за отдельные периоды (1965-1989 гг. и 1990-2014 гг.). Графически определялись тренды фактических показателей заболеваемости за период 1944-2014 гг.

Результаты. В соответствии с основными эпидемиологическими критериями динамики и структуры заболеваемости вакциноуправляемых инфекций были установлены рейтинговые показатели и степень управляемости, которые по количеству баллов отвечали обобщенной эпидемиологической характеристике каждой инфекции.

При существующем уровне охвата населения Украины прививками, риск ухудшения эпидемической ситуации для отдельных вакциноуправляемых инфекций увеличивается в такой последовательности: столбняк (1 балл), дифтерия (2 балла), гепатит В (3 балла), краснуха (4 балла), эпидемический паротит (5 баллов), коклюш (6 баллов), корь (7 баллов), а степень управляемости этих инфекций имеет обратный порядок.

Выводы. В Украине уровень заболеваемости дифтерией и столбняком можно считать спорадическим, уровень заболеваемости краснухой, эпидемическим паротитом и гепатитом В – близким к спорадическому, а относительно коклюша и кори ситуация наименее контролируемая.

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, риск, эпидемиологические критерии.

OVERALL ASSESSMENT OF INCIDENCE OF VACCINE-PREVENTABLE DISEASES IN UKRAINE (1944-2014) ACCORDING TO BASIC EPIDEMIOLOGICAL CRITERIA

I.P. Kolesnikova, G.A. Mokhort, M.M. Kolesnikov, T.V. Petrusevich,

O.V. Zublenko, A.P. Glushko-Makivska, O.O. Sokolovska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The risk of an epidemic spread and the quality of vaccination and immunization of infectious diseases are defined by epidemiological parameters of morbidity and mortality, their dynamics and structure.

Aims. To define the possible risk of initiation and the extent of control management of the vaccine-preventable infectious epidemics in Ukraine.

Material and methods. The article contains the results of calculation and comparison of average morbidity and mortality due to vaccine-preventable diseases for certain periods (1965–1989 and 1990-2014). The trends of factual incidence rates for the period of 1944–2014 have been graphically detected.

Results. According to the epidemiological criteria, dynamics and structure of morbidity with the vaccine-preventable diseases, there have been established rating parameters and the degree of control management. The rating parameters (points) correspond to the generalized epidemiological characteristics of each infection. According to the current level of the vaccinations coverage of the Ukrainians, the risk of exacerbation of the epidemiological situation for certain vaccine-preventable diseases is increasing, probably in that sequence: tetanus, diphtheria, hepatitis B, measles, mumps, whooping cough, measles, and the degree of control of these infections in opposite sequence.

Conclusion. In Ukraine the morbidity with diphtheria and tetanus is sporadic, while the morbidity with rubella, epidemic parotitis and hepatitis B is close to the sporadic. The morbidity with whooping cough and measles is the least controlled one.

Keywords: vaccine-preventable diseases, risk, epidemiological criteria.

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛЕЖНИХ ВІД ВІКУ ПАРАМЕТРІВ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

¹Соловійов С.О., ²Мохорт Г.А., ¹Дзюблик І.В.

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
mohort@yandex.ru

Рецензенти: проф. Колеснікова І.П., проф. Починок Т.В.

Актуальність. Гострі кишкові інфекції залишаються однією з найважливіших проблем охорони здоров'я різних країн світу, незалежно від географічних особливостей та рівня соціально-економічного розвитку. Ротавірусна інфекція (РВІ) є актуальною переважно для дітей віком до п'яти років.

Мета: розробити формальний підхід до визначення ключових параметрів епідемічного процесу РВІ для осіб різного віку в Україні.

Матеріали та методи. Математичні розрахунки сили інфекції, параметру трансмісивності, базового числа відтворення з урахуванням можливої сезонності досліджуваного захворювання.

Результати. Сила інфекції та параметр трансмісивності були визначені на основі використаних результатів власних епідеміологічних досліджень та інших літературних джерел, а їх характер підтверджує той факт, що значно вразливими до захворювання на РВІ є діти віком до одного року. Значення базового числа відтворення було близьким до одиниці і може бути пояснене спорадичною природою та/або наявністю поодиноких локальних спалахів захворювання.

Висновки. В основі методів прогнозування результатів впливу програм контролю РВІ лежать наступні підходи: визначення величини сили інфекції до застосування можливої програми контролю; визначення параметру трансмісивності з урахуванням сезонності РВІ; розробка математичної моделі захворюваності на РВІ, а також розрахування прогнозних значень захворюваності для нової ситуації, яка може відповідати вакцинації деякої частки дітей після народження.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, параметри епідемічного процесу, сила інфекції, вакцинопрофілактика, прогнозування.

Актуальність. На початку ХХІ сторіччя гострі кишкові інфекції залишаються однією з найважливіших проблем охорони здоров'я різних країн світу незалежно від географічних особливостей та рівня соціально-економічного розвитку. Серед гострих кишкових інфекцій вірусної етіології вже декілька десятиліть актуальною є ротавірусна інфекція (РВІ), переважно для дітей віком до п'яти років. До досягнення такого віку понад 95 % дітей хоча б одноразово хворіють на РВІ, а найбільш часто ротавірусний гастроентерит реєструється у віковій групі від 6 до 18 міс, особливо у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні [7, 15]. Така чітка залежність від віку є однією з відмінних рис РВІ серед великої кількості подібних захворювань. Серед дітей старшого віку і дорослих РВІ може реєструватись у вигляді спорадичних випадків, локальних групових захворювань, спалахів і має повсюдне поширення [2]. Спорадичні захворювання реєструються протягом усього року, проте більшість хворих виявляється в зимово-весняний період, на відміну від літньо-осіннього, характерного для інших кишкових інфекцій [5, 6, 18].

Контроль за захворюваністю на РВІ включає три пріоритетні завдання: ідентифікацію ротавірусів і

розробку методів їх виявлення; розробку та оцінку ефективності методів специфічної терапії; визначення ключових епідеміологічних параметрів, що визначають поширеність збудника та інші характеристики епідемічного процесу РВІ. Останнє завдання відноситься до сучасної епідеміології, в якій наразі відбувається перехід від описового підходу до розробки математичних моделей епідемічного процесу та контролю за інфекційними захворюваннями, прикладами яких є роботи з оцінки ефективності імунізації проти дитячих інфекцій, контролю епідемії ящура, застосування ряду нових вакцин проти ВІЛ-інфекції, заходів контролю епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому тощо [10, 11, 13, 15, 16, 17].

В літературі представлені розроблені математичні моделі епідемічного процесу РВІ [9, 12]. В той же час вони не адаптовані до сучасних умов в Україні, що пов'язано, в першу чергу, з відмінностями в соціально-економічній структурі населення, та ускладнює їх практичне використання.

Мета: розробити формальний підхід до визначення ключових параметрів епідемічного процесу РВІ для осіб різного віку в Україні, насамперед, сили інфекції та параметру її трансмісивності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В математичній епідеміології інфекційних захворювань основними є поняття сили інфекції, параметру трансмісивності, базового числа відтворення з урахуванням можливої сезонності досліджуваного захворювання.

Сила інфекції $\lambda(a)$ визначається як питома швидкість інфікування однієї особи віком a , і є інтенсивним показником захворюваності на 100 тис. населення певного віку. Величину $\lambda(a)$ можливо оцінити на основі епідеміологічних даних, і в цьому випадку використовується припущення, що вона є пропорційною сумарній частці інфікованих осіб \bar{Y} (1) [8].

$$\lambda(a) = \beta(a) \cdot \bar{Y} \quad (1)$$

У виразі (1) $\beta(a)$ є залежним від віку параметром трансмісивності, що об'єднує велику кількість епідеміологічних, природних і соціальних факторів, впливаючих на силу інфекції $\lambda(a)$. Пряма оцінка параметру трансмісивності $\beta(a)$ для РВІ, як і для більшості інших інфекцій, є практично неможливою і може бути визначена тільки опосередковано методами математичного моделювання.

Сила інфекції $\lambda(a)$ може бути формально визначена за допомогою формули Байєса [1]:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} = \frac{Y(a) \cdot \bar{Y}_{\text{середнє}}}{P(a)}, \quad (2)$$

де $P(A|B)$ – сила інфекції $\lambda(a)$;

$P(B|A) = Y(a)$ – розподіл хворих (A) за віком (B);

$P(A) = \bar{Y}_{\text{середнє}}$ – усереднена ймовірність інфекції за усіма віковими групами;

$P(B) = P(a)$ – розподіл населення за віком, визначений на основі наявних статистичних даних.

РВІ характеризуються вираженою сезонністю передачі інфекції, що може бути наслідком впливу температури або вологості на виживання ротавірусів в об'єктах довкілля. Це забезпечує сезонні флуктуації амплітуди параметра трансмісивності (3).

$$\beta(a) = \beta_0 \cdot \left(\frac{1}{365}\right) \cdot \left(1 + \beta_1 \cdot \cos\left(\frac{2\pi a}{365} + \beta_2\right)\right) \quad (3)$$

де $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ – параметри сезонності, які визначаються за сезонними коливаннями захворюваності на РВІ.

Базове число відтворення R_0 є середнім числом успішних вторинних випадків РВІ в сприйнятливій популяції людей, джерелом яких є одна інфікована особа, і яке визначається інтенсивністю механізму передачі та іншими властивостями збудника. Ця величина є еквівалентною «значенню чистої репродукції» для паразитів. В популяційній біології таких систем як «вірус-людина» поняття базового числа відтворення є центральним. Зрозуміло, що для постійної циркуляції збудника в популяції повинна виконуватись нерівність $R_0 > 1$. Базове число відтворення може бути визначене з рівняння (4), використанням сумарної частки інфікованих осіб $\bar{Y}(a)$ протягом сезону [12].

$$\bar{Y} = 1 - e^{-R_0 \cdot \bar{Y}} \quad (4)$$

Для визначення чисельних значень описаних вище параметрів епідемічного процесу РВІ (рис. 1-3), були використані результати як власних досліджень, так й інші ретроспективні дані [3, 4, 18].

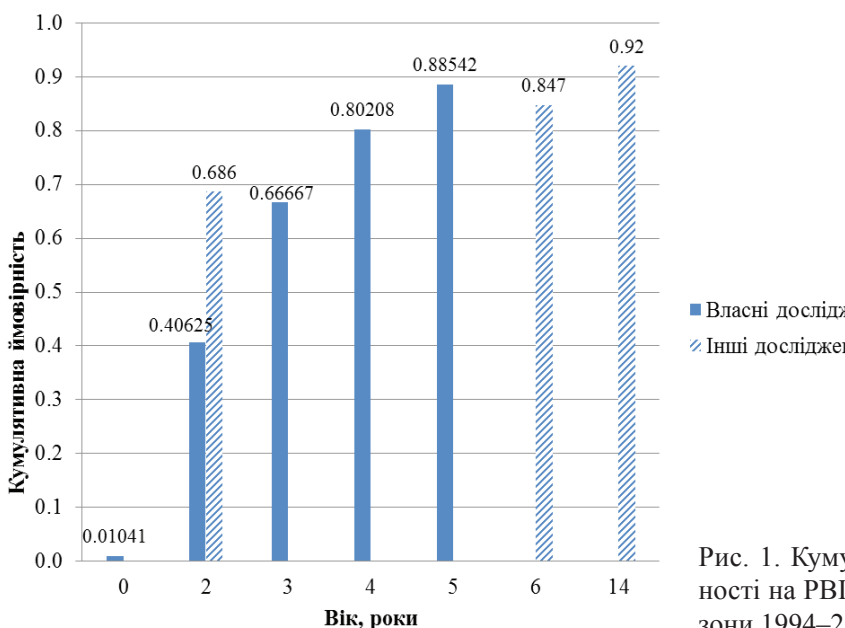


Рис. 1. Кумулятивна ймовірність захворюваності на РВІ в Україні за віком (епідемічні сезони 1994–2007 рр.) [3, 18]

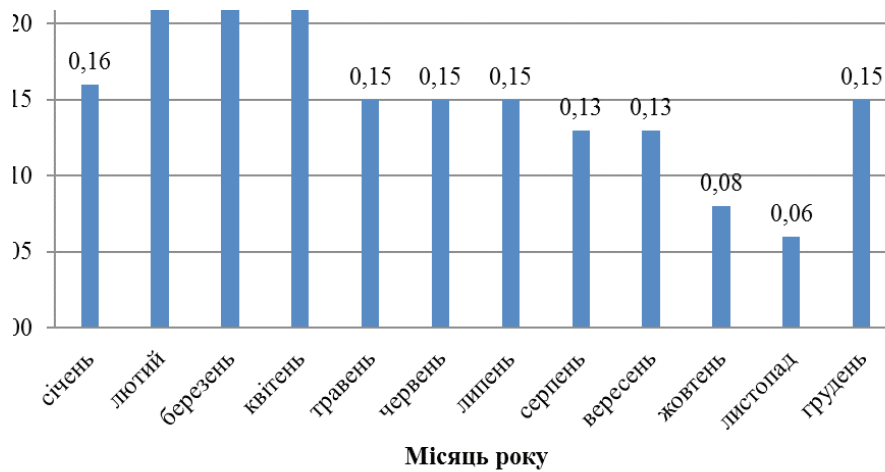


Рис. 2. Середній багаторічний рівень захворюваності на ротавірусну інфекцію за 1995–2004 рр. в Україні для кожного місяця [3]

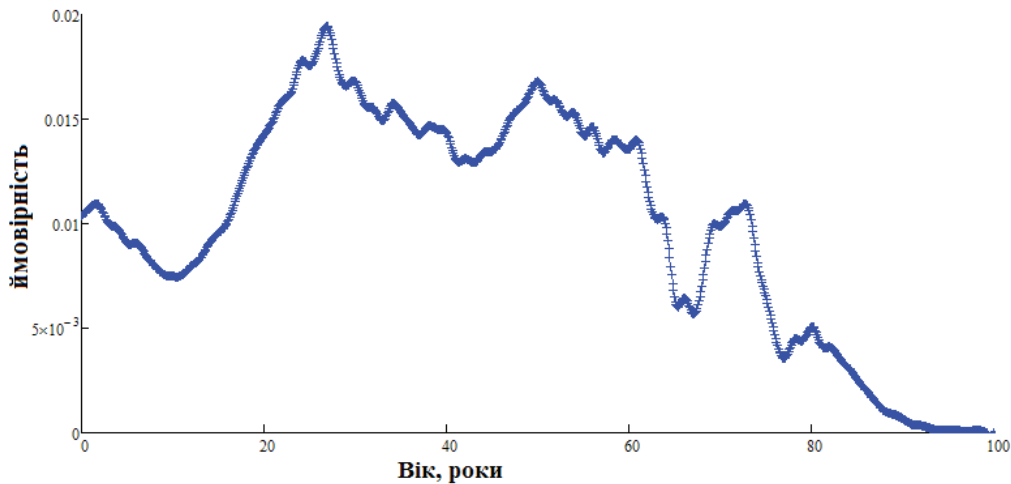


Рис. 3. Розподіл населення України за віком [4]

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим кроком стало усереднення існуючих даних кумулятивної ймовірності захворюваності на РВІ в Україні за віком та формальний опис їх функцією ймовірності логнормального розподілу (рис. 4). Параметрами такого розподілу $Y(a)$ є параметри масштабу μ (0,558) та форми σ (1,077) з коефіцієнтом кореляції $R^2 = 0,994$.

Середня частка інфікованих осіб протягом сезону $\bar{Y}_{\text{середнє}}$ була визначена на основі даних сезонності (рис. 2), а її значення склало:

$$\bar{Y}_{\text{середнє}} = \frac{1,89}{10^5 \cdot 365} \quad (5)$$

Оскільки розподіл населення України за віком $P(a)$ має складну залежність (рис. 3), він був апроксимований за допомогою кубічної інтерполяції.

Сила інфекції $\lambda(a)$ була визначена на основі

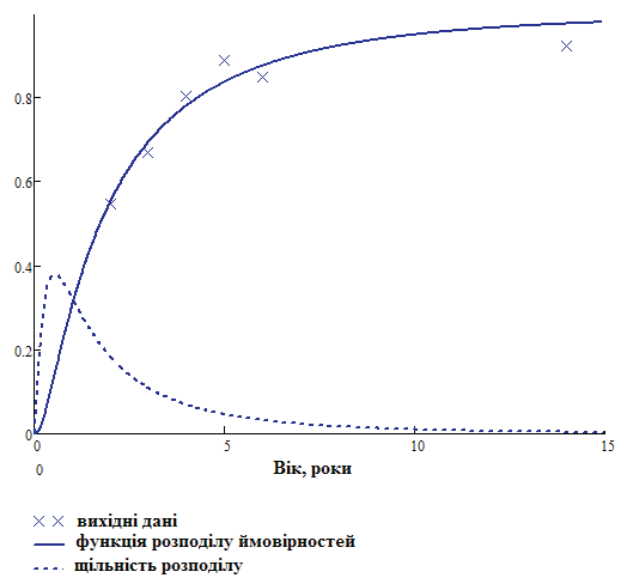


Рис. 4. Визначений логнормальний розподіл захворюваності на РВІ в Україні за віком

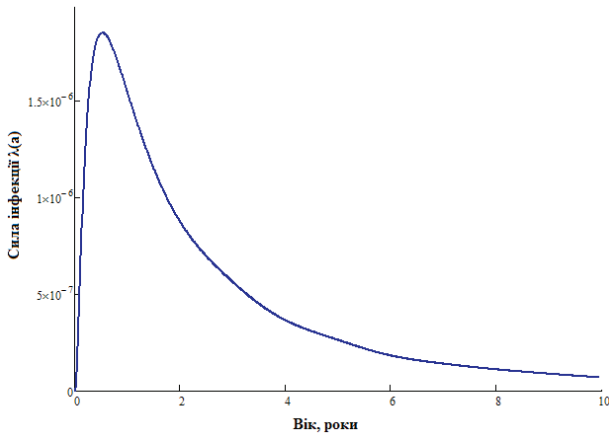


Рис. 5. Сила РВІ $\lambda(a)$ для різних вікових груп в Україні

формалізованих вище вхідних даних за допомогою формули (2). Характер залежності підтверджує той факт, що максимально вразливими до захворювання на РВІ є діти віком до одного року (рис. 5).

Відповідно до (1), параметр трансмісивності $\beta(a)$ може бути розрахований як відношення (6) (рис. 6).

$$\beta(a) = \frac{\lambda(a)}{\bar{Y}}, \quad \text{де } \bar{Y} = \frac{1.89}{10^5} \quad (6)$$

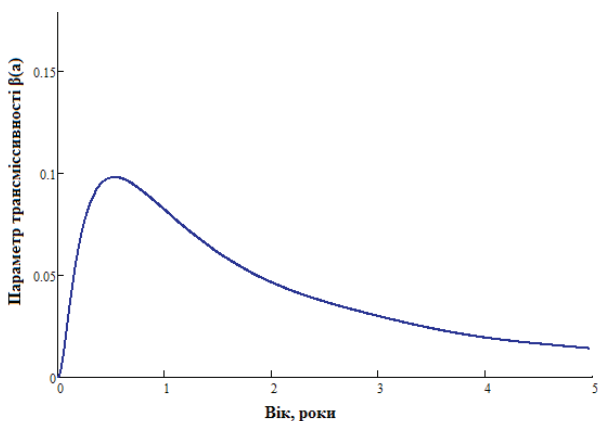


Рис. 6. Параметр трансмісивності РВІ $\beta(a)$ для різних вікових груп в Україні

Проведений аналіз показав, що протягом року в Україні найбільша кількість позитивних знахідок ротавірусів у клінічному матеріалі виявлялась в основному в період з грудня по лютий, а найменша – з липня по вересень, що підтверджує зимово-весняну сезонність РВІ (рис. 7).

Це дало можливість формально визначити сезонні флуктуації амплітуди параметра трансмісивності РВІ (7) з коефіцієнтом кореляції $R^2 = 0,822$.

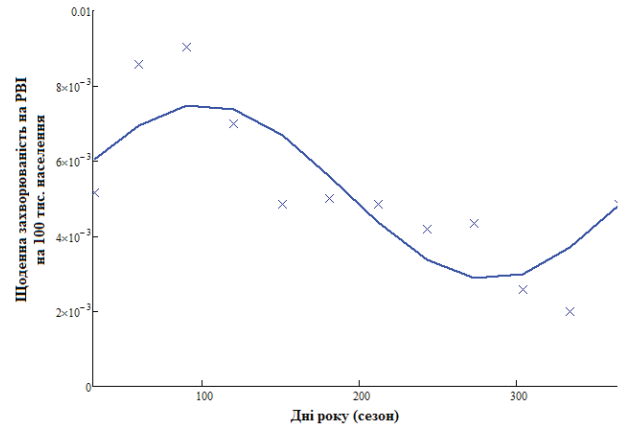


Рис. 7. Сезонність РВІ в Україні за результатами спостережень 1995–2004 рр. [3]

$$\beta(a) = \beta_0 \cdot \left(\frac{1}{365}\right) \cdot \left(1 - 0.451 \cdot \cos\left(\frac{2\pi a}{365} + 1.416\right)\right) \quad (7)$$

Базове число відтворення R_0 було розраховано за формулою (4). Його значення становить 1,000009, що дуже близьке до одиниці і може бути пояснене спорадичною природою та/або наявністю поодиноких локальних спалахів захворювання, але в той же час демонструє його постійну присутність в популяції.

Для прогнозування можливих наслідків впровадження різних програм охорони здоров'я з контролю РВІ необхідні дані щодо епідеміологічних параметрів цього захворювання, оскільки такі програми мають призводити до зміни рівнів сприйнятливості і захворюваності на РВІ, а отже впливати на силу інфекції $\lambda(a)$. З іншого боку, параметр трансмісивності $\beta(a)$ є комплексною характеристикою РВІ, хоча він і може змінюватись при зміні правил особистої або громадської гігієни, наприклад, при поліпшенні санітарних умов. Важливо відзначити те, що величина $\lambda(a)$ змінюється відповідно до наявної епідемічної ситуації, і тому її оцінка має практичну цінність лише для визначення базового параметра трансмісивності $\beta(a)$, який сам по собі не може бути безпосередньо визначений. Таким чином, в основі методів прогнозування результатів впливу програм контролю РВІ лежать наступні підходи: 1) оцінка величини сили інфекції $\lambda(a)$ до застосування можливої програми контролю; 2) визначення параметру трансмісивності $\beta(a)$ з урахуванням сезонності РВІ; 3) розробка математичної моделі захворюваності на РВІ з включенням розрахованих значень $\lambda(a)$ та $\beta(a)$, а також розрахування прогнозних значень захворюваності для нової ситуації, яка може відповідати вакцинації деякої частки дітей після народження. Отже, наступним етапом наших досліджень стане розробка

математичної моделі епідемічного процесу РВІ з використанням його визначених параметрів.

Висновки. В основі методів прогнозування результатів впливу програм контролю РВІ лежать наступні підходи: визначення величини сили інфекції до застосування можливої програми контролю; визначення параметру трансмісивності з урахуванням сезонності РВІ; розробка математичної моделі захворюваності на РВІ, а також розрахування прогнозних значень захворюваності для нової ситуації, яка може відповідати вакцинації деякої частки дітей після народження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприяти такому, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

- Гнеденко Б.В. Курс теории вероятностей: Учебник [Текст] / Б.В. Гнеденко. – М.: Едиториал УРСС, 2005. – 448 с.
- Дзюблик І.В. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації [Текст] / І.В. Дзюблик, В.І. Задорожна, В.В. Гавура. – К., 2003. – 22 с.
- Кракович А.В. Епідеміологічна характеристика ротавірусної інфекції та шляхи удосконалення епідеміологічного нагляду: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.02.02 [Текст] / А.В. Кракович. – НАМН України, Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського. – К.: [б. и.], 2006. – 20 с.
- Населення України за 2011 рік. Демографічний щорічник [Текст]. – К.: Державна служба статистики України, 2011. – 112 с.7.
- Особливості ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку [Текст] / М.О. Шаламай, І.В. Сторожук // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 23. – С. 132-135.
- Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей [Текст] / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 1-4.
- 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programs: a systematic review and meta-analysis [Text] / J.E. Tate, A.H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 136-141.
- Anderson R.M. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control [Text] / R.M. Anderson and R. M. May. – Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Atkins K.E. Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales [Text] / K.E. Atkins, E. Shim, V.E. Pitzer, A.P. Galvani // Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – P. 552-564.
- A simple model for complex transitions in epidemics [Text] / D.J.D. Earn, P. Rohani, B.M. Bolker, B.T. Grenfell // Science. – 2000. – Vol. 287. – P. 667-670.
- Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response? [Text] / J. Stover, N. Walker, G.P. Garnett [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 73-77.
- Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models [Elektronic resource] / V.E. Pitzer, K.E. Atkins, B.F. de Blasio [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – No. 7. – e. 42320. Mode access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape [Text] / M.J. Keeling, M.E.J. Woolhouse, D.J. Shaw [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 294. – P. 813-817.
- Ferguson N.M. The foot and mouth epidemic in Great Britain: Pattern of spread and impact of interventions [Text] / N.M. Ferguson, C.A. Donnelly, R.M. Anderson // Science. – 2001. – Vol. 292, No. 5519. – P. 1155-1160.
- Rotavirus vaccines [Elektronic resource] / WHO position paper. – 2013. – No. 5 (88). – P. 49-64. Mode access: www.path.org/vaccineresources/details.php?i=1583
- Transmission dynamics of the aetiological agent of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Hong Kong: Impact of public health interventions [Text] / S. Riley, C. Fraser, C.A. Donnelly [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 300. – P. 1961-1966.
- Transmission dynamics and control of Severe Acute Respiratory Syndrome [Text] / M. Lipsitch, T. Cohen, B. Cooper [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 300. – P. 1966-1970.
- Virus diseases of guts in children [Text] / I. Dzyublik, O. Nadruga, O. Obertynska [et al.] // Collection of scientific works of staff members of P.L. Shupyk NMAHE. – Kyiv, 2008 – Vol. 17, No. 2. – P. 620-632.

Отримано 13.06.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАВИСИМЫХ ОТ ВОЗРАСТА ПАРАМЕТРОВ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ

¹Соловьев С.А., ²Мохорт Г.А., ¹Дзюблик И.В.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Острые кишечные инфекции остаются одной из важнейших проблем здравоохранения разных стран мира, независимо от географических особенностей и уровня социально-экономического развития. Ротавирусная инфекция (РВИ) остается актуальной преимущественно для детей до пяти лет.

Цель: разработать формальный подход к определению ключевых параметров эпидемического процесса РВИ для лиц разного возраста в Украине.

Материалы и методы. Математические расчеты силы инфекции, параметра трансмиссивности и базового числа воспроизведения, с учетом возможной сезонности исследуемого заболевания.

Результаты. Сила инфекции и параметр трансмиссивности были определены на основе использованных результатов собственных эпидемиологических исследований и литературных источников, а их характер подтверждает тот факт, что значительно уязвимыми к заболеванию РВИ являются дети в возрасте до одного года. Значение базового числа воспроизведения было близким к единице, что может быть объяснено спорадической природой и / или наличием редких локальных вспышек заболевания.

Выводы. В основе методов прогнозирования результатов влияния программ контроля РВИ лежат следующие подходы: определение величины силы инфекции до применения возможной программы контроля; определение параметра трансмиссивности с учетом сезонности РВИ; разработка математической модели заболеваемости РВИ, а также расчета прогнозных значений заболеваемости для новой ситуации, которая может соответствовать вакцинации некоторой доли детей после рождения.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, параметры эпидемического процесса, сила инфекции, вакцинопрофилактика, прогнозирование.

DETERMINATION OF AGE-DEPENDENT PARAMETERS OF ROTAVIRUS INFECTION EPIDEMIC PROCESS IN UKRAINE

¹Soloviov S.O., ²Mokhort H.A., ¹Dzyublyk I.V.

¹P.L. Shupik National Medical Academy of postgraduate education, Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Acute intestinal infections remain to be a major public health problem around the world regardless of geographical features and socio-economic development level. Among acute intestinal infections of viral etiology the problem of rotavirus infection (RVI) has been relevant for several decades, mainly for children under five years old.

Aims: to develop a formal approach for determination of the key parameters of RVI epidemic process for different age groups in Ukraine.

Material and methods. In mathematical epidemiology of infectious diseases there is a concept of infection severity, transmission coefficient and basic reproduction number considering the possible seasonality of studied disease.

Results. The severity of infection and transmission coefficient were determined according to the results of the authors' epidemiological studies and other literature sources, and its nature confirmed the fact that the children under the age of one year are the most susceptible to RVI. The value of the basic reproduction number was close to one, which can be explained by sporadic nature and / or presence of individual local outbreaks of the disease.

Conclusion. The basis of forecasting methods of impact of RVI control programs results relies on the following approaches: determination of the infection severity before application of management control program; determination of transmission coefficient considering RVI seasonality; development of mathematical models of RVI incidence and prevalence and calculation of predictive values for the new situation, which may correspond to vaccination of a certain proportion of children after birth.

Keywords: rotavirus infection, the parameters of the epidemic process, the force of infection, immunization, forecasting.

УВЕЇТ ТА СПОНДИЛОАРТРИТ – СПІЛЬНЕ ТА ВІДМІННЕ У ІМУННІЙ ЛАНЦІ ПАТОГЕНЕЗУ

¹Кондратюк В.Є., ²Сидорова М.В., ¹Бичкова Н.Г., ¹Бейко Г.В., ¹Бичков О.А.

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

*² Київська обласна клінічна лікарня, Київ, Україна
kondratyuk-vital@mail.ru*

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Хайтович М.В.

Резюме. Ускладнення увеїтів, такі як помутніння оптичних середовищ ока та дистрофічні процеси у задньому відрізку ока, відображаються на гостроті та полі зору пацієнтів, на здатності їх працювати, водити автомобіль та загалом знижують якість життя хворих. Понад половини увеїтів, як і спондилоартрити, є захворюваннями аутоімунної природи, в основі яких лежить порушення балансу імунорегуляторних популяцій Т- та В-лімфоцитів та генетична схильність до хвороби за HLA-B27-антигенами. У статті висвітлено основні механізми порушень в імунній системі у хворих із спондилоартритами і увеїтами та обґрунтувати необхідність дослідження параметрів імунної системи при лікуванні даних пацієнтів.

Запальні захворювання увеального тракту та суглобів мають спільні риси імунопатологічного процесу у вигляді посилення Т-хелперів 1 та 17 типу з продукцією ними прозапальних цитокінів IFN- γ та IL-17. Паралельно відбувається збільшення популяції NK-клітин (CD4+CD56+) та зменшення регуляторних Т-лімфоцитів (CD4+CD25+). В зв'язку з цим актуальним є дослідження впливу глюкокортикоїдів, цитостатиків та імунобіологічних препаратів на ключові типи лімфоцитів з метою визначення оптимальної тактики лікування увеїтів та спондилоартритів.

Для узагальнення картини імунних порушень при різних формах поєднання увеїту та спондилоартриту необхідне одночасне визначення Т-хелперних субпопуляцій, регуляторних Т-лімфоцитів та NK-клітин, а також цитокінів, що продукують дані імунокомпетентні клітини.

Висновки. Визначення проявів аутоімунного запалення та цитокінового статусу у хворих з різним ступенем активності спондилоартриту та увеїту, дозволить здійснити корекцію імунного статусу організму та сприятиме найшвидшому одужанню пацієнтів.

Ключові слова: увеїт, спондилоартрит, патогенез, імунні субпопуляції.

Актуальність. На сьогоднішній день проблема увеїтів залишається актуальною як для України, так і для більшості країн світу. Увеїти являють собою гетерогенну групу запалень у різних ділянках судинного тракту ока, що суттєво знижують зір та мають рецидивуючий характер перебігу. Хоча патологічні процеси при увеїті розвиваються в райдужці, циліарному тілі та хоріоїдеї, у більшості випадків запалення розповсюджується на сусідні ділянки ока: склеру, сітківку, зоровий нерв та склисте тіло [2, 22]. Проблема увеїтів визначається високою поширеністю їх серед осіб працездатного віку, тяжкістю та рецидивуючим характером перебігу захворювання, високою інвалідністю за зором. У багатьох країнах світу на увеїт припадає до 15 % серед причин сліпоти та слабкості зору [22]. Чисельні ускладнення увеїтів, такі як помутніння оптичних середовищ ока та дистрофічні процеси у задньому відрізку ока, суттєво відображаються на гостроті та полі зору пацієнтів, на здатності їх працювати, водити автомобіль та загалом знижують якість життя хворих [3, 23].

Половина з усіх неспецифічних увеїтів є ідіопатичними, тобто причина розвитку хвороби остаточно не з'ясована. Інша половина неспецифічних увеїтів має в основі своїй аутоімунні процеси та

супроводжується системними захворюваннями сполучної тканини: серонегативними спондилоартритами, реактивним та ревматоїдним артритом, хворобою Бехчета, ювенільним хронічним артритом, антифосфоліпідним синдромом та ін. [14]. Це пов'язано з синтезом спільних антитіл до власних антигенів синовіальної оболонки суглобів, ендотелію мікроциркуляторного русла та строми райдужки і циліарного тіла.

У клінічній практиці зустрічаються хворі, у яких гострий іридоцикліт (передній увеїт) передують запаленню у суглобах та переходить у хронічну форму, незважаючи на адекватне лікування, а також такі пацієнти, у яких не виникало запалень у оці, а анкілозивний спондиліт та інші ревматичні хвороби мали високу активність і тривали роками [2]. Окрім того, загадкою залишається питання, чому увеїт у 75 % випадків виникає в передньому відрізку ока у вигляді іридоцикліту, як правило у одному оці, і носить рецидивуючий характер, незважаючи на компенсацію системного запалення. Відповідь на це та інші питання намагалися дати багато дослідників, які аналізували клітинний та гуморальний імунітет при увеїтах у поєднанні зі спондилоартритами [4, 6, 16]. Однак остаточної відповіді про первинність

локалізації запалення та механізми перехресної взаємодії антитіл до антигенів ока і синовіальної оболонки суглобів остаточно не встановлені. Аналіз взаємозв'язків між клінічними та імунологічними даними прозапальних та інгібіторних цитокінів у хворих із різним ступенем запалення у оці та суглобах дозволить виявити спільні та відмінні ланки патогенезу системного імунного запалення.

Мета роботи – висвітлити основні механізми порушень в імунній системі у хворих із спондилоартритами і увеїтами та обґрунтувати необхідність дослідження параметрів імунної системи при лікуванні даних пацієнтів.

Патогенетичні механізми імунного запалення

Деякі дослідники вважають, що в основі поєднаного запалення у оці та суглобах лежать ембріологічні та гістологічні передумови [2, 16, 23]. Суглоби, як і передня камера ока, є порожнинними утвореннями, що розвиваються з мезенхімальної тканини. Тканина райдужки, так же як і синовіальна поверхня, вкрита фібробластами, багата на дендритні клітини та макрофаги, густо васкуляризована та може виступати депо імунокомпетентних клітин [1, 14, 24].

Однак суттєвою відмінністю імунного гомеостазу в оці та суглобах є різний ступінь доступу імунокомпетентних клітин до тканинних антигенів та механізм вироблення імунної відповіді у різних органах ретикуло-ендотеліальної системи [25, 29].

Антигени хряща та синовіальної оболонки суглоба доступні всім циркулюючим у крові імунокомпетентним клітинам, а фагоцитовані антигени (в тому числі і бактеріальні) з суглобових поверхонь і синовіальної рідини у складі антигенпрезентуючих клітин (АПК) поступають у регіонарний лімфовузол [21]. Функцію АПК виконують дендритні клітини та макрофаги, антиген виводиться на поверхню клітини у конформації з молекулами головного комплексу гістосумісності [18]. Представлення антигенів відбувається одночасно недиференційованим Т0-лімфоцитам, натуральним кілерним клітинам (NK-клітини CD56) та В-лімфоцитам (CD16, CD19 та CD22). Подальше утворення Т-хелперів 1, 2 та 17 типу обумовлює розвиток клітинних реакцій шляхом активації або пригнічення імунітету до представленого антигену [8].

У чисельних роботах дослідження клітинного імунітету при серонегативних спондилоартритах виявило загальну тенденцію збільшення Т-хелперів з одночасним зменшенням Т-супресорних лімфоцитів [2, 29]. Кількість В-лімфоцитів була понад норму при більшості системних хвороб, однак співвідношення імуноглобулінів G, M, A класу та циркулюючих імунних комплексів було різне [3, 4].

Останнє десятиріччя було присвячене вивченню диференціації незрілих попередників Т0-хелперів у Т1-, Т2- та Т17-хелпери. Три різних клони хелпе-

рів обумовлюють різні типи імунних реакцій: Т1-хелпери забезпечують протипухлинний нагляд та імунітет при вірусних чи інших внутрішньоклітинних інфекціях; Т2-хелпери обумовлюють алергічні та антигельмінтні реакції, а Т17-хелпери визначають антибактеріальний імунітет та хронічну імунну реакцію в тканинах суглобів, ока та шкіри [7, 13, 16].

Однак диференціація Т0-хелперів відбувається не тільки при взаємодії з антигенпрезентуючою клітиною під впливом цитокінів місцевого мікрооточення. Одночасно з Т0-хелпером АПК контактує з HLA-молекулами NK-клітин (CD4+CD56+), які здатні одразу знищити представлений антиген, або ж підтримати подальший процес вироблення імунних реакцій в залежності від роботи активуючих або інгібуючих кілерних рецепторів [14]. Окрім цього, NK-клітини активують Т-регуляторні лімфоцити CD4+CD25+ шляхом продукції IL-4, IFN- γ , TGF- β та IL-10 [11]. При достатній кількості CD4+CD25+ Т-лімфоцитів процес диференціації Т-хелперів переривається, і аутоімунні реакції зупиняються. Слід зазначити, що найбільша популяція NK-клітин знаходиться у червоному кістковому мозку та селезінці, – органах, де контролюються аутоагресивні штами Т-лімфоцитів та виробляється толерантність до власних антигенів організму [22].

Детальна схема стимуляторів диференціації незрілих Т-хелперів та роль кожного з їх підтипів у імунних реакціях представлена на рисунку 1.

Luger D. представив схему диференціації та активації Т0-хелперів (naive CD4+T). Ag/APC – антигенпрезентуюча клітина з антигеном, EAU – експериментальний аутоімунний увеїт.

Імунні реакції в оці відбуваються відмінно від структур опорно-рухового апарату: антигенпрезентуючі клітини з аллогенним або чужорідним білком з ока мігрують не в регіонарний лімфовузол, а рухаються з кровоплином у селезінку [25]. Функцію антигенпрезентуючих клітин у оці також виконують дендритні клітини та макрофаги, однак є дані про те, що роль АПК виконують мікрогліоцити судинного тракту і сітківки [10]. Для успішного представлення антигена Т-лімфоцитам потрібна присутність білків головного комплексу гістосумісності II класу. На макрофагах, що мігрують з капілярного русла у тканини ока та також виконують функцію АПК, цей комплекс білків є, однак на власних клітинах судинної оболонки (дендритних та гліальних) їх немає [1, 22]. Окрім того, на АПК з тканин ока обов'язково присутня детермінанта F4/80+, що визначає ці клітини, як такі, що прийшли із забар'єрного органу, в подальшому це попереджає активацію Т-лімфоцитів до антигенів, принесених такими макрофагами [14].

Слід зазначити, що на всіх антигенпрезентуючих клітинах організму людини (макрофагах, В-лімфоцитах та дендритних клітинах) є білок HLA-DR, що входить до 2 класу молекул головного

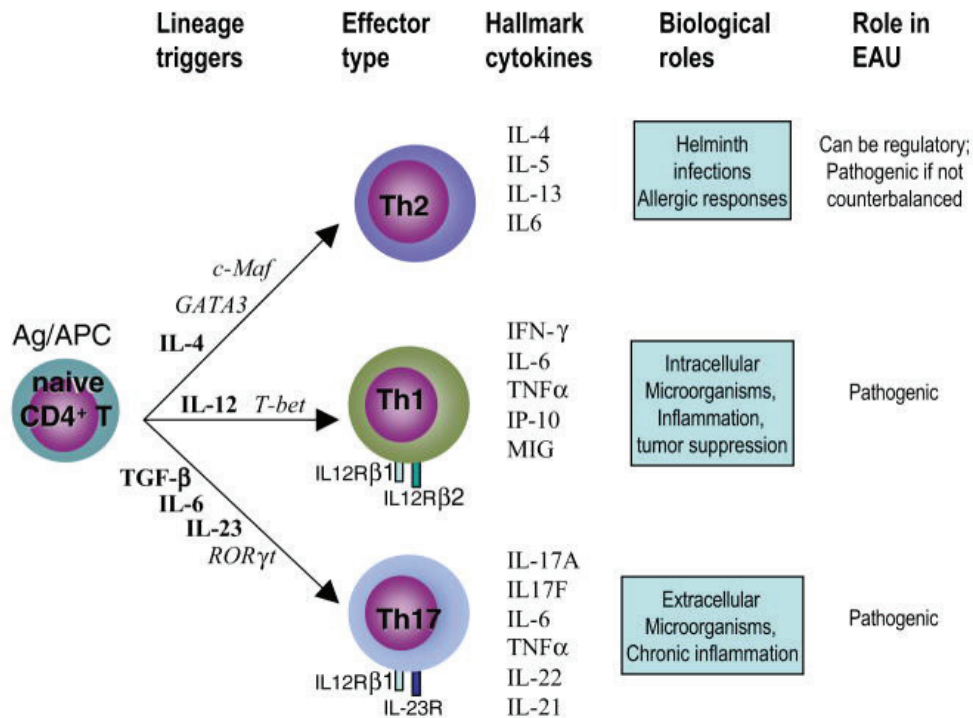


Рис. 1. Схема стимуляторів диференціації незрілих Т-хелперів та роль кожного з їх підтипів у імунних реакціях. За Luger D. Caspi R.R., 2008 [16].

комплексу гістосумісності (МНС – *main histocompatibility complex*). Тільки в конформації з білком HLA-DR відбувається представлення антигену недиференційованим Т-лімфоцитам у лімфовузлах, тимусі та селезінці [14, 22, 24]. Кількість HLA-DR-позитивних клітин у крові характеризує пул активних Т-лімфоцитів та процеси міграції та презентації антигенів імунокомпетентним клітинам [2].

Однак присутність імунокомпетентних клітин у тканинах ока в нормі не спричиняє аутоімунну реакцію завдяки чисельним механізмам імунної толерантності, що передбачені природою як всередині ока, так і в центральних органах ретикуло-ендотеліальної системи.

Першу лінію захисту від проникнення аутоагресивних клонів Т-хелперів складають анатомічні структури ока. Антигени ока, зокрема судинного тракту, приховані від імунних клітин щільним гемато-увеальним бар'єром, ізоляція антигенів ока від імунної системи в процесі філо- та онтогенезу є основою попередження аутоімунного запалення та збереження зору [1, 23]. Важливим фактором імунної толерантності є відсутність у оці лімфатичних судин та специфічна будова капілярів переднього відрізка судинного тракту: відсутність фенестр та міжендотеліальне з'єднання по типу замикаючої пластинки. У судинах заднього відрізка судинного тракту – хоріоїдеї – будова капілярів зовсім інша. Вони мають чисельні фенестри для дифузії високомолекулярних білків та імунокомпетентних клітин,

судинне русло чутливе до кількості оксиду азоту та вуглекислого газу і завдяки вегетативній ауторегуляції динамічно змінює свій об'єм. Хоріоїдея виступає депо лімфоїдних елементів у оці, тобто є своєрідним органом імунного нагляду [1, 14].

Окрім того, клітини, що покривають структури переднього відрізка ока (ендотелій рогівки, пігментний епітелій циліарного тіла та райдужки), мають щільні міжклітинні контакти та продукують проти-запальні цитокіни для активних Т-лімфоцитів, що проникли в передню камеру чи міжклітинний простір судинної оболонки [10]. Виявлено, що рогівковий ендотелій та пігментний епітелій циліарного тіла сприяє перетворенню активних CD4+ та CD8+ у регуляторні Т-лімфоцити, що пригнічують імунне запалення [19].

Всі ці перераховані передумови об'єднуються у один механізм імунної очної толерантності, яку названо передньокамерною імунною девіацією [26]. При цьому особлива увага надається клітинним процесам, що відбуваються у райдужці та передній камері ока, а хоріоїдея вважається нейтральною ділянкою, з імунологічної точки зору.

Серед механізмів імунної очної толерантності слід згадати такі:

- Недоступність антигенів ока для лімфоцитів крові через відсутність лімфатичних судин та щільні гемато-ретинальні та гемато-увеальні з'єднання в капілярах.
- Відсутність на клітинах внутрішніх структур

ока молекул головного комплексу гістосумісності I класу (MHC I class).

- Експресія молекул, що пригнічують активацію комплементу в імунній реакції на клітинах глії сітківки та судинної оболонки.
- Посилена продукція імуносупресивного фактора TGFβ та інших субстанцій в інтерстиціальному просторі сітківки та судинної оболонки.
- Присутність в стромі райдужки рецептора апоптозу (FasR), що у випадку проникнення в тканини ока CD8+CD95+ Т-лімфоцитів (ліганд апоптозу FasL), запускає в останніх програму апоптоза.

Після представлення очних антигенів у складі антигенпрезентуючих клітин (дендритні та макрофаги) в селезінці, відбувається їх взаємодія з Т0-лімфоцитами, NK-лімфоцитами та В-лімфоцитами. В нормі відбувається знищення антигенів і АПК, які поступили з ока, натуральними кілерами. В результаті цього не відбувається диференціації Т0-хелперів та синтезу прозапальних цитокінів з подальшою трансформацією В-лімфоцитів в плазматичні клітини. Такі процеси обумовлюють центральну очну імунну толерантність [22].

Однак при порушенні представлення очного антигену та недостатній кількості регуляторних Т-лімфоцитів відбувається запуск реакції гіперчутливості уповільненого типу до очних антигенів. Слід зазначити, що CD4+CD25+ Т-лімфоцити несуть на собі рецептор до ІЛ-2, що має потужну імуносупресивну дію на Т- та В-лімфоцити [9]. Значну роль регуляторного пулу CD25+Т-лімфоцитів при деяких аутоімунних захворюваннях, асоційованих з увеїтом, підтверджує той факт, що при системних хворобах цей вид лімфоцитів значно знижений як у крові, так і в тканинах ока та суглобів [9, 12].

До механізмів периферичної очної толерантності відноситься імуносупресивне мікрооточення тканин ока, що полягає у високій концентрації імуносупресивних субстанцій у рідині передньої камери та склистому тілі: цитокіну TGF-β2, α-меланоцитстимулюючого гормону, вазоактивного інтестинального пептиду та кортизол-зв'язаного глобуліну [22, 24].

Механізм місцевої очної толерантності забезпечується також апоптозом аутоагресивних Т1- та Т17-хелперних лімфоцитів, що уникли відбору в селезінці і тимусі та проникли через гемато-офтальмічний бар'єр [12, 14]. На макрофагах та гліюцитах райдужки, циліарного тіла та сітківки присутній рецептор апоптозу CD95 (Fas-рецептор), що при поєднанні з Т-хелперами, які проникли у інтерстиціальний простір судинного тракту ока, стимулює їх знищення. В процесі апоптозу в цитозолі імунокомпетентних клітин йде каскад ферментних реакцій, що забезпечується каспазами, переважно 8 типу. Цитоплаз-

матична мембрана лімфоцитів набухає, розщеплюється ДНК та розвивається загибель клітин [22, 26]. Маркер апоптозу CD4+CD95+ у крові свідчить про кількість «старих» Т-лімфоцитів в крові, готових до «загибелі».

На гліюцитах і макрофагах сітківки виявлено новий рецептор CD200R+, після зв'язування активних Т-лімфоцитів з цим рецептором у них відбувається пригнічення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 та TNF-α, а міжклітинні взаємодії зупиняються [14]. Такі механізми імунної толерантності до антигенів ока *Streilein J.W.* назвав чудом імунітету та водночас загрозливим компромісом між оком та імунною системою.

Хоча антигени судинного тракту ока приховані від імунних клітин щільним гемато-увеальним бар'єром, а імунна система передбачила цілий комплекс механізмів імунної толерантності, за деяких обставин (антигенна мімікрія бактеріальних білків та недостатність регуляторних супресивних Т-лімфоцитів у центральних лімфоїдних органах) виникає порушення цієї імунної толерантності і відбувається продукція аутоагресивних клонів Т- та В-лімфоцитів [19]. Т-лімфоцити пам'яті до антигенів ока можуть довго зберігатися у лімфовузлах та активуватися при несприятливих умовах імунного гомеостазу, що спричиняє рецидиви запального процесу як у оці, так і системно.

Імунопатологічні процеси при спондилоартритах

Однією з причин аутоімунного запалення у суглобах та увеальному тракті вважають антигенну мімікрію бактеріальних та вірусних білків до структур організму людини. Ця антигенна мімікрія доведена при ентероінфекції грам-негативними бактеріями роду *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Chlamidia*, особливо актуальним це є для внутрішньоклітинних збудників: *Chlamidia trachomatis* та *Chlamidia Pneumonia* [3, 25]. Для деяких бактерійних ендотоксинів, зокрема ерсиніозного білку *Yersinia adhesion* та сальмонельозного протеїну *OmpH*, доведена амінокислотна мімікрія до білку HLA-B27. А оскільки на поверхню антигенпрезентуючих клітин протеїни вірусів чи бактерій виводяться у вигляді тривимірних комплексів з молекулами HLA-B27 та власним β2-мікроглобуліном, то цитотоксичні Т-лімфоцити є одночасно активними до чужорідних білків і власних структур синовіальної оболонки або увеального тракту [6, 20, 25].

Окрім того, не слід забувати, що деякі дрібні грам-негативні бактерії, зокрема *Chlamidia trachomatis* та *Borrelia burgdorferi*, після фагоцитозу в слизовій кишечника та уrogenітального тракту макрофагами заносяться у всі лімфовузли та капілярне русло хрящів. Так, методом полімеразної ланцюгової реакції було виявлено ДНК *Chlamidia trachomatis* та *Borrelia burgdorferi* у синовіальній оболонці та

рідині в 17 % хворих на недиференційований олігоартрит. Вважається, що ендотоксини бактерій, що потрапили в структури хряща, є пусковим фактором у розвитку запалення, а тривала антигенна персистенція є значним і постійним подразником для імунної системи [25].

Доведено, що ділянки колагену II, III та IV типу мають великі амінокислотні послідовності, що є ідентичними поверхневим білкам *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia O:8*, *Shigella sonney* та *Chlamidia trachomatis*. В умовах персистенції інфекції імунна система постійно виробляє специфічні до бактеріальних білків Т-лімфоцити, які водночас є реактивними до власних білків, зокрема колагену суглобової поверхні, рогівки та склери. Під дією бактеріальних токсинів у Т-лімфоцитах виробляються ферменти каспази, що запускають продукцію цитокінів IL-1 β , IL-6, та TNF- α [25].

Стан загального імунітету у хворих на спондилоартропатії у комбінації з увеїтами досліджувався у багатьох роботах [3, 18]. Результати показали порушення співвідношення хелперних та супресорних Т-лімфоцитів, значне збільшення кількості В-лімфоцитів та натуральних кілерів.

Рівень T1- та T17-хелперів, їх співвідношення та продукти їх активації – IFN- γ та IL-17 – досліджували при різних формах спондилоартритів, в залежності від стадії процесу та присутності HLA B27-антигену [8]. При цьому позитивна кореляція рівня активних Т-лімфоцитів та IL-17 спостерігалась між ступенем активності запального процесу та HLA B27-антигеном.

Так, при детальному визначенні клонів Т-хелперів 1, 2 та 17 типу у хворих на серонегативний спондилоартрит було виявлено, що при посиленні запального процесу в крові збільшується кількість Т-хелперів 1 типу, а у синовіальній оболонці – Т-хелперів 1 та 17 типу з паралельним збільшенням прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α [17].

Оскільки регуляторні Т-лімфоцити CD4+CD25+ контролюють надмірне розмноження та проліферацію всіх підтипів Т-хелперів, то логічно припустити зниження кількості таких клітин як в крові хворих на спондилоартрит, так і в синовіальній рідині ушкоджених суглобів. Такі дослідження були зроблені, і в результаті було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між активністю артрити та кількістю T17-хелперів у крові, а негативна залежність – між активністю артрити та кількістю CD25+-регуляторних Т-лімфоцитів [31].

Виявлено, що саме IL-17 (як продукт активності T17-хелперів) значно підвищений у крові хворих із загостренням запального процесу при спондилоартритах. Подальші дослідження ролі IL-17 у розвитку артрити виявили його вплив на стимуляцію остеокластів та резорбцію кісткової тканини. Процес супроводжується міграцією нейтрофілів та моноцитів

у зони запалення хряща. Внаслідок запалення виникає проліферація остеобластів, що спричиняє появу синдесмофітів [20, 26].

Порушення імунної толерантності до антигенів ока

Вперше теорія про увеїтогенний антиген у сітківці була висунута у 1910 р. Пізніше в експерименті показана можливість виникнення увеїту після введення в око аллогенного гомогенізату сітківки [2, 4, 22]. У 1986 р. описаний та використаний в моделі експериментального увеїту інтерфоторецепторний ретиноїд-зв'язаний протеїн (140 kDa). Запальна реакція, спричинена цим білком, мала менші ексудативні прояви в склистому тілі та триваліший хронічний характер, ніж при використанні ретинального гомогенізату [10].

Подальші дослідження базувались на використанні різних антигенних субстанцій для ініціації увеїту: очищеного S-антигену сітківки (55 kDa), казеїну коров'ячого молока та пептидів ротавірусу для порівняння сили увеїтогенного стимулу. Цікаво, що в експерименті парентеральне введення S-антигену в різні, віддалені від ока, частини тіла завжди спричиняло запальний процес у судинній оболонці ока, хоча і різний за ступенем активності. Це підтверджує виникнення аутореактивності до очних антигенів при розташуванні їх у вільному імунному доступі [2, 4, 22].

Такі процеси, на думку багатьох дослідників, викликані прихованістю антигенів ока від імунної системи щільним гемато-ретинальним та гематоевральним бар'єром. В умовах несприятливих внутрішніх або зовнішніх факторів відбувається контакт антигенів ока з імунокомпетентними клітинами: найчастіше за рахунок міграції моноцитів в інтерстиціальний простір хоріоїдеї та сітківки [22].

Загальний імунітет у хворих на ідіопатичні увеїти та запалення при системних хворобах характеризувався посиленням Т-хелперної ланки з паралельним послабленням супресорів [3; 22]. Дослідження субпопуляцій Т-лімфоцитів при різній локалізації ендогенного увеїту показало наявність чотирьох типів порушень співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів: для переднього та периферичного увеїту характерне зниження Т-хелперів з одночасним підвищенням Т-супресорів, можливе також ізольоване зниження Т-хелперів або Т-супресорів; для заднього увеїту характерне одночасне зниження рівня Т-хелперів та Т-супресорів, що свідчить про значне пригнічення імунітету. Збільшення В-лімфоцитів при увеїтах різної локалізації спостерігалось при багатьох формах увертів та в експерименті: це свідчить про готовність імунної системи до синтезу антитіл та формування імунних комплексів [3, 9, 11].

Доведено, що при виникненні аутоімунного запалення у оці імунний процес забезпечується переважно активними T1-хелперами, що продукують IL-1 β ,

IL-6, TNF- α , IFN- γ ; та T17-хелперами, що виробляють IL-6 та IL-8 [24]. Саме баланс між цими популяціями обумовлює хронічне запалення увеального тракту та тип перебігу захворювання [13]. Виявлено, що монофазний тип перебігу хронічного увеїту забезпечується реакціями T1-хелперів, а реміттуючий увеїт з чисельними загостреннями виникає внаслідок ініціації запалення T17-хелперами. З огляду на такі патогенетичні передумови, автор пропонує диференційовано підходити до лікування глюкокортикоїдами, цитостатиками та імунобіологічними препаратами.

Однак у механізмі диференціації T0-лімфоцитів активну роль відіграють NK-клітини (CD4+CD56+), оскільки вони регулюють продукцію цитокінів та проліферацію регуляторного клону лімфоцитів CD4+CD25+. Кількість таких клітин при гострому передньому увеїті знижена, порівняно з нормою, за даними кількох досліджень [3, 31]. Однак не встановлений кореляційний зв'язок кількості CD4+CD25+лімфоцитів з рівнем NK-клітин (CD4+CD56+), проапоптотичних CD4+CD95+лімфоцитів та рецептором HLA-DR.

Роль NK-клітин досліджували при різних увеїтах, у тому числі при поєднанні їх зі спондилоартритами. Виявлено значне підвищення цієї субпопуляції при ідіопатичному увеїті та запаленні судинного тракту в складі синдромів Бехчета та Фогта-Коянагі-Харада [29]. Автор вважає, що надмірна кількість CD56+лімфоцитів стимулює диференціацію незрілих T-хелперів у T1- субпопуляції, що інфільтрує судинний тракт та синтезує прозапальні цитокіни.

Дослідження кількості NK-клітини (CD4+CD56+) у поєднанні з визначенням регуляторних цитокінів при увеїті синдрому Бехчета виявило її збільшення у 2 рази, а цитокінів, що продукуються ними (IL-4, IL-10 та IFN- γ) у півтора рази, порівняно зі здоровими особами [5]. Це свідчить не тільки про пряму цитотоксичну роль CD4+CD56+лімфоцитів, але й про можливість регулювати напрямки імунної відповіді шляхом її активації або пригнічення.

Кількість CD4+CD95+лімфоцитів (Fas-рецептор) визначалась при передніх ідіопатичних увеїтах та увеїтах в складі синдрому Бехчета та Фогта-Коянагі-Харада [22]. Спільна тенденція до зниження цього рецептора на активних лімфоцитах свідчить про зниження їх чутливості до апоптозу, тобто про продовження їх імунного впливу.

Однак розрізнені дані про окремі ланки порушення імунітету при спондилоартритах та увеїтах не дають цілісної картини аутоімунного запалення, що дозволить визначити напрямки патогенетичного лікування.

ВИСНОВКИ

Одночасне визначення та комплексний аналіз T-хелперних субпопуляцій, регуляторних

T-лімфоцитів та NK-клітин, а також цитокінів, що продукують дані клони імуннокомпетентних клітин, дозволяє узагальнити картину імунних порушень при різних формах поєднання увеїту та спондилоартриту.

Визначення кардинальних, як спільних, так і відмінних, рис аутоімунного запалення та цитокінового статусу хворих з різним ступенем активності, формами спондилоартриту та увеїту дозволить здійснити корекцію імунного статусу організму та досягти найшвидшого одужання пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вит В.В. Строение зрительной системы человека [Текст] / В.В. Вит. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
2. Годзенко А.А. Увеит и спондилоартропатии [Текст] / А.А. Годзенко, И.Ю. Разумова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 6. – С. 37-42.
3. Дроздова Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение [Текст] / Е.А. Дроздова. – Дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Челябинск. - 2006. – 319 с.
4. Жабоедов Г.Д. Передние эндогенные увеиты и HLA-B27 антиген [Текст] / Г.Д. Жабоедов, Н.В. Иванова, А.И. Копаенко // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 61-66.
5. Ahn J.K. Down-regulation of IFN-gamma-producing CD56+ T cells after combined low-dose cyclosporine/prednisone treatment in patients with Behçet's uveitis [Text] / J.K. Ahn, J.M. Seo, J. Yu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, No. 7. – P. 2458-2464.
6. Appel H. Synovial and peripheral blood CD4+FoxP3+ T cells in spondyloarthritis [Text] / H. Appel, P. Wu, R. Scheer [et al.] // Journal of Rheumatology. – 2011. – Vol. 38, No. 11. – P. 2445-2451.
7. Azuz-Lieberman N. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis [Text] / N. Azuz-Lieberman, G. Markel, S. Mizrahi [et al.] // International Immunology. – 2005. – Vol. 17, No. 7. – P. 837-845.
8. Bautista-Caro M.-B. Decreased Th17 and Th1 cells in the peripheral blood of patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis: a marker

- of disease activity in HLA-B27⁺ patients [Text] / M.-B. Bautista-Caro, I. Arroyo-Villa, C. Castillo-Gallego // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52, No. 2. – P. 352-362.
9. Calleja S. Adalimumab specifically induces CD3(+) CD4(+) CD25 (high) Foxp3(+) CD127(-) T-regulatory cells and decreases vascular endothelial growth factor plasma levels in refractory immuno-mediated uveitis: a non-randomized pilot intervention study [Text] / S. Calleja, M. Cordero-Coma, E. Rodriguez [et al.] // *Eye (Lond)*. – 2012. – Vol. 26, No. 3. – P. 468-477.
 10. Forrester J.V. Dendritic cell physiology and function in the eye [Text] / J.V. Forrester, H. Xu, L. Kuffova [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 234, No. 1. – P. 282-304.
 11. Harrington L.E. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [Text] / L.E. Harrington, R.D. Hatton, P.R. Mangan [et al.] // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6, No. 11. – P. 1123-1132.
 12. Horai R. Cytokines in Autoimmune Uveitis [Text] / R. Horai, R.R. Caspi // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2011. – Vol. 31, No. 10. – P. 733-744.
 13. Kaufmann U. Dynamics of intraocular IFN- γ , IL-17 and IL-10-producing cell populations during relapsing and monophasic rat experimental autoimmune uveitis [Electronic recourse] / U. Kaufmann, M. Diedrichs-Möhrling, G. Wildner // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, No. 11. – e49008. Mode of access www.journal.pone.0049008.
 14. Lee R.W.J. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation [Text] / R.W.J. Lee, A.D. Dick // *Eye*. – 2012. – Vol. 26. – P. 17-28.
 15. Limón-Camacho L. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis [Text] / L. Limón-Camacho, M.I. Vargas-Rojas, J. Vázquez-Mellado [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 830-835.
 16. Luger D. New perspectives on effector mechanisms in uveitis [Text] / D. Luger, R.R. Caspi // *Semin Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, No. 2. – P. 135-143.
 17. Mahendra A. Th1 and Th17 Predominance in the Enthesitis-related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis [Text] / A. Mahendra, R. Misra, A. Aggarwal // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, No. 8. – P. 1730-1736.
 18. Maksymowych W.P. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation [Text] / W.P. Maksymowych, D. Elewaut, G. Schett // *Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 1713-1719.
 19. Mochizuki M. Immunological homeostasis of the eye [Text] / M. Mochizuki, S. Sugita, K. Kamoi // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2013. – Vol. 33. – P. 10-27.
 20. Nistala K. Varsani H. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers [Text] / K. Nistala, H. Moncrieffe, K.R. Newton // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, No. 3. – P. 875-887.
 21. Noordenbos T. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis [Text] / T. Noordenbos, N. Yeremenko, I. Gofita [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64, No. 1. – P. 99-109.
 22. Nussenblatt R.B. Uveitis: fundamentals and clinical practice [Text] / R.B. Nussenblatt, S.M. Whitcup. – Philadelphia, PA: Mosby (Elsevier). – 2004. – 480 p.
 23. Rosenberg K. Ocular complication of uveitis [Text] / K. Rosenberg, W. Feuer, J. Davis // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 2299-2306.
 24. Schewitz-Bowers L.P. Immune mechanisms of intraocular inflammation [Text] / L.P. Schewitz-Bowers, R.W.J. Lee, D.A. Dick // *Expert Review of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 5, No. 1. – P. 43-58.
 25. Schnarr S. Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study [Text] / S. Schnarr, N. Putschky, M.C. Jendro [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, No. 11. – P. 2679-2685.
 26. Taylan A. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis [Text] / A. Taylan, I. Sari, D.L. Kozaci [et al.] // *Rheumatology International*. – 2012. – Vol. 32, No. 8. – P. 2511-2515.
 27. Tian Z. Regulatory NK cells in autoimmune disease [Text] / Z. Tian, M.E. Gershwin, C. Zhang // *Journal of Autoimmunity*. – 2012. – Vol. 39, No. 3. – P. 206-215.
 28. Yang P. Disturbed expression of Fas/FasL on CD4(+) and CD8(+) T cells in Behcet's disease, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, and idiopathic anterior uveitis [Text] / P. Yang, L. Ji, H. Zhou [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2001. – Vol. 9, No. 3. – P. 185-191.
 29. Yu H.G. The number of CD8⁺ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis [Text] / H.G. Yu, D.S. Lee, J.M. Seo [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 137, No. 2. – P. 437-443.
 30. Zambrano-Zaragoza J.F. Ankylosing spondylitis: from cells to genes [Electronic recourse] / J.F. Zambrano-Zaragoza, J.M. Agraz-Cibrian,

C. González-Reyes [et al.] // International Journal of Inflammation. – 2013. Mode of access: www.dx.doi.org/10.1155/2013/501653

31. Zou W. The expression and significance of T helper cell subsets and regulatory T cells CD₄⁺ CD₂₅⁺ in

peripheral blood of patients with human leukocyte antigen B27-positive acute anterior uveitis [Text] / W. Zou, Z. Wu, X. Xiang [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 252, No. 4. – P. 665-672.

Отримано: 20.05.2014

УВЕИТ И СПОНДИЛОАРТРИТ – ОБЩЕЕ И ОТЛИЧНОЕ В ИММУННОМ ЗВЕНЕ ПАТОГЕНЕЗА

¹Кондратюк В.Є., ²Сидорова М.В., ¹Бычкова Н.Г., ¹Бейко Г.В., ¹Бычков О.А.

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Киевская областная клиническая больница, Киев, Украина

Резюме. Осложнения увеитов, такие как помутнение оптических сред глаза и дистрофические процессы в заднем отрезке глаза, отражаются на остроте и поле зрения пациентов, на способности их работать, водить автомобиль и вообще снижают качество жизни больных. Более половины увеитов, как и спондилоартрит, являются заболеваниями аутоиммунной природы, в основе которых лежит нарушение баланса иммунорегуляторных популяций Т- и В-лимфоцитов и генетическая предрасположенность к болезни с HLA-B27-антигенами. В статье определены основные механизмы нарушений в иммунной системе у больных с спондилоартритами и увеитами и обосновать необходимость исследования параметров иммунной системы при лечении данных пациентов.

Воспалительные заболевания увеального тракта и суставов имеют общие черты иммунопатологического процесса в виде усиления Т-хелперов 1 и 17 типа с продукцией ими провоспалительных цитокинов ИФН-γ и IL-17. Параллельно происходит увеличение популяции NK-клеток (CD4⁺, CD56⁺) и уменьшение регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD25⁺). В связи с этим актуальным является исследование влияния глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунобиологических препаратов на ключевые типы лимфоцитов с целью определения оптимальной тактики лечения увеитов и спондилоартритов.

Для обобщения картины иммунных нарушений при различных формах сочетания увеитов и спондилоартритов необходимо одновременное определение Т-лимфоцитов, субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также цитокинов, которые продуцируют данные иммунокомпетентные клетки.

Выводы. Определение проявлений аутоиммунного воспаления и цитокинового статуса у больных с разной степенью активности спондилоартрита и увеита, позволит осуществить коррекцию иммунного статуса организма и способствовать скорейшему выздоровлению пациентов.

Ключевые слова: увеит, спондилоартрит, патогенез, иммунные субпопуляции.

UVEITIS AND SPONDYLOARTHRITIS – COMMON AND DIFFERENT LINKS IN IMMUNE PATHOGENESIS

¹Kondratiuk V.E., ²Sidorova M.V., ¹Bychkova N.G., ¹Bejko H.V., ¹Bychkov O.A.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Relevance. Complications of uveitis, such as optical media clouding of the eye and degenerative processes in the posterior segment of the eye significantly affect vision acuity and vision field as well as patient's ability to perform professional duties and drive. It generally reduces quality of the patients' life. More than a half of all diagnosed cases of uveitis and spondyloarthritis represent with autoimmune diseases, which develop due to imbalance of immune-regulating populations of T- and B-lymphocytes and genetic predisposition by the HLA-B27-antigens.

Aims: to show basic mechanisms of the disordered immunity in patients with spondyloarthritis and uveitis and ground the necessity to study the immune system characteristics related to the patients' treatment.

Results. Inflammatory diseases of the uvea and joints possess common immunopathological characteristics expressed in action intensification of T-helpers (types 1 and 17), with subsequent production of anti-inflammatory cytokines IFN-γ and IL-17. At the same time, increase in population of NK-cells (CD4⁺, CD56⁺) and reduction of regulating T cells (CD4⁺, CD25⁺) are observed. According to this, particular importance is gained by the study of the effect of glucocorticoids, cytostatics and immunological products onto the key lymphocyte types, used for detecting the best treatment strategies for uveitis and spondylitis.

To summarize the pattern of immune disorders in various combinations of spondyloarthritis and uveitis, simultaneous detection of T-helper subpopulations, regulating T-lymphocytes and NK-cells as well as cytokines, that produce immunocompetent cells, is required.

Conclusion. The detection of autoimmune inflammation manifestations and cytokine status in patients with various degrees of spondyloarthritis and uveitis provides for correction of the immune status and promotes for quick recovery of the patients.

Keywords: uveitis, spondyloarthritis, pathogenesis, immune subpopulations.

ТРАНСПОРТЕР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГЛІКОПРОТЕЇН-Р: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хайтович М.В.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com*

Рецензенти: чл.-кор. Чекман І.С., проф. Курченко А.І.

Резюме. Глікопротеїн-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), є АТФ-залежним насосом, що експресується шляхом поляризації у плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечуючи «викид» у позаклітинний простір різних ксенобіотиків, у тому числі – лікарських засобів.

Субстрати глікопротеїну-Р (антидепресанти, серцеві глікозиди, статини, цитостатики, протиретровірусні препарати, тощо) можуть добре всмоктуватись у травному тракті; проте, проникнувши в ентероцити, одразу «викидаються» глікопротеїном-Р назад у просвіт кишечника. У гепатоцитах глікопротеїн-Р активно секретує лікарські засоби у жовч; у ендотеліоцитах кровоносних судин гематоенцефалічного бар'єру – «викидає» лікарські засоби у просвіт судини, перешкоджаючи проникненню у ЦНС; у проксимальних ниркових каналцях секретує лікарські засоби в сечу. Частина лікарських засобів – субстратів глікопротеїну-Р – є також субстратами CYP3A4, і ці дві системи (транспорту та метаболізму лікарських засобів) працюють узгоджено. Все це обумовлює зниження концентрації лікарських засобів в крові.

На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: інші лікарські засоби, фітопрепарати та продукти харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Останні дослідження показали надмірну експресію глікопротеїну-Р в гематоенцефалічному бар'єрі при резистентній до терапії депресії та епілепсії. Гіперекспресія глікопротеїну-Р на лімфоцитах асоціюється із активністю ревматоїдного артриту. Перспективним є застосування коктейлів з субстратів та інгібіторів глікопротеїну-Р в низьких дозах, зокрема, при лікуванні пацієнтів із резистентною до антидепресантів депресією.

Висновок. Глікопротеїн-Р може вважатись перспективною мішенню для подолання резистентності до лікарських засобів.

Ключові слова: глікопротеїн-Р; MDR1; резистентність до лікарських засобів.

В наш час відомо багато різних факторів, які визначають міжіндивідуальні відмінності фармакологічної відповіді пацієнта: стать та вік, функціональний стан органів та систем (насамперед, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, крові), характер перебігу захворювання та його етіологія, супутня терапія (у тому числі і лікарські засоби) тощо. Серед найважливіх з них – генетичні фактори та фармакокінетична взаємодія з іншими лікарськими засобами (ЛЗ).

Фармакокінетику ЛЗ, а отже і концентрацію ЛЗ у крові та у біогазі, у великій мірі визначає функціонування систем, направлених на боротьбу організму з ксенобіотиками (біотрансформація ЛЗ і транспортери ЛЗ), серед останніх центральну роль відіграє глікопротеїн-Р [5].

Вперше глікопротеїн-Р був виділений із ракових клітин із множинною лікарською стійкістю (*multidrug resistense* – MDR). Глікопротеїн-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), транспортував хіміотерапевтичні агенти із клітин, тобто відповідав за формування механізму резистентності пухлин до цитостатиків [13].

У подальшому експресія гена глікопротеїну-Р була виявлена і в нормальних клітинах, а також в

тканинах організму людини: в ентероцитах, гепатоцитах, в клітинах проксимальних ниркових каналців і в ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів (гематоенцефалічного, гематооваріального, гематотестикулярного і гематоплацентарного) [1].

На даний час відомо, що глікопротеїн-Р є аденозинтрифосфат (АТФ) - залежним насосом, експресується шляхом поляризації в плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечує «викид» у позаклітинний простір (насос відтоку) різних ксенобіотиків, у т.ч. – ЛЗ [23, 28].

Субстратами глікопротеїну-Р є антидепресанти, серцеві глікозиди, блокатори повільних кальцієвих каналів, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), блокатори H₁-гістамінових рецепторів, макроліди, деякі цитостатики, протиретровірусні препарати тощо (табл. 1) [1].

Роль глікопротеїну-Р у фармакокінетиці ЛЗ вивчена на мишах лінії CF-1, нокаутних за геном MDR1. Доведено, що фармакокінетика субстратів глікопротеїну-Р у нокаутних мишей характеризується більш повним всмоктуванням, пригніченням виведення у жовч і сечу, підвищеним проникненням ЛЗ через ГЕБ [17].

Відповідно сучасних уявлень, роль глікопротеїну-Р можна пояснити так. Ліпофільні ЛЗ зазвичай добре всмоктуються, проте, проникнувши в еритроцити, вони можуть знову «викидатися» глікопротеїном-Р у просвіт кишечника. Механізм даного процесу зображено на рисунку 1. Глікопротеїн-Р у своїй субстрат-зв'язуючій конформації складається із двох направлених всередину пучків із шести трансмембранних спіралей, містить велику внутрішню порожнину, відкриту як у цитоплазму, так і у внутрішній листок фосfolіпідного бішару. Це велика порожнина (~ 6000 Å³), або субстрат-зв'язуюча кишеня (*substrate-binding pocket* – SBP), включає в себе в основному гідрофобні і ароматичні залишки. Жиророзчинні молекули субстрату глікопротеїну-Р із внутрішнього листка фосfolіпідного бішару проходять через один з двох порталів, утворених спіралями 4/6 і 10/12, щоб увійти в SBP глікопротеїну Р. Взаємодія субстрату із глікопротеїном-Р призводить до зв'язування двох молекул АТФ з нуклеотид-зв'язуючим доменом (*nucleotide-binding domain* – NBD), що викликає його димеризацію. Це призводить до зміни конформації, в результаті утворюється звернена назовні конфігурація, що полегшує випуск субстратів у позаклітинне середовище або зовнішній листок фосfolіпідного бішару, і просторово запобігає надходженню субстрату у внутрішньоклітинний простір. Таким чином, глікопротеїн Р діє як насос односпрямованого відтоку.

Перебуваючи у гепатоцитах, ліпофільні ЛЗ, які ще не встигли метаболізуватись, також за допомогою глікопротеїну-Р можуть активно секретуватися у жовч. Минаючи описані процеси, ліпофільні ЛЗ можуть досягти системного кровотоку, проте їх

проникнення у тканини утруднено функціонуванням глікопротеїну-Р ендотеліоцитів кровеносних судин: ЛЗ, потрапивши в ендотеліоцит, знову «викидається» у просвіт судини. В ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів глікопротеїн-Р перешкоджає проникненню ксенобіотиків у ЦНС, яєчники, яєчка, через плаценту. Ще неметаболізовані ліпофільні ЛЗ здатні активно секретуватися глікопротеїном-Р у проксимальних ниркових канальцях у сечу.

Експресія глікопротеїну-Р у корі наднирників впливає на транспорт і гомеостаз гормонів і резистентність до глюкокортикоїдів [9].

В лімфоцитах і інших імунокомпетентних клітинах глікопротеїн-Р регулює процеси вірусної резистентності та утворення цитокінів [22].

Глікопротеїн-Р також значимо впливає на обмін стероїдів і ліпідний гомеостаз у периферичній і центральній нервовій системі [7].

Внутрішньоклітинний глікопротеїн-Р визначається у ендоплазматичному ретикулумі, везикулах, оболонці ядра [19]. Його функція поки що не відома.

Більшість субстратів і модуляторів глікопротеїну-Р (табл. 1) підвищують його базальну АТФ-азну активність, деякі її інгібують [12].

Результат цієї інгібіції або індукції залежить від розташування ураженого глікопротеїну-Р. Наприклад, лоперамід не впливає на ЦНС, так як видаляється із мозку за допомогою Р-глікопротеїну, але при поєднанні прийому лоперамиду із вживанням антиаритмічного засобу хінідину, який інгібує цей відтік, у деяких пацієнтів можуть розвиватися несприятливі «морфіноподібні» ефекти з боку ЦНС в результаті збільшення впливу лоперамиду [1].

Подібні ж зміни фармакокінетики ЛЗ, субстратів глікопротеїну-Р, спостерігаються в організмі люди-

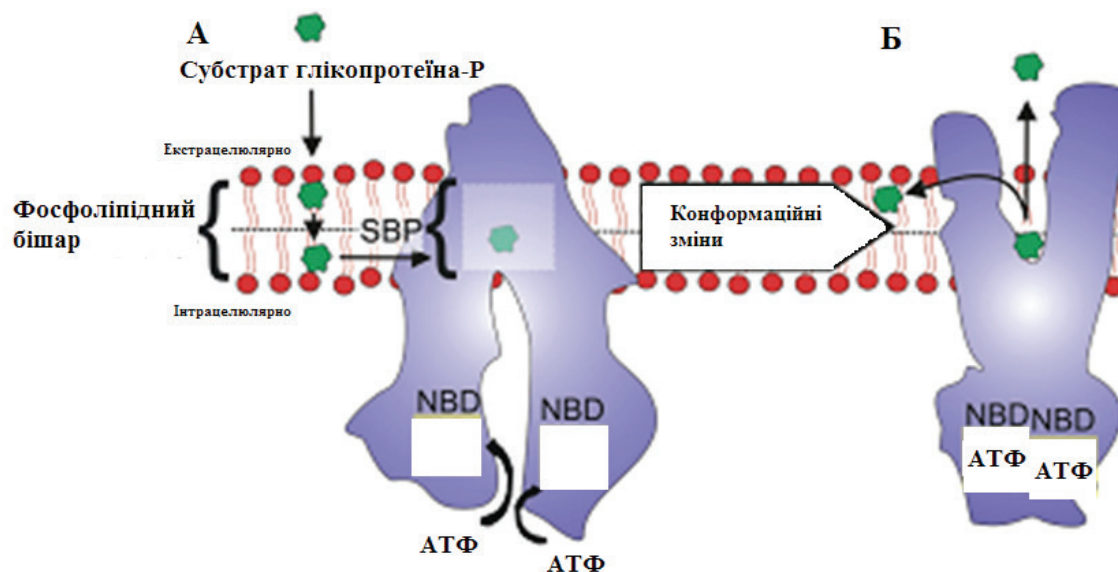


Рис. 1. Механізм «виштовхування» лікарського засобу субстрату глікопротеїном-Р [8]:

А) взаємодія субстрату із глікопротеїном-Р;

Б) «виштовхування» субстратів в позаклітинне середовище або зовнішній листок фосfolіпідного бішару.

ни при їх спільному застосуванні із верапамілом, кетоконазолом, спіронолактоном, карведилолом тощо. При цьому відмічається збільшення концентрації в крові ЛЗ-субстратів (за рахунок більш повного всмоктування і уповільнення виведення), а, отже, збільшується і ризик розвитку небажаних побічних реакцій. Так, антагоніст кальцієвих каналів верапаміл підвищує концентрацію у крові дигоксину, оскільки пригнічує його транспорт [27]. При одночасному застосуванні антикоагулянта едоксабану (інгібітор фактора Ха) із інгібіторами глікопротеїну-Р є потреба удвічі зменшувати дозу едоксабану [10].

Індуктори глікопротеїну-Р підвищують його активність, при цьому відмічається зниження концентрації ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р в плазмі крові (за рахунок пригнічення всмоктування і прискорення виведення), а отже, і недостатня ефективність ЛЗ. Так, спільне застосування препаратів звіробою (один із компонентів звіробою гіперфрин є потужним індуктором глікопротеїну-Р) із ЛЗ-субстратами глікопротеїну-Р призводить до зниження концентрації останніх в плазмі крові, що зменшує ефективність фармакотерапії.

За результатами експериментальних та клінічних досліджень доведено, що двотижневе застосування верапамілу призводить до інгібування глікопротеїну-Р, що проявляється в статистично значущому збільшенні AUC і концентрації фексофенадину; тоді як двотижневе застосування екстракту звіробою призводить до індукування глікопротеїну-Р, що проявляється в статистично значущому зниженні концентрації фексофенадину ($p < 0,01$, $p < 0,01$, відповідно) [2].

Оскільки метотрексат є субстратом глікопротеїну-Р [16], деякі пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит, не відповідають на терапію. Встановлено, що ряд цитокінів, наприклад, TNF- α , активують лімфоцити і індукують експресію глікопротеїну-Р на лімфоцитах, що асоціюється із активністю ревматоїдного артриту. Суттєва кореляція між рівнем експресії глікопротеїну-Р із активністю ревматоїдного артриту пояснюється із активним «відтоком» ЛЗ із цитоплазми лімфоцитів і з резистентністю до ЛЗ. Тому експресія глікопротеїну-Р на лімфоцитах розглядається як маркер резистентності до ЛЗ, а отже і як відповідна терапевтична мішень для запобігання лікарської стійкості у пацієнтів із активним ревматоїдним артритом [26]. Застосування біологічних агентів, що зменшують експресію глікопротеїну-Р, а також антагоністів глікопротеїну-Р (наприклад, циклоспорину) суттєво зменшує вихід кортикостероїдів із лімфоцитів (доведено *in vitro*), тому обидва типи препаратів можуть бути використані для подолання резистентності до ЛЗ і поліпшення клінічного результату.

Глікопротеїн-Р відіграє важливу роль у функції

Таблиця 1
Субстрати, інгібітори та індуктори глікопротеїну-Р [1]

ЛЗ	Субстрат	Інгібітор	Індуктор
Аміодарон		V	
Амітриптилін	V		
Аторвастатин	V	V	
Бромокриптин		V	
Верапаміл	V	V	
Дексаметазон	V		V
Дигоксин	V		
Дилтіазем	V		
Дипіридомол		V	
Домперидон	V		
Інтраконазол	V	V	
Еритроміцин	V	V	
Звіробій продирявлений (гіперфорин)			V
Карведилол		V	
Кетоконазол		V	
Кларитроміцин		V	
Кортизол	V		
Левофлоксацин	V		
Лозартан	V		
Ловастатин	V		
Лоперамід	V		
Метадон		V	
Метилпреднізолон	V		
Морфін	V		V
Нікардипін		V	
Ондансетрон	V		
Пароксетин	V		
Пентазоцин		V	
Прогестерон		V	
Пропафенон		V	
Ранітидин	V		
Резерпін		V	
Ретиноева кислота			V
Рифампін	V		V
Сертралін		V	
Спарфлоксацин	V		
Спіронолактон		V	
Такролімус	V	V	
Талінолол	V		
Телмісартан	V		
Терфенадин	V		
Тетрациклін	V		
Фескофенадін	V		
Фенітоїн	V		
Фенобарбітал	V		
Фенотіазин			V
Флуоксетин		V	
Хлорпромазин		V	
Хінідин	V	V	
Целіпролол	V		
Циклоспорин	V	V	
Циметидин	V		

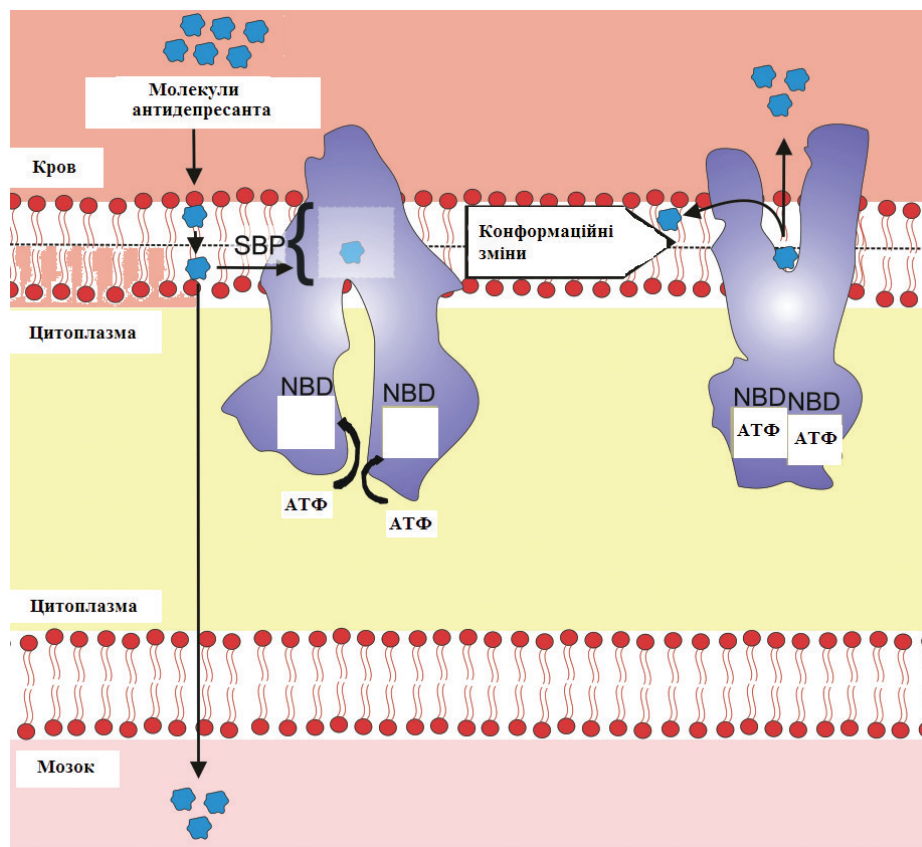


Рис. 2. Антидепресанти, як субстрати глікопротеїну-Р в гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ) [8]. Глікопротеїн-Р експресований на апікальній поверхні ендотеліальних клітин ГЕБ. Витіснення за допомогою глікопротеїну-Р молекули антидепресанта із апікальної мембрани обмежує концентрацію препарату в їх місці дії в ЦНС. Внаслідок цього у деяких випадках в мозку не досягаються клінічно ефективні концентрації, що може відігравати значну роль в резистентності до антидепресантів. Тим більше, що функціональна активність глікопротеїну-Р може бути підвищена, якщо пацієнт вже лікувався антидепресантом.

гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) шляхом вибіркового витіснення певних ендогенних і екзогенних молекул, тим самим обмежуючи їх здатність поступати в мозок (рис. 2). Виявлено потенційний зв'язок між функцією глікопротеїну-Р і резистентністю депресії до лікування (*treatment-resistant depression* – TRD). Зокрема, глікопротеїн-Р обмежує надходження деяких антидепресантів в ЦНС, сприяючи тим самим зменшенню ефективності терапії депресії. Чутливі до «ефлюксу» в ГЕБ такі нові антидепресанти, як левомілнаципран, вілазодон і есциталопрам [21]. Спільне введення інгібіторів глікопротеїну-Р із антидепресантами пацієнтам, які резистентні до терапії, є новим терапевтичним підходом в управлінні TRD. Крім того, деякі антидепресанти інгібують глікопротеїн-Р *in vitro*, і вважається, що саме гальмування глікопротеїну-Р забезпечує їх терапевтичний ефект [15].

У формуванні епілептичного фенотипу доведено роль високої експресії гена MDR1 в ендотеліоцитах ГЕБ, астроцитах та нейронах [20].

Наслідком глікопротеїн-Р-обумовленої лікарської резистентності може бути і рефрактерність до про-тепілептичних ЛЗ [14].

Багато препаратів – субстратів глікопротеїну-Р, також є субстратами CYP3A4. Існує доказ того, що ці дві системи працюють узгоджено, взаємодія між ними, отже, буде впливати на загальний результат будь-якої взаємодії ЛЗ. Так, у 2011 р. розроблені нові протівірусні препарати прямої дії (зокрема, телапревір). Доведено, що телапревір є субстратом глікопротеїну-Р і цитохрому Р-450 3A4 [6], що важливо враховувати при його вживанні спільно із іншими ЛЗ, індукторами чи інгібіторами ферментів метаболізму та транспортерів ЛЗ.

Виходячи із цього виділяють декілька фаз детоксикації ксенобіотиків [3, 4]:

- 0 фаза – глікопротеїн-Р перешкоджає всмоктуванню ксенобіотиків у кишечнику;
- I фаза – це реакції I фази біотрансформації, в процесі яких ксенобіотики під дією, переважно, ізоферментів цитохрому Р-450 переходять у більш гідрофільні сполуки завдяки приєднанню або звільненню активних функціональних груп (наприклад, -ОН, -NH₂, -SH);
- II фаза – це реакції II фази біотрансформації, або синтетичні реакції – з'єднання (кон'югації) ксенобіотиків та / або їх метаболітів з

ендогенними речовинами; в результаті утворюються гідрофільні кон'югати;

- III фаза – активна секреція ксенобіотиків та / або їх метаболітів в сечу або жовч, що здійснюється глікопротеїном-Р, транспортерами органічних аніонів і катіонів.

Враховуючи вказані особливості метаболізму та транспорту ЛЗ, розробляються нові напрями лікарської терапії із використанням коктейлів ЛЗ [11], які включають, крім невисоких доз субстратів, також інгібітори цитохрому Р-450 3А4 та глікопротеїну-Р.

На даний час також активно вивчають клінічне значення чотирьох поліморфних маркерів гена MDR1: двох структурних (G2677T і G2677A) у 21-у екзоні, а також поліморфізмів С1236Т у 12 екзоні і С3435Т у 26 екзоні, які локалізовані у промоторній зоні гена MDR1 і викликають зміну його експресії. Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер С3435Т, що представляє собою заміну нуклеотидної послідовності цитозинового нуклеотиду на тимідиновий у положенні 3435. У дослідженнях *in vitro* було показано, що у індивідуумів з генотипом ТТ знижена експресія гена MDR1 у дванадцятипалій кишці, у нирках, що призводить до зниження кількості глікопротеїну-Р, а отже, до більш повного всмоктування і сповільненого виведення ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р [1]. Також в осіб з ТТ-генотипом спостерігають посилення проникнення ЛЗ через ГЕБ [17]. Необхідно враховувати ці дані, адже у випадку, якщо мішені ЛЗ знаходяться у головному мозку, це підвищує ефективність медикamentозної терапії.

Оскільки у індивідуумів з ТТ-генотипом виявляють більш високі концентрації ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р в плазмі крові, це пояснює їх схильність до небажаних побічних реакцій, зокрема при прийомі серцевих глікозидів, імуносупресантів.

Хоча загальні результати мета-аналізу кавказької та японської популяцій не довели суттєвого впливу поліморфізму С3435Т гена MDR1 на рівень дигоксину, за даними площі під фармакокінетичною кривою через 4 і 24 години, максимальна концентрація дигоксину у пацієнтів із СС-генотипом була достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із ТТ-генотипом. Біодоступність дигоксину при оральному застосуванні у суб'єктів кавказької популяції з СС-генотипом також була достовірно меншою, ніж у суб'єктів японської популяції [18].

У добровольців із генотипом ТТ за поліморфним маркером С3435Т гена MDR1 частіше спостерігалася сонливість при одноразовому прийомі фексофенадину в дозі 180 мг, порівняно із особами із генотипом СС і СТ ($p = 0,037$) [2].

У ТТ-гомозигот за генами G2677T/A і С3435Т ефективні більш високі дози такролімусу [25], який є як субстратом, так і інгібітором глікопротеїну-Р.

Частота алелей і генотипів за поліморфними маркерами С3435Т значно варіює у різних етнічних групах, у європейців становить близько 30 % (табл. 2) [24].

Враховуючи вищесказане, вважається доцільним пацієнтам, носіям ТТ генотипу гена MDR1, зменшувати дозу ЛЗ – субстратів глікопротеїну-Р із низьким терапевтичним індексом (дигоксину, циклоспорину, такролімусу), а також не варто застосовувати субстрати глікопротеїну-Р, побічні ефекти яких пов'язані із проникненням через ГЕБ (фексофенадин, лоперамід) [1].

Таблиця 2
Поширеність генотипів алейного варіанту С3435Т гена глікопротеїну-Р (MDR1) у різних етнічних групах

Національність	Генотип, %		
	СС	СТ	ТТ
Англіїці	24	48	28
Німці	28	48	24
Кенійці	70	26	4
Афроамериканці	68	31	1
Суданці	52	43	6
Португальці	22	42	36
Китайці	32	42	26
Філіппінці	38	42	20
Японці	35	53	12

Отже, глікопротеїн-Р є важливою складовою адаптаційного механізму, що виник у процесі еволюції для захисту організму від ксенобіотиків: він перешкоджає їх всмоктуванню і сприяє швидкому виведенню. На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: застосування ЛЗ, вживання фітопрепаратів та продуктів харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Тому важливо, щоб всі нові ЛЗ, в тому числі і рослинного походження, вивчалися в плані їх індукуючого або інгібуючого впливу на глікопротеїн-Р.

Призначення лікарських засобів – субстратів глікопротеїну-Р – із низьким терапевтичним індексом повинно розглядатись з особливою обережністю, зокрема щодо можливої взаємодії із індукторами та інгібіторами даного транспортеру.

Глікопротеїн-Р може вважатись перспективною мішенню для подолання резистентності до лікарських засобів.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии [Electronic resource] / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Г.В. Раменская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, No. 5. – P. 92-96. Режим доступа: <http://farmsgmu.narod.ru/statyi/1.pdf>
2. Колхир П.В. Клиническое значение изучения активности транспортера лекарственных средств гликопротеина-P для оптимизации фармакотерапии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» [Текст] / П.В. Колхир. – Москва, 2007. – 23 с.
3. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты [Текст] / В. Г. Кулес. – Москва: Реафарм, 2004. – 144 с.
4. Кулес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство [Electronic resource] / В.Г. Кулес, Д.А. Сычев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с. Режим доступа: www.studmedlib.ru/documents/ISBN9785970409725-A003.html
5. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств [Electronic resource] / А.И. Ташенова // Биомедицина. 2010. – Т. 1, No. 4. – P. 24-32. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/>
6. ABCB11 and ABCB1 gene polymorphisms impact on telaprevir pharmacokinetic at one month of therapy [Electronic resource] / J. Cusato, S. Allegra, A. De Nicolò [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2015. – Vol. 69. – P. 63-69. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
7. Association of ABCB1 gene polymorphisms with plasma lipid and apolipoprotein concentrations in the STANISLAS cohort [Electronic resource] / E. Jeanesson, G. Siest, B Bastien [et al.] // Clin Chim Acta. – 2009. – Vol. 403. – P. 198-202. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
8. Chronic stress and antidepressant treatment have opposite effects on P-glycoprotein at the blood-brain barrier: an experimental PET study in rats [Electronic resource] / O.L. de Klerk, F.J. Bosker, A.T. Willemsen [et al.] // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – P. 1237-1242. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
9. Cell- and tissue-specific effects of corticosteroids in relation to glucocorticoid resistance: examples from the brain [Electronic resource] / O.C. Meijer, A.M. Karssen, E.R. de Kloet // J Endocrinol. – 2003. – Vol. 178. – P.13-18. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
10. Clinical Pharmacology and Role of Edoxaban in Contemporary Antithrombotic Therapy [Electronic resource] / M.P. Switzer, P. Wani, S. Gosavi, D.Mukherjee // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. - 2015. – Vol. 13, No. 2. – P. 98-104. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
11. Design optimisation for pharmacokinetic modeling of a cocktail of phenotyping drugs [Electronic resource] / T.T. Nguyen, H. Bénech, M. Delaforge, N. Lenuzza // Pharm Stat. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
12. Drug-protein hydrogen bonds govern the inhibition of the ATP hydrolysis of the multidrug transporter P-glycoprotein [Electronic resource] / E.E. Chufan, K. Kapoor, S.V. Ambudkar // Biochem Pharmacol. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
13. Inhibition of ABCB1 (MDR1) and ABCB4 (MDR3) expression by small interfering RNA and reversal of paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells [Electronic resource] / Z. Duan, K.A. Brakora, M.V.Seiden // Mol Cancer Ther. – 2004. – Vol. 3, No7. – P. 833-838. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
14. Inhibition of p38 MAP kinase signaling reduces multidrug transporter activity and anti-epileptic drug resistance in refractory epileptic rats [Electronic resource] / Y. Shao, C. Wang, Z. Hong, Y. Chen // J Neurochem. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
15. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings [Electronic resource] / F.E. O'Brien, T.G. Dinan, B.T. Griffind, J.F. Cryan // British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 165. – P. 289-312. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
16. MDR-1 and MRP-1 activity in peripheral blood leukocytes of rheumatoid arthritis patients [Electronic resource] / T. Micsik, A. Lőrincz, J. Gál [et al.] // Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 10, No. 1. – P. 216. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
17. MDR1, the blood-brain barrier transporter, is associated with Parkinson's disease in ethnic Chinese [Electronic resource] / C.G. L. Lee, K. Tang, Y.B. Cheung [et al.] // J Med Genet. – 2004. – Vol. 41:e60. Mode of access: www.jmedgenet.com/cgi/content/full/41/5/e60

18. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression [Electronic resource] / B.Chowbay, H.Li, M. David [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2005. – Vol. 60, No. 2. – P. 159-171. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
19. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy [Electronic resource] / D.S. Miller, B. Bauer, A.M. Hartz // Pharmacol Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 196-209. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
20. Oby E. The Blood–Brain Barrier and Epilepsy [Electronic resource] / E. Oby, D. Janigro // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, No. 11. – P.1761-1774. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
21. P-glycoprotein differentially affects escitalopram, levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine transport at the mouse blood-brain barrier in vivo [Electronic resource] / C. Bundgaard, E. Eneberg, C. Sánchez // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 103. – P. 104-111. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
22. P-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cells are resistant to infection by enveloped viruses that enter via the plasma membrane [Electronic resource] / Y. Raviv, A. Puri, R. Blumenthal // FASEB J. – 2000. – No14. – P. 511-515. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
23. P-glycoprotein: why is it significant? [Electronic resource] / Stockley editorial team // The Pharmaceutical Journal. – 2011. Mode of access: www.pharmaceutical-journal.com/
24. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population [Electronic resource] / E.A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 59, No. 4. – P. 303-312. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
25. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage [Electronic resource] / M. Kravljaca, V. Perovic, V. Pravica [et al] // Eur J Pharm Sci. – 2015. – Vol. 83. – P. 109-113. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
26. Tsujimura S. Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis [Electronic resource] / S. Tsujimura, Y. Tanaka // World J Exp Med. – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 225-231. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
27. Unraveling the Complex Drug-drug Interactions of the Cardiovascular Drugs, Verapamil and Digoxin, with P-glycoprotein [Electronic resource] / K.V. Ledwitch, R.W. Barnes, A.G. Roberts // Biosci Rep. – 2016. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
28. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [Electronic resource] / L.M. Hodgesa, S.M. Markovac, L.W. Chinnc [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2011. – Vol. 21, No3. – P. 152-161. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Отримано 07.03.2016

ТРАНСПОРТЕР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГЛИКОПРОТЕИН-Р: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Хайтович Н.В.

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

Гликопротеин-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), является АТФ-зависимым насосом, который экспрессируется путем поляризации в плазматической мембране клеток барьеров и органов выделения, где осуществляет протективную и элиминационную функции, обеспечивая «выброс» во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных средств.

Субстраты гликопротеина-Р (антидепрессанты, сердечные гликозиды, статины, цитостатики, противоретровирусные препараты и т.д.) могут хорошо всасываться в пищеварительном тракте, однако, проникнув в энтероциты, сразу «выбрасываются» гликопротеином-Р назад в просвет кишечника. В гепатоцитах гликопротеин-Р активно секретирует лекарственные средства в желчь; в эндотелиоцитах кровеносных сосудов гематоэнцефалического барьера «выбрасывает» лекарственные средства в просвет сосуда, препятствуя проникновению в ЦНС; в проксимальных почечных канальцах секретирует лекарственные средства в мочу. Часть лекарственных средств – субстратов гликопротеина-Р являются также субстратами CYP3A4, и эти две системы (транспорта и метаболизма лекарственных средств) работают согласованно. Все это обуславливает снижение концентрации лекарственных средств – субстрата в крови.

На активность гликопротеина-Р могут влиять следующие факторы: другие лекарственные средства, фитопрепараты и продукты питания, относящиеся к его индукторам или ингибиторам; генетический полиморфизм гена MDR1. Последние исследования показали чрезмерную экспрессию гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при резистентной к терапии депрессии и эпилепсии. Гиперэкспрессия гликопротеина-Р на лимфоцитах ассоциируется с активностью ревматоидного артрита. Перспективным является применение коктейлей из субстратов и ингибиторов гликопротеина-Р в низких дозах, в частности, при лечении пациентов с резистентной к антидепрессантам депрессией.

Вывод. Гликопротеин-Р может считаться перспективной мишенью для преодоления резистентности к лекарственным средствам.

Ключевые слова: гликопротеин-Р; MDR1; резистентность к лекарственным средствам.

DRUG TRANSPORTER GLYCOPROTEIN-P: CLINICAL RELEVANCE

Khaitovych M.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Glycoprotein-P, the product of the MDR1 (ABCB1) gene, is an ATP-sensitive pump, that is expressed by polarization in plasmatic membrane of barrier cells and excretion organs, where it performs the function of protection and excretion, providing «ejection» into the extracellular space of various xenobiotics, including drugs.

Substrates of glycoprotein-P (antidepressants, cardiac glycosides, statins, cytostatics, antiretroviral drugs, etc.) may favorably be absorbed by the gastrointestinal tract, however, penetrating into the enterocytes they are immediately “ejected” by glycoprotein-P back to the intestinal lumen. In the hepatocytes glycoprotein-P actively secretes drugs into the bile; in the endotheliocytes of blood vessels of blood-brain barrier (BBB) –“ejects” drugs to the vessel lumen, preventing diffusion to the CNS; in the proximal renal tubules - secretes drugs in the urine. Some proportion of drugs – substrates of glycoprotein-P also represents with CYP3A4 substrates, and these two systems (transport and metabolism of drugs) act coordinately. All these factors provide for decreased concentration of drugs- substrates in the blood.

The glycoprotein-P activity may be influenced by such factors: other drugs, herbal medicines and food products which are its inducers and inhibitors; genetic polymorphism of MDR1 gene. The latest researches have been shown overexpression of glycoprotein-P in BBB in case of depression and epilepsy resistant to therapy. Hyperexpression of glycoprotein-P in the lymphocytes is associated with activity of rheumatoid arthritis.

Conclusion. Glycoprotein-P may be considered as a perspective target for drug resistance management.

Key words: glycoprotein-P; MDR1; drug resistance.

ПАТОГЕНЕЗ І ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ. ОГЛЯД

Яніцька Л.В., Гайова Л.В., Осінська Л.Ф., Прадій Т.П.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
yanitskayalesya@gmail.com*

Рецензенти: проф. Зябліцев С.В., Матвієнко А.Г.

Резюме. Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії пов'язані з токсичним впливом гіперглікемії на розвиток окислювального стресу з наступною активацією стрес-чутливих систем.

Одним з головних механізмів розвитку пошкоджень сітківки ока є поліоловий шлях, який пов'язаний з гіпоксією, гіперосмолярністю, накопиченням сорбітолу. Внаслідок чого збільшується активність альдозоредуктази, яка активується NADPH та передбачає виснаження NADPH, що зменшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону.

Гіперглікемія стимулює продукцію активних форм кисню, активує протеїнкіназу С, що призводить до розвитку діабетичної мікроангіопатії – збільшення проникності судин, кровотоку, стимуляції ендотеліальної проліферації, апоптозу та утилізації рецепторів фактору росту. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) відіграє важливу роль в васкуляризації сітківки.

Збільшення потоку глюкози по гексозаміновому шляху може зумовити апоптоз нейронів сітківки бімодальним чином, тобто, за допомогою індукції апоптозу, глікозилювання білків і через зменшення нейропротекторного ефекту інсуліну. Хронічний вплив гіперглікемії на сітківку призводить до накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGE), які відіграють важливу роль у ретинопатії. Вони сприяють різним мікросудинним і макросудинним ускладненням. AGE викликають збільшення прокоагулянтної активності, підвищення проникності судин. Ступінь накопичення AGE корелює зі ступенем ретинопатії. Існують дані, що AGE можуть ініціювати протеїнкіназу С і окислювальний стрес.

Сучасні методи лікування діабетичної ретинопатії спрямовані на основні ланки патогенезу, а саме: інгібітори альдозоредуктази, активатори транскеталази, інгібітори протеїнкінази С, антиоксиданти та інші.

Введення інгібіторів альдозоредуктази нормалізує рівень сорбітолу. В якості інгібіторів альдозоредуктази (АР) використовують АRIс сорбініл, ранірестат, фідарестат, імірестат, зенарестат, клінонстат, які показали свою ефективність при лікуванні діабетичної ретинопатії і катаракти. Фідарестат знижує окислювальний стрес при індукованому діабеті у сітківці тварин. Імірестат запобігає розвитку катаракти при діабетичній ретинопатії, перешкоджаючи утворенню сорбіту в кришталику.

Антиваскулярні ендотеліальні фактори росту (анти-VEGF) зумовлюють системне інгібування ангиогенезу. Введення анти-VEGF хворим на ЦД призводить до регресії неоваскуляризації сітківки і поліпшення гостроти зору при діабетичній ретинопатії.

Використання фібрів – фенофібрату – зменшує окислювальний стрес і знижує кількість аполіпропротеїну-А1 (апо-А1). Крім того, фенофібрат запобігає активації АМФ-активованої протеїнкінази в ендотеліальних клітинах сітківки, що призводить до збільшення синтезу оксиду азоту.

Антиоксиданти забезпечують захист від руйнівної дії вільних радикалів на інтиму капілярів і на саму сітківку. Потужним антиоксидантом є ліпоева кислота, яка поглинає вільні радикали, послабляє апоптоз клітин сітківки і капілярів. Каротиноїди є одними з потужних антиоксидантів, вони підвищують рівень лютеїну і зеаксантину у сироватці крові та сітківці.

Активатори транскеталази за участю її кофактору тіаміндифосфату, його жиророзчинного похідного тіаміну – бенфотіаміну – використовується для корекції діабетичних ускладнень.

Бенфотіамін покращує мікроциркуляцію за участі NO, стабілізуючи антиоксидантний стан, зокрема збільшенням концентрації відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази, зменшенням вмісту малонового діальдегіду, більш виразним пригніченням ступеню і швидкості агрегації тромбоцитів

Висновки. Сучасні методи лікування діабетичної ретинопатії спрямовані на основні ланки патогенезу, на корекцію дисфункції ендотелію, на стабілізацію клінічного та антиоксидантного ефектів.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, окислювальний стрес, сорбітоловий шлях, альдозоредуктаза, протеїнкіназа, антиоксиданти.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) супроводжується судинними ускладненнями: мікроангіопатіями (ретинопатія та невропатія), макроангіопатіями (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок).

Діабетична ретинопатія (ДР) – специфічне захворювання сітківки ока, яке характеризується розви-

тком судинних і позасудинних змін. ЦД може призвести до сліпоти та інвалідності хворих молодого віку та розвитку ускладнень у хворих старшого віку. ДР – найбільш часте та найбільш прогностично несприятливе ускладнення ЦД. Сліпота у хворих на ЦД розвивається в 25 разів частіше, ніж у пацієнтів без діабету.

Окислювальний стрес визначений як ключовий компонент в розвитку ДР. Окислювальний стрес викликає метаболічні порушення, які пов'язані з патогенезом ЦД обох типів. Збільшення концентрації внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК) і активних форм нітрогену (АФН) призводить до активації декількох механізмів, залучених в патогенезі ДР. Таким чином, окислювальний стрес створює порочне коло пошкодження макромолекул.

Знешкодження реактивних радикалів, застосування антиоксидантів не завжди можуть бути самою ідеальною стратегією у лікуванні ДР. Недосконалість використання інгібіторів реакційно здатних форм кисню (ROS) у розвитку ДР може призвести до розвитку нових терапевтичних ускладнень.

Незважаючи на численні експериментальні дослідження, літературні дані про патогенетичні механізми виникнення діабетичної ретинопатії та методи лікування не в повній мірі відображають сучасний спектр патогенетичних механізмів, а також шляхи корекції, спрямовані на механізми пошкодження при діабетичній ретинопатії.

Мета: визначити патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії та обґрунтувати основу стратегії лікування.

Етіологія діабетичної ретинопатії

Діабетичні ускладнення в органах-мішенях виникають внаслідок підвищення рівня глюкози. Гіперглікемія у хворих на ЦД призводить до накопичення в тканинах глюкози, яка при дефіциті інсуліну не може бути повністю утилізована. Висока концентрація глюкози при недостатньому метаболічному контролі призводить до токсичної дії (глюкозотоксичності). Гіперглікемія відіграє основну роль у розвитку окислювального стресу при ЦД. Аутоокислення глюкози, неферментативне глікозилювання і активація метаболізму сорбітолу можуть бути джерелами утворення вільних радикалів або активних форм кисню.

Завдяки високому вмісту поліненасичених жирних кислот у сітківці ока, сітківка є більш чутливою до поглинання кисню і окислення глюкози поліоловим шляхом, що запускає окислювальний стрес [2].

За відсутності компенсуючої дії антиоксидантної системи порушується баланс, що призводить до посилення негативного ефекту гіперглікемії. Активні форми кисню і нітрогену пошкоджують клітини шляхом активації різних стрес-чутливих внутрішньоклітинних шляхів: таких як сорбітоловий шлях, підвищення цитозольного NADH, активності протеїнкінази С (ПКС), фактора транскрипції NF- κ B [3], і JNK стрес-пов'язаних кіназ, гексозаміну, AGE/RAGE та інших. Серед них NADPH-оксидаза, яка збільшує утворення супероксида, підвищує рівень ксантиоксидази, знижує рівень ендогенних антиоксидантів: глутатіону, ферментів антиоксидантного

захисту супероксиддисмутази та каталази [7].

Активация цих шляхів призводить до підвищеної експресії численних продуктів гена, які призводять до діабетичної ретинопатії. Ці механізми були підтверджені в експериментальній моделі діабетичної ретинопатії, які супроводжувалися збільшенням малонового діальдегіду та зниженням глутатіону в сітківці діабетичних мишей [18].

Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії

Поліоловий (сорбітоловий) шлях є основним джерелом діабет-спричиненого окислювального стресу в кристалику та сітківці. Висока концентрація глюкози приводить до активації альдозоредуктази, за участю якої відбувається конверсія її в сорбітол, який, у свою чергу, метаболізується у фруктозу сорбітолдегідрогеназою, що використовує NAD⁺ в якості кофактора. Швидкість конверсії сорбітолу у фруктозу нижча, ніж швидкість його утворення з глюкози, сорбітол не дифундує через клітинну мембрану [7], а накопичується в сітківці капілярів у відповідь на гіперглікемію і викликає гіперосмолярність в клітинах [13]. Таким чином, гіперосмолярність викликає збільшення внутрішньоклітинної води і лактату, що знижує поглинання кисню.

Збільшення активності альдозоредуктази, яка активується кофактором NADPH, передбачає виснаження NADPH, який необхідний для глутатіонредуктази. Це може зменшити вміст NADPH для регенерації внутрішньоклітинного глутатіону.

Біохімічні наслідки активації поліолового шляху, а саме: накопичення сорбітолу і фруктози, були досліджені в сітківці тварин з діабетом [6].

У дослідженнях на мишах, які мали низьку активність альдозоредуктази в сітківці при великій тривалості діабету (15 місяців), спостерігали підвищену експресію в сітківці альдозоредуктази, апоптозу нервових клітин і судинних змін. Ці аномалії не з'являються у мишей з діабетом, в яких було генетично індуковано дефіцит альдозоредуктази [11].

Активация метаболізму поліолового шляху достатньо для розвитку аномалій сітківки, що виникають при діабеті у щурів.

Протеїнкіназний шлях. Високі рівні глюкози збільшують продукцію АФК і диацилгліцеролу, збільшуючи активність протеїнкінази С (ПКС). Активована ПКС може призвести до змін, характерних для діабетичної ретинопатії, що включають в себе збільшення проникності судин, збільшення кровотоку, стимуляцію неоваскуляризації, ендотеліальної проліферації і апоптозу, зміну гормонів та утилізації рецепторів фактора росту. Відсутність протеїнкінази С у мишей захищає їх від окислювального стресу [12].

Також на розвиток діабетичної мікроангіопатії впливає фактор росту ендотелію судин (VEGF), який

являє собою цитокін з потужними ангіогенною та мітогенною дією, який відіграє важливу роль в васкуляризації сітківки

Гексозаміновий шлях – утворення глюкозамін-6-фосфату з глютаміну і фруктозо-6-фосфату – активується гіперглікемією. Активація цього шляху також призводить до розвитку діабетичної ретинопатії [14]. Збільшення потоку глюкози по гексозаміновому шляху може зумовити апоптоз нейронів сітківки бімодальним чином, тобто, за допомогою індукції апоптозу, глікозилювання білків і через зменшення нейропротекторного ефекту інсуліну. Активація гексозаміну в умовах гіперглікемії зумовлює розвиток багатьох змін у генах і білках на різних рівнях, які разом сприяють розвитку діабетичної ретинопатії.

Накопичення AGE. Хронічний вплив гіперглікемії на сітківку призводить до накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGE), які відіграють важливу роль у ретинопатії [20]. AGE – це білки або ліпіди, які стають неензиматично глікозилювані і окислені внаслідок гіперглікемії. AGE локалізовані в сітківці кровоносних судин хворих на цукровий діабет, і ступінь накопичення AGE корелює зі ступенем ретинопатії. Крім того, глікозилювані білки і ліпіди викликають молекулярні перегрупування, які призводять до накопичення AGE [20]. Вони сприяють різним мікросудинним і макросудинним ускладненням [8]. AGE викликають збільшення прокоагулянтної активності, підвищення проникності судин, адгезію моноцитів і зростання процесів, які можуть сприяти пошкодженню судин. Існують дані, що AGE можуть ініціювати протеїназу C [7] і окислювальний стрес. В модельних дослідках було встановлено вплив продуктів глікозилювання (AGE) і їх рецепторів (RAGE) на сітківку в умовах гіперглікемії [4, 16].

Шляхи корекції діабетичної ретинопатії

Сучасні методи лікування діабетичної ретинопатії спрямовані на основні ланки патогенезу, тобто використовують інгібітори альдозоредуктази, активатори транскетолази, інгібітори протеїнази C, антиоксиданти та інші.

Інгібітори альдозоредуктази. ЦД супроводжується підвищенням активності сорбітолового шляху, зокрема активності ферменту альдозоредуктази і збільшенням сорбітолу, який відкладається в стінках судин. Введення інгібіторів альдозоредуктази нормалізує Na-K АТФ-азу і рівень сорбітолу. В якості інгібіторів альдозоредуктази (АР) використовують АRІs сорбініл, ранірестат, фідарестат, імірестат, зенарестат, і клінонат, які показали свою ефективність при лікуванні діабетичної ретинопатії і катаракти. Фідарестат знижував окислювальний стрес при індукованому діабеті у сітківці тварин. Імірестат запобігав розвитку катаракти при діабетичній ретинопатії, перешкоджаючи утворенню сорбіту в кришталику [13].

Інтравітреальні анти-VEGF агенти. Антиваскулярні ендотеліальні фактори росту (анти-VEGF) зумовлюють системне інгібування ангіогенезу [17]. В даний час використовують такі анти-VEGF: пегаптаміб натрію, ранібізумаб, бевацизумаб, афліберцепт. Досліджували ефект анти-VEGF у хворих на ЦД. При цьому спостерігали регресію неоваскуляризації сітківки і поліпшення гостроти зору при діабетичній ретинопатії [5].

Фібрати. Фенофібрат зменшує окислювальний стрес і знижує кількість аполіпопротеїну-А1 (апо-А1), який сприяє відкладанню ліпідів і пошкодженню сітківки [9]. Крім того, фенофібрат запобігає активації АМФ-активованої протеїнази в ендотеліальних клітинах сітківки, що призводить до збільшення синтезу оксиду азоту [9]. Тривале використання фенофібрату знижує ризик розвитку діабетичної ретинопатії та зменшує прояви існуючої ретинопатії.

Інгібітори протеїнази C. Інгібітор ПКС рибоксістаурін зменшує ангіогенез, індукований підвищенням кількості ендотеліального фактору, і нормалізує кровообіг в сітківці діабетичних тварин. Інгібітори ПКС зменшують окислювальний стрес у тварин з ЦД, зменшують потовщення сітківки та поліпшують гостроту зору [6].

Антиоксиданти. Антиоксиданти забезпечують захист від руйнівної дії вільних радикалів на інтимі капілярів і на саму сітківку. Найбільшу антиоксидантну активність мають вітаміни А, С, Е та вітаміноподібні речовини лютеїн і зеаксантин, які мають певну тропність до макули сітківки ока.

Потужним антиоксидантом є ліпоева кислота, яка здатна поглинати вільні радикали, послабити апоптоз клітин сітківки і капілярів, знижувати рівень нітротирозину у щурів. Ліпоева кислота повністю запобігає діабет-індукованому збільшенню активації NF- κ B, зменшуючи рівні VEGF і окислювальну модифікацію білків у сітківці щурів [15]. Одним із найвідоміших препаратів альфа-ліпоевої кислоти є тіоктацид.

Каротиноїди є одними з потужних антиоксидантів. При ЦД вони підвищують рівень лютеїну і зеаксантину у сироватці крові і сітківці [11].

Активатори транскетолази за участю її коферменту тіаміндифосфату використовуються для корекції діабетичних ускладнень. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив призначення вітаміну В₁, або бенфотіаміну, для профілактики і/або запобіганню прогресуванню діабетичних судинних захворювань. Широкий терапевтичний потенціал бенфотіаміну дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять жиророзчинні похідні тіаміну, з метою регуляції активності вільнорадикальних процесів; корекції дисфункції ендотелію; стабілізації клінічного та антиоксидантного ефектів [10]. Бенфотіамін здатний

сприяти корекції мікроциркуляції за участі NO [2, 3, 5]. Комбінована терапія альфа-ЛК і бенфотіаміном у хворих на ЦД протягом 3 місяців супроводжувалась більш позитивним терапевтичним ефектом, вираженим впливом на антиоксидантний стан і агрегацію тромбоцитів, зокрема збільшенням концентрації відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази, зменшенням вмісту малонового діальдегіду, більш виразним пригніченням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів [1].

ВИСНОВКИ

1. Розвиток діабетичної ретинопатії пов'язаний з токсичним впливом гіперглікемії, з розвитком окислювального стресу, з активацією стрес-чутливих систем.

2. Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії включають декілька шляхів: поліоловий (сорбітоловий), гексозаміновий, активацію протеїнкінази С, накопичення кінцевих продуктів глікозування.

3. Для корекції діабетичної ретинопатії використовують інгібітори альдозоредуктази, фібрати, інгібітори протеїнкінази С, антиоксиданти.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

- Бенфотіамін і альфа-ліпоєва кислота в лікуванні автономної невропатії серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу [Текст] / В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, С. Ажмі, О.О. Сергієчко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 3 (43). – С. 35-40.
- Мурашко Н.К. Бенфотиамин – новый путь коррекции эндотелиальной дисфункции в лечении сердечнососудистых заболеваний [Текст] / Н.К. Мурашко // Ліки України. – 2009. – № 5 (131). – С. 87-91.
- Adamis A.P. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group Changes in retinal neovascularization after pegaptamib (Macugen) therapy in diabetic individuals [Text] / A.P. Adamis, M. Altaweel, N.M. Bressler // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 23-28.
- Varile G.R. The rage axis in early diabetic retinopathy [Text] / G.R. Varile, S.I. Pachydaki, S.R. Tari [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 2916-2924.
- Bril V. Treatments for DN [Text] / V. Bril, J. Periph. // Nerv.Syst. – 2012. – Vol. 2. – P. 22-27.
- Campochiaro P.A. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412 [Text] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 45. – P. 922-931.
- Chan P. Resistance of retinal inflammatory mediators to suppress after reinstatement of good glycemic control: novel mechanism for metabolic memory [Text] / P. Chan, M. Kanwar, R.A. Kowluru // Journal of Diabetes and its Complications. – 2010. – Vol. 24, No. 1. – P. 55-63.
- Goldin A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [Text] / A. Goldin, J.A. Beckman, A.M. Schmidt // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 597-605.
- Kim J. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway [Text] / J. Kim, J.H. Ahn, J.H. Kim // Exp. Eye Res. – 2007. – Vol. 84. – P. 886-893.
- Kohda Y. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by highdose thiamine [Text] / Y. Kohda, H. Shirakawa, K. Yamane [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 2008. – Vol. 33, No. 1. – P. 459-472.
- Kowluru R.A. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy [Text] / R.A. Kowluru, Q. Zhong, J.M. Santos // Nutrition & Metabolism. – 2014. – Vol. 11. – P. 1-8.
- Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient [Text] / M. Lorenzi // Exp Diabetes Res. – 2007. – Vol. 10. – P. 1155-1161.
- Madsen-Bouterse S.A. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives [Text] / S.A. Madsen-Bouterse, Kowluru R.A. // Rev Endocr Metab Disord. – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 315-327.
- Ohshiro Y. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase C β -null mice [Text] / Y. Ohshiro, R.C. Ma, Y. Yasuda [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, No. 11. – P. 3112-3120.
- Schleicher E.D., Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy [Text] / E.D. Schleicher, C. Weigert // Kidney International, Supplement. – 2000. – No. 77. – S. 13-18.
- Simó R. Apolipoprotein A₁ is overexpressed in the retina of diabetic patients [Text] / R. Simó, M. García-Ramírez, M. Higuera // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147. – P. 319-325.

17. Simó R. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy [Text] / R. Simó, C. Hernández // *Diabetologia*. – 2008. – Vol 51. – P. 1574-1580.
18. Sohn E.J. Kiom-79 prevents apoptotic cell death and ages accumulation in retinas of diabetic db/db mice [Text] / E.J. Sohn, Y.S. Kim, C.S. Kim [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – Vol. 121. – P.171-174.
19. Wirostko B. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications [Text] / B. Wirostko, T.Y. Wong, R. Simó // *Prog Retin Eye Res.* – 2008. – Vol. 27. – P. 608-621.
20. Zong H. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy [Text] / H. Zong, M. Ward, A.W. Stitt // *Current Diabetes Reports.* – 2011. – Vol. 11, No. 4. – P. 244-252.

Отримано 02.02.2016

ПАТОГЕНЕЗ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ. ОБЗОР

Яницкая Л.В., Гаевая Л.В., Осинская Л.Ф., Прадий Т.П.

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

Резюме. Патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии связаны с токсическим действием гипергликемии на развитие окислительного стресса с активацией стресс-чувствительных систем.

Одним из главных механизмов развития повреждений сетчатки является полиольный путь, который связан с гипоксией, гиперосмолярностью, накоплением сорбитола. Увеличение активности альдозоредуктазы, которая активируется NADPH, предусматривает истощения NADPH, что уменьшает содержание внутриклеточного глутатиона.

Гипергликемия, увеличивая продукцию активных форм кислорода, активирует протеинкиназы С что приводит к развитию диабетической микроангиопатии – увеличению проницаемости сосудов, кровотока, стимуляции эндотелиальной пролиферации и апоптоза и утилизации рецепторов фактора роста. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важную роль в васкуляризации сетчатки.

Увеличение потока глюкозы по гексозаминовому пути может вызвать апоптоз нейронов сетчатки бимодальным образом, то есть, с помощью индукции апоптоза, гликозилирования белков и из-за уменьшения нейропротекторного эффекта инсулина. Хроническое воздействие гипергликемии на сетчатку приводит к накоплению конечных продуктов гликозилирования (AGE), которые играют важную роль в ретинопатии. Они способствуют различным микрососудистым и макрососудистым осложнениям. AGE вызывают увеличение прокоагулянтной активности, повышение проницаемости сосудов. Степень накопления AGE коррелирует со степенью ретинопатии. Существуют данные, что AGE могут инициировать протеинкиназу С и окислительный стресс.

Определение патогенетических механизмов в экспериментальных исследованиях на животных и больных диабетом было целесообразным для предложения современных методов лечения. Как свидетельствуют данные литературы, современные методы лечения диабетической ретинопатии направлены на основные звенья патогенеза, а именно: ингибиторы альдозоредуктазы, активаторы транскетолазы, ингибиторы протеинкиназы С, антиоксиданты и другие.

Введение ингибиторов альдозоредуктазы нормализует уровень сорбитола. В качестве ингибиторов альдозоредуктазы (АР) используют ARIs сорбинил, ранирестат, фидарестат, имирестат, зенарестат, клиностат, которые показали свою эффективность при лечении диабетической ретинопатии и катаракты. Фидарестат снижал окислительный стресс при индуцированном диабете в сетчатке животных. Имирестат предотвращал развитие катаракты при диабетической ретинопатии, препятствуя образованию сорбита в хрусталике.

Антиваскулярные эндотелиальные факторы роста (анти-VEGF) обуславливают системное ингибирование ангиогенеза. Введение анти-VEGF больным СД приводило к регрессии неоваскуляризации сетчатки и улучшению остроты зрения при диабетической ретинопатии.

Использование фибратов – фенофибрат – уменьшает окислительный стресс и снижает количество апополипротеина-А1 (апо-А1). Кроме того, фенофибрат предотвращает активацию АМФ-активированной протеинкиназы в эндотелиальных клетках сетчатки, что приводит к увеличению синтеза оксида азота.

Антиоксиданты обеспечивают защиту от разрушительного действия свободных радикалов на интиму капилляров и на саму сетчатку. Мощным антиоксидантом является липоевая кислота, которая поглощает свободные радикалы, ослабляет апоптоз клеток сетчатки и капилляров. Каротиноиды являются одними из мощных антиоксидантов, они повышают уровень лютеина и зеаксантина в сыворотке крови и сетчатке.

Активаторы транскетолазы с участием ее кофермента тиаминдифосфата, его жирорастворимого производного тиамин-бенфотиамин – используются для коррекции диабетических осложнений.

Бенфотиамин улучшает микроциркуляцию при участии NO, стабилизирует антиоксидантное состояние, в частности увеличением концентрации восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы, уменьшением содержания малонового диальдегида, более выразительным угнетением степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Выводы. Современные методы лечения диабетической ретинопатии направлены на основные звенья патогенеза, позволяют эффективно использовать препараты с целью коррекции дисфункции эндотелия, стабилизации клинического и антиоксидантного эффектов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, окислительный стресс, сорбитоловый путь, альдозоредуктаза, протеинкиназа, антиоксиданты.

PATHOGENESIS AND MECHANISMS OF CORRECTION OF DIABETIC RETINOPATHY. REVIEW

*Yanitska L.V., Gaeva L.V., Osinska L.P., Pradi T.P.**O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Summary. The analyzed contemporary literary sources indicate features of diabetic retinopathy pathogenetic mechanisms associated with toxic effects of hyperglycemia on the oxidative stress development with the subsequent activation of the stress-sensitive systems.

One of the main mechanisms of damage to the retina is the polyol pathway which is associated with hypoxia, hyperosmotics and sorbitol accumulation. Increased activity of aldose reductase, which activates NADPH, provides for NADPH depletion, which reduces content of intracellular glutathione.

Hyperglycemia, increasing the production of reactive oxygen, activates protein kinase C that results in the development of diabetic microangiopathy - an increase in vascular permeability, blood flow, stimulation of endothelial cell proliferation and apoptosis; and disposal of growth factor receptors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in retinal vascularization.

An increase in glucose flow by the hexosamine pathway can lead to apoptosis of retinal neurons in bimodal manner, i.e. through the induction of apoptosis, protein glycosylation and by reducing the neuroprotective effect of insulin. Chronic hyperglycemia affects the retina which leads to accumulation of glycosylation end products (AGE), playing an important role in retinopathy. Age products cause various microvascular and macrovascular complications: increase pro-coagulating activity and enhance vascular permeability. The degree of AGE accumulation correlates with the degree of retinopathy. AGE may initiate protein kinase C and lead to oxidative stress.

Determination of the pathogenic mechanisms in experimental animal studies and diabetes was aimed at defining the advanced treatment methods. According to the literature data, modern treatment for diabetic retinopathy focuses on the main links of pathogenesis, e.g. aldose reductase inhibitors, transketolase activators, protein kinase C inhibitors and other antioxidants.

The administration of aldose reductase inhibitors settles sorbitol content. Sorbinil, ranirestat, fidarestat, imirestat, zenarestat and clinostat may be used as aldose reductase inhibitors, being effective in the treatment of diabetic retinopathy and cataracts. Fidarestat reduces oxidative stress in induced diabetes in the animal retina. Imirestat prevents the development of cataract in diabetic retinopathy, inhibiting the formation of sorbitol in the lens.

Anti - vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) causes the systemic inhibition of angiogenesis. The administration of anti-VEGF to diabetic patients results in regression of neovascularization of the retina and improvement of the visual acuity in diabetic retinopathy.

The use of fibrates (phenofibrate) reduces oxidative stress and decreases apolipoprotein-A1 (apo-A1). In addition, phenofibrate prevents activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells of the retina, leading to increased nitric oxide synthesis.

Antioxidants provide protection against the destructive effect of free radicals on the inner tunica of the capillaries and the retina. A powerful antioxidant is the lipoic acid that absorbs free radicals, negatively affects apoptosis of retinal cells and capillaries. Carotenoids are one of the most powerful antioxidants, they increase levels of lutein and zeaxanthin in serum and retina.

Transketolase activators, combined with its coenzyme thiamine diphosphate and its fat-soluble derivative of thiamine – benfothiamine, are used for correction of diabetic complications.

Benfothiamine improves microcirculation using the NO compound, it settles the antioxidant status by increasing concentration of reduced glutathione, glutathione peroxidase activity, decreasing malondialdehyde content and higher suppression of the platelet aggregation rates.

Conclusion. Great therapeutic potential of the offered modern treatment for diabetic retinopathy focuses on the main pathogenetic mechanisms, correction of endothelial dysfunction and management of clinical and antioxidant effects.

Key words: Diabetic retinopathy, hyperglycemia, oxidative stress, polyol pathway, inhibitors of aldoreductase and proteinkinase, activators of transketolase, antioxidants.

СПАДКОЄМЦІ ГОСПІТАЛЬЄРІВ НА СТОРОЖІ ЗДОРОВ'Я ТА ЖИТТЯ (до 135-річчя служби швидкої медичної допомоги в Україні)

Дудка П.Ф., Тарченко І.П., Добрянський Д.В., Резнікова Н.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
ddobr@meta.ua*

Рецензенти: проф. Васильєва І.В., проф. Попов М.В.

Анотація. Стаття описує історію швидкої медичної допомоги, починаючи з Середньовіччя, коли в Єрусалимі було відкрито шпиталь, де монахи доглядали за хворими та пораненими паломниками. Їх називали госпітальєрами. Це був прототип майбутньої служби швидкої медичної допомоги.

Перша станція швидкої допомоги у світі була заснована у Відні в 1881, після великої пожежі у театрі комічної опери у Відні.

Одна із перших в Російській імперії станцій швидкої медичної допомоги почала працювати 29 квітня 1903р. в Одесі.

Служба швидкої медичної допомоги в Києві почала працювати у 1881, коли за ініціативи Товариства київських лікарів був організований Гурток лікарів з метою лікарських чергувань. У 1884 було засновано Товариство швидкої медичної допомоги, а Статут організації було схвалено Міністерством закордонних справ. Першим керівником Товариства був майор В. Проценко.

Організація функціонувала завдяки меценатській допомозі таких осіб, як Л.І. Бродський, брати Терещенко, С.С. Могиловцева, подружжя Попових та інших.

Перші спеціалізовані команди швидкої допомоги почали працювати у довоєнні роки: у 1932 було створено першу акушерську команду, у 1934 – першу педіатричну.

У 1960 р. Київська станція швидкої допомоги набула статусу Республіканської, а з 1965 стала Всесоюзною школою підвищення кваліфікації.

Відкриття музею було присвячено 100-річному ювілею станції. Це була виставка, що зображувала історію станції та цікаві факти з життя працівників станції.

На сьогодні Станція швидкої медичної допомоги в Києві працевлаштовує багато кваліфікованих спеціалістів. Вона володіє автопарком найшвидших автомобілів, великим госпіталем на Братиславській вулиці та мережею підстанцій, побудованих багато років тому, які все ще функціонують. Все це забезпечує вчасну та висококваліфіковану медичну допомогу людям.

Ключові слова: госпітальєри, історія медицини, швидка медична допомога.

Мчать вулицями міста машини з коротким сполученням цифр – 103. Мерехтять яскраві волошкові вогники, розривають повітря сирени, начебто волаючи: «Тривога! Тривога!» Ці сирени і тривожні вогні на коротку мить відривають нас від примар особистого сьогоднішнього, нагадуючи: все те, що нас оточує – ілюзія, яка може зникнути кожної миті. І в цих сиренах, в стрімкому русі білих машин з синіми волошками, серед різнокольорового автопотoku є щось дуже справжнє. Можливо, це єдина реальність у лабіринті нашого життя, яка потребує допомоги.

Перша медична допомога – це служба, знайома у всьому світі, яка пройшла в своєму розвитку довгий шлях. Історія свідчить про те, що ще в давні часи єгипетські жерці надавали швидку допомогу при переломах кінцівок, накладаючи для іммобілізації пальмове листя. Знаменитий лікар Гіппократ описував способи невідкладної допомоги при вивихах, переломах та інших травматичних ушкодженнях.

В епоху Середньовіччя з'являються перші письмові згадки про створення служби, яка

надавала медичну допомогу пораненим та хворим воїнам – християнам, коли точилася запекла війна меж хрестоносцями та військами лідера мусульман султана Саладіна. Саме тоді, на Сході, з'явився прототип майбутньої служби швидкої допомоги в світі.

У середині XI століття – за різними джерелами, в 1048 р. чи 1070 р., один з купців італійського приморського міста-республіки Амальфі, що знаходився на півдні Неаполя, отримав дозвіл на відкриття в Єрусалимі, недалеко від місця Гроба Господнього, госпіталю. Цього купця звали Мауро, і своїй лікарні він надав ім'я Іоанна Хрестителя.

Незабаром тут зібралось невелике братство ченців, яке доглядало за хворими та пораненими паломниками, які приїжджали з Європи. А сам госпіталь перетворився на великий монастир з лікарнями, церквою святої Марії Латинської і каплицею святої Марії Магдаліни.

Згодом тут побудували церкву в ім'я святого Іоанна Хрестителя і новий великий госпіталь. Перших братів-ченців стали називати госпітальєрами, або іоннітами (рис. 1). В 1099 р. братство іоаннітів було перетворено в орден,

який очолив Жерар де Торн. 15 лютого 1113 р. Римський папа Пасхалій XI офіційно визнав Орден Госпітальєрів, який називався Орденем вершників госпіталю святого Іоанна Єрусалимського.

Члени Ордену доглядали за хворими та пораненими, а з першої половини XII сторіччя почали брати участь у війнах з мусульманськими державами – Ліваном, Сирією, Палестиною – і охороняти паломників, які прибували в Палестину. Братство стало приймати у свої члени лицарів, зобов'язуючи їх захищати паломників у дорозі.



Рис 1. Члени ордену Госпітальєрів.

Паломники з Європи під час подорожі до святих місць забезпечувалися лікуванням, житлом, їжею, охороною. Іоанніти ховали померлих і допомагали звільняти хрестоносців з мусульманського полону.

В 1120 р. римський папа Каліст II затвердив «Правила Ордену іоаннітів», складені першим магістром ордена Раймондом де Пюї. У герб, печатку і прапор – штандарт ордена – було включено зображення білого восьмиконечного хреста на

червоному полі, що символізувало бездоганність лицарської честі на кривавому полі війни [2, 6]. Хрест тлумачився як символ християнських чеснот (розсудливості, справедливості, сили духу, стриманості), а вісім його кутів – вісім кращих якостей християнина: віри, милосердя, правди, справедливості, безгрішності, смиренності, ширості, терпіння (рис. 1).

Першу в світі станцію швидкої медичної допомоги (ШМД) було започатковано у Відні у 1881 р., після великої пожежі у Віденському театрі комічної опери [9].

На початку 20 ст. станції ШМД були відкриті в Україні: Одесі, Харкові, Києві. В Одесі розпочала роботу одна з перших (тоді в Російській імперії) станцій швидкої допомоги 29 квітня 1903 р.

Зародження швидкої медичної допомоги в Києві можна віднести до 1881 р. На той час стаціонарну медичну допомогу надавали в університетських, приватних або відомчих клініках.

За ініціативи Товариства київських лікарів, був організований Гурток лікарів з метою лікарських чергувань. В 1881 р. почесний член цієї організації, професор Юлій Іванович Мазон (у 1870-1883 рр. він очолював київське відділення Товариства Червоного Хреста) запропонував відкрити в місті станцію швидкої медичної допомоги. Незабаром перша станція відчинила свої двері. Вона розмістилася на вул. Хрещатик, 18 – на третьому поверсі того ж самого будинку, де засідала Міська Дума (рис. 2). Тут на добровільних засадах працювали до двадцяти лікарів. Діяльність пункту мала характер здебільшого філантропічний. Допомога при нещасних випадках і травмах надавалася безкоштовно, а за виїзди треба було платити [1, 7].

Поступово кількість звернень по допомогу збільшувалася, і через деякий час пункт швидкої допомоги був уже не в змозі задовольнити зростаючі

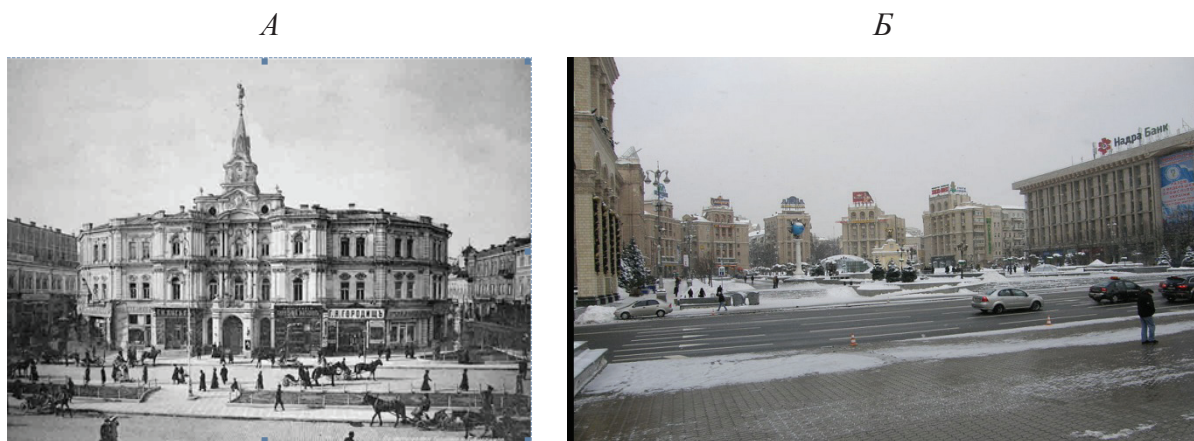


Рис. 2. Будинок Міської Думи на вул. Хрещатик, 18; світлина 1883 р. (А); Площа Незалежності на місці колишньої Міської Думи; фото 2016 р. (Б).

потреби киян. Крім того, деякі лікарі відмовлялися від неприбуткових викликів, а інші звільнялися.

Отже, в місті назріла проблема організації повноцінної служби. Тому у 1884 р. було створене Товариство швидкої медичної допомоги, яке мало свій статут, затверджений Міністерством внутрішніх справ. Першим головою правління був міський голова В.М. Проценко [7].

До нової організації увійшли засновники, покровителі, почесні, довічні та дійсні члени і, власне, працівники: професори університету Конрад Вагнер, Володимир Високович, Микола Оболенський, Іван Сікорський, Карл Трітшель, інженер Артур Абрагамсон, цукрозаводчик Лев Бродський, актор і режисер Микола Соловцов та інші [5, 8].

Товариство доклало чимало зусиль до того, щоб 30 червня 1902 р. почала працювати Київська

станція швидкої медичної (спочатку рятувальної) допомоги. Функціонувала вона на кошти, зібрані на благодійних вечорах, пожертвування та асигнування Київської міської думи. Ініціатором відкриття станції швидкої медичної допомоги був громадський діяч професор Казимир Модзелевський. Розміщувалася ця служба в тісних і непридатних приміщеннях будинку по вул. Пирогова, 6 (будинку не зберігся) (рис. 3).

В будинку на Пирогова, 6 були обладнані приймальня, кімната для чергових лікарів, перев'язувальна, амбулаторія, аптека, канцелярія та інші приміщення (рис. 4).

Першим завідувачем був лікар Є.Ф. Гнус [4, 10]. У день відкриття станція мала у своєму розпорядженні дві австрійські кінні карети, придбані на пожертви відомих меценатів М.А. Терещенка, А.А.



Рис. 3. Лікар рятувальної станції на вул. Пирогова, 6 віддає рапорт про готовність до роботи; фото 1902 р. (А); будинок на вул. Пирогова, 6, побудований на місці зруйнованої першої станції ШМД у м. Києві, яка функціонувала у 1902-1907 рр; фото 2016 (Б); пам'ятна дощечка на будинку (В);

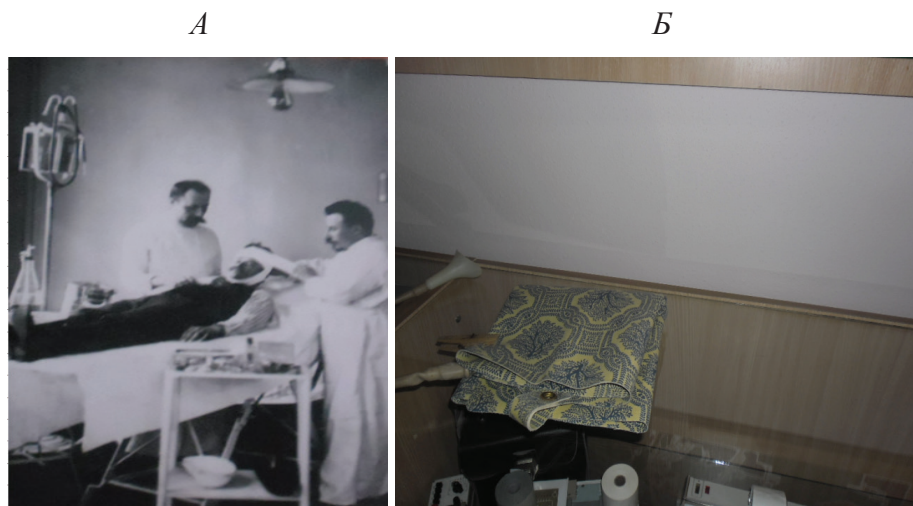


Рис. 4. Амбулаторія рятувальної станції на вул. Пирогова, 6 (А); киснева подушка (Б). Фото 1902 р.

Абрамсона, В.В. Контовта. Управляли каретами київські велосипедисти-любители (рис. 5). Для виїздів придбали 6 коней. Кожна карета була укомплектована двома сундучками: в одній зберігалися хірургічний інструментарій, перев'язувальні матеріали, ліки, в іншій – протиотруйні засоби. Карети були також оснащені подушкою з киснем, підголовником, ношами, тощо. У разі масових травм на станції зберігалися для кожної карети перев'язувальні матеріали, факели, пожежні маски, шини. У 1909 р. друга Київська біржова артіль подарувала станції карету-ландо для перевезення хворих пасажирів із залізничного вокзалу в місто [7].



Рис. 5. Карета швидкої допомоги. Світлина кінця 19 – початку 20 ст.

В аптеці станції був запас лікарських засобів, шафа для дезінфекції формаліном, автоклав, сухий стерилізатор. Штат станції тоді складався з докторського персоналу (завідувача і 8 чергових лікарів), 5 санітарів, 3 візників, двірника, кур'єра і економа. Щодня з 9 ранку до 23 вечора чергували два лікарі.

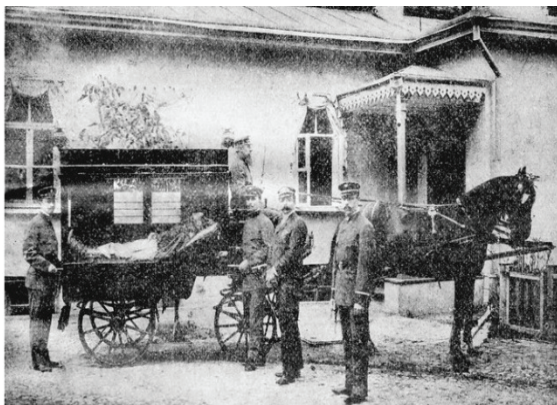
Вночі залишався чергувати один лікар. Постійно при будь-якій погоді наготові стояла запряжена кіньми одна карета, яка через 1-2 хвилини після звернення з проханням про допомогу виїжджала на виклик, а її місце відразу займала інша карета (рис. 6). У випадках виникнення пожеж з великою кількістю потерпілих залучалися додаткові медичні засоби та скликався весь персонал станції. Протягом 6 місяців 1902 р. станція виконала 2006 виїздів.

Згідно зі статутом, Товариство мало на меті надавати безкоштовну невідкладну допомогу в нещасних випадках і при раптових захворюваннях, що траплялися на вулицях міста Києва, в усіх публічних місцях, на фабриках, заводах, залізницях в межах м. Києва, а також надавати таку допомогу і мешканцям приватних осель, але тільки у разі реальної загрози життю хворого. В інших випадках послугами рятувальної станції можна було скористатися за плату (до 10 руб. за перевезення), але інфекційних хворих не обслуговували взагалі. Цікавим було ще одне правило: щоб доставити на станцію постраждалого, потрібно було покликати постового городского або чергового двірника, які повинні були відвозити хворого на станцію швидкої допомоги, від чого вони не мали права відмовитись [5, 8].

Станція користувалася все більшою популярністю у жителів міста, але коштів для її функціонування бракувало. Для підтримки роботи проводилися благодійні вистави, видавалися календарі, довідкові та адресні книги, випускалися художні марки, листівки. Був створений Дамський комітет, який організовував бали, вечори *Cabaret*, кошти від яких йшли на потреби станції швидкої допомоги [7].

Фінансові справи поліпшувалися завдяки допомогі знаменитих філантропів Л.І. Бродського, братів Терещенків, С.С. Могильовцева, подружжя

А



Б



Рис. 6. Кінна карета рятувальної станції на вул. Пирогова, 6 (А); екіпажі (Б). Фото 1902 р.

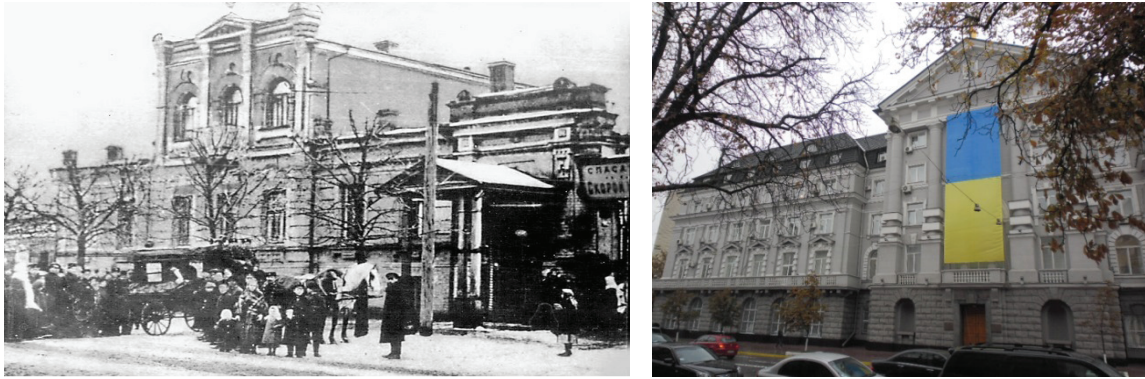


Рис. 7. Станція ШМД на вул. Володимирській, 33; світлина 1907-1912 рр. (А); зараз на цьому місці знаходиться будівля управління СБУ; фото 2014 р. (Б).

Попових та ін. Це дало можливість придбати садибу по вулиці Володимирська, 33 (рис. 7), куди у 1907 р. станція переїхала з приміщень по вул. Пирогова, 6. Садиба належала професору – акушеру Георгію Рейну.

Пан Рейн тривалий час працював у Київському університеті св. Володимира, але згодом був переведений до Петербургу. Свою садибу в Києві передав у розпорядження Товариства швидкої допомоги [5, 8].

Але довго затриматися тут персонал не зміг, земельна ділянка була мала. Тому, в 1913 р. її обміняли на садибу по вул. Рейтарській, 22. Тимчасово станція перебазувалася на вул. Ново-Павлівську (сьогодні – Юрія Коцюбинського). Почалося будівництво нової станції швидкої медичної допомоги.

На кращий фасад лікарні оголосили конкурс. Переміг проект відомого Київського зодчого Йосипа Зекцера, витриманий в дусі флорентійського ренесансу. Тонко промальований фасад був прикрашений ліліями – символом Флоренції, а також

шестикутними зірками, які в той час слугували поширеною емблемою швидкої допомоги [3]. На першому поверсі передбачалося 15 приміщень для лікарів, прийому хворих, аптеки та інших службових потреб. Проектування й будівництво було здійснено в 1912-1914 рр. (рис. 8).

Між іншим, в бетонній огорожі центрального балкона будівлі на вул. Рейтарській, 22 тривалий час можна було побачити прорізані літери, що склалися у назву Товариства Швидкої медичної допомоги. Але до нинішнього часу цей напис утрачено. Та й сама чудова будівля лікарні (що давно вже не належить службі швидкої допомоги), на жаль, уже не один рік чекає на ремонт.

У 1913 р. Товариство придбало на пожертвування 4 автомобілі (рис. 9) і звернулося до Міської Думи з проханням зобов'язати всі екіпажі в місті звільняти дорогу автомобілям і каретам швидкої допомоги (раніше це стосувалося тільки пожежних команд).

Почалася перша світова війна, і 29 серпня 1914 р. в головному корпусі станції відкрився хірургічний

А



Б



Рис. 8. Будинок швидкої медичної допомоги по вул. Рейтарській, 22 (А); пам'ятна табличка на будинку (Б). Фото 2015 р.

Б



Рис. 9. Перший автомобіль ШМД в м. Києві, вул. Рейтарська, 22 (А); реклама Київської станції ШМД (Б). Фото початку 20 ст.

А

Б



Рис. 10. Бригада ШМД на ношах привезла хворого до станції ШМД на вул. Рейтарська, 22 (А); первинна обробка рани потерпілого в перев'язувальній кімнаті (Б). Фото початку 20 ст.

лазарет (рис. 10). На заміну головного корпусу Товариству дали безпроцентний кредит на 25 років в розмірі 100 тис. карб. Але станція так і продовжувала працювати у флігелі по вул. Рейтарській, 22 [7].

У воєнний час на станцію були покладені додаткові завдання по перевезенню поранених з вагонів санітарних летючок. В роки громадянської війни, під час вуличних боїв у місті, медичні працівники станції активно надавали медичну допомогу всім пораненим (рис. 11).

Незважаючи на розруху, безробіття, голод та відсутність належного фінансування, швидка допомога в м. Києві продовжувала функціонувати. У 1919 р. був опублікований декрет про націоналізацію станції швидкої допомоги, але фінансування лишалося мізерним. У зв'язку з цим Губвиконком у 1923 р. дозволив збирати пожертви серед киян і підприємств на підтримку швидкої допомоги, а також здійснювати платне перевезення хворих.

Популярність швидкої допомоги постійно зростала. Якщо в 1924 р. було виконано 6,3 тис.

виїздів, то в 1933 р. – вже 16,5 тис.

Згодом справа швидкої медичної допомоги перейшла в державні руки. Перші спеціалізовані бригади почали функціонувати ще в довоєнні роки: у 1932 р. створили першу акушерську бригаду, у 1934 р. – першу педіатричну.

У 1940 р. на станції щодоби виїжджали 18 бригад швидкої допомоги, працювало 270 чоловік, з яких 49 були лікарями. В цей останній передвоєнний рік було виконано 53,8 тис. виїздів (рис. 12).

У період німецько-фашистської окупації станція ШМД не працювала. Обладнання, майно, апаратура, майстерні, документація – все було розграбовано або знищено. Вціліли тільки приміщення. Після звільнення Києва в 1943 р. станція відновила свою роботу. Близько 100 осіб персоналу загинули під час війни. Все потрібно було починати спочатку. Отримали лише один вантажний автомобіль і один візок. Лікарі ходили на виклики, в основному, пішки. Штат станції складався всього з 9 чоловік. Власними силами колектив відновив приміщення,

А



Б



Рис. 11. Кімната виїзних лікарів (А); надання допомоги потерпілому (Б) Фото 1921 р.

А



Б



Рис. 12. Перев'язувальна кімната (А); центральна диспетчерська станції ШМД (Б) на вул. Рейтарська, 22.

майстерні та гараж.

У 1945-1946 рр. станція отримала 11 вантажних автомобілів. З 1948 р. почали надходити санітарні автомобілі ГАЗ-АА, а з 1953 р. – легкові ЗІМ і ЗІС. У цей непростий для київської станції час, у 1948 р. колектив очолила Наталія Андріївна Ленгауер

(рис. 13). Під її керівництвом станція перетворилася на передовий медичний заклад не тільки в Києві, а й в усьому колишньому Радянському Союзі.

З 1960 р. київська станція швидкої допомоги стає Республіканською, а з 1965 р. – Всесоюзною школою передового досвіду. У 1963 р. для неї побудували

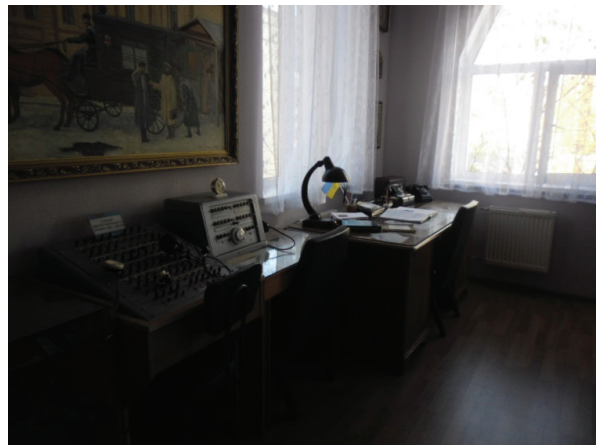


Рис. 13. Ленгауер Н.А. в перші дні на посаді головного лікаря станції ШМД м. Києва (А); кабінет головного лікаря (Б). Фото 1948 р.

А



Б



Рис. 14. Будинок швидкої допомоги по вул. Б. Хмельницького, 37-б у 60-ті роки (А); будівля після реконструкції у 2016 р (Б).

нове приміщення на вул. Б. Хмельницького, 37-б (колишня вул. Леніна) (рис. 14).

З 1989 р. Київську міську станцію ШМД очолює заслужений лікар України Вершигора Анатолій Васильович. Під його керівництвом приміщення станції ШМД було реконструйоване, диспетчерська зала обладнана найсучаснішою апаратурою. В приміщенні станції з нагоди 100-річного ювілею відкрився музей, експозиція якого розповідає про історичне минуле станції (рис. 15).

Сьогодні служба швидкої медичної допомоги м. Києва має великий загін фахівців, для неї створили цілий парк дійсно швидких «карет», збудували велику лікарню на вулиці Братиславській, 3 та мережу підстанцій.

Автори статті висловлюють велику подяку головному лікарю Центру екстренної медичної допомоги та медицини катастроф, заслуженому лікарю України Вершигорі Анатолію Васильовичу за дозвіл працювати в музеї станції швидкої допомоги, користуватися історичними матеріалами,

експозиціями музею, за увагу до студентів стоматологічного факультету, братам Андрію та Миколі Горохам, які приймали участь в підготовці до створення цього матеріалу. Особлива подяка ветерану станції швидкої допомоги, розпоряднику музею Костіну Денису Пилиповичу за розуміння та допомогу в процесі роботи в музеї.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Будинок Київської Думи [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.uk.wikipedia.org/wiki/Будинок-Київської-думи#/media/File:Dum_sq7.

А



Б



В



Рис. 15. Центр екстренної медичної допомоги та медицини катастроф на вул. Б. Хмельницького, 37-б: диспетчерська зала (А), музей станції ШМД (Б), кімната з експозиціями музею (В). Фото 2016 р.

2. Госпитальеры [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.ru.rfwiki.org/wiki/Госпитальеры gospital.php
3. Зекцер Иосиф Абрамович [Электронный ресурс] Режим доступа: [www.ru.wikipedia.org/wiki/Зекцер Иосиф Абрамович](http://www.ru.wikipedia.org/wiki/Зекцер_Иосиф_Абрамович)
4. Кальницкий М. Карету мне [Электронный ресурс] / М. Кальницкий // Режим доступа: www.interestny.kiev.ua/karetu-mne/
5. Кальницкий М. Швидка медична допомога в Києві [Электронный ресурс] / М. Кальницкий // Вечірній Київ. – 14.08.2012. – № 77 (18969). Режим доступа: www.eveningkiev.com/ua/18969/art/1349941890.html
6. Католики-госпитальеры [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.hrono.ru/religia/katolik/
7. Київській міській станції швидкої допомоги – 100 років [Текст] / А.В. Вершигора, Л.І. Городченко, В.Т. Єригіна [та ін.] // К.: Основа, 2002. – 56 с.
8. Ковалинский В. Юбилей Скорой [Электронный ресурс]. <https://www.interestny.kiev.ua/yubiley-skoroy/>
9. Коган Н.Н. История скорой помощи [Электронный ресурс] / Н.Н. Коган // Режим доступа: www.science-techno.ru/nt/article/istoriya-“skoroipomoshchi”.
10. Тоцкий О. Будни скорой помощи [Электронный ресурс] / О. Тоцкий // Режим доступа: www.tov-tob.livejournal.com/80598.html

Отримано 01.03.2016

НАСЛЕДНИКИ ГОСПИТАЛЬЕРОВ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ И ЖИЗНИ (к 135-летию службы скорой медицинской помощи в Украине)

Дудка П.Ф., Тарченко И.П., Добрянский Д.В., Резникова Н.М.

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, Киев, Украина

Аннотация. Статья описывает историю скорой медицинской помощи, начиная со Средневековья, когда в Иерусалиме был открыт госпиталь, где монахи ухаживали за больными и ранеными паломниками. Их называли госпитальерами. Это был прототип будущей службы скорой медицинской помощи.

Первая станция скорой помощи в мире была основана в Вене в 1881 году, после большого пожара в театре комической оперы в Вене.

Одна из первых в Российской империи станций скорой медицинской помощи начала работать 29 апреля 1903г. в Одессе.

Служба скорой медицинской помощи в Киеве начала работать в 1881 году, когда по инициативе Общества киевских врачей был организован Кружок врачей с целью врачебных дежурств. В 1884 было основано Общество скорой медицинской помощи, а Устав организации был одобрен Министерством иностранных дел. Первым руководителем Общества был майор В. Проценко.

Организация функционировала благодаря меценатской помощи таких лиц, как Л.И. Бродский, братья Терещенко, С.С. Могиловцева, супруги Поповы и других.

Первые специализированные команды скорой помощи начали работать в довоенные годы: в 1932 была создана первая акушерская команда, в 1934 – первая педиатрическая.

В 1960 г. Киевская станция скорой помощи приобрела статус Республиканской, а с 1965 стала Всесоюзной школой повышения квалификации.

Открытие музея было приурочено к 100-летию юбилею станции. Это была выставка, которая изображала историю станции и интересные факты из жизни работников станции.

На сегодня Станция скорой медицинской помощи в Киеве трудоустраивает много квалифицированных специалистов. Она владеет автопарком самых быстрых автомобилей, большим госпиталем на Братиславской улице и сетью подстанций, построенных много лет назад, которые все еще функционируют. Все это обеспечивает своевременную и высококвалифицированную медицинскую помощь людям.

Ключевые слова: госпитальеры, история медицины, скорая медицинская помощь.

SUCCESSORS OF HOSPITALLERS GUARDING HUMAN LIFE AND HEALTH

Dudka P.F., Tarchenko I.P., Dobrianskiy D.V., Reznikova N.M.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article describes history of emergency medical service since the Middle Ages, when in Jerusalem the hospital, where monks cared for the sick and wounded pilgrims, was opened. They were called Hospitallers. The prototype of the future emergency medical service (EMS) appeared at that time in the East.

The first emergency station in the world was founded in Vienna in 1881, after the huge fire at the Vienna Theatre of comic opera.

One of the first (in the Russian Empire at that moment) emergency stations started to operate in April 29, 1903 in Odessa.

The emergency medical service in Kyiv originated in 1881, when after the initiative of Kyiv Society of Doctors, The Club of Doctors for Medical Duty was organized. In 1884 The Society of Emergency Medical Service, with its regulations approved by the Ministry of Internal Affairs, was founded. The first chief of the Society was Mayor V. Protsenko.

The organization functioned due to the financial participation of famous philanthropists L. I. Brodsky, brothers Tereshchenko, S. S. Mohylytseva, the Popovs couple and others.

The first specialized teams began to operate in the pre-war years: in 1932, the first obstetric team was created, and in 1934 – the first pediatric one.

In 1960 Kyiv emergency station became the Republican, and since 1965 it has become the All-Union School of Advanced Experience.

The museum opening was dedicated to its 100th anniversary, it has the exhibition depicting history of the station and interesting facts from work of its employees.

Nowadays the Emergency Medical Service in Kyiv employs many qualified specialists. It possesses the car park of fast “ambulance vehicles” as well as a great hospital in Bratyslavska Street and network of sub-stations built many years ago, still functioning. All these items provide for timely and highly qualified medical care for people.

Key words: hospitallers, history of medicine, emergency medical assistance

МОТРИЧ МИКОЛА СЕМЕНОВИЧ (до 120 річниці від дня народження)

Традиційно у розділі «Хроніки» ми розповідали про видатних медиків-науковців, професорів, які зробили вагомий внесок у науку та підготовку наукових кадрів, й самі були лікарями найвищої кваліфікації. Однак, вирішальну роль у різних ланках охорони здоров'я завжди відігравали практичні лікарі, які щоденною копіткою, самовідданою працею відновлювали здоров'я мільйонам пацієнтів, а нерідко й виривали їх з обіймів смерті. Тому журнал «Медична наука України» розпочинає серію статей про видатних лікарів-практиків. Започаткуємо ці публікації розповіддю про лікаря-хірурга Мотрича Миколу Семеновича, випускника КМІ (тепер НМУ імені О.О. Богомольця) 1925 року, 120-річчя якого буде відмічено цього року.

Народився М.С. Мотрич 27 жовтня 1896 р. в Прилуках Полтавської губернії (тепер Чернігівська область) в родині службовця міського відділення банку. Мати займалась домашнім господарством, виховувала трьох дітей. Батько Семен Корнійович працював у Прилуцькому міському суспільному банку, спочатку писарем, а потім – бухгалтером. За багаторічну добросовісну працю батько був тричі «всемилюстейше» відзначений. Спочатку – званням «особистого почесного громадянина», потім – золотою медаллю «За усердие» для носіння на Станіславській стрічці, пізніше – званням «нащадного почесного громадянина».

У 1916 р. М.С. Мотрич закінчив Прилуцьку гімназію і вступив на медичний факультет Київського Імператорського університету ім. Св. Володимира. У 1917 р. помер батько, і Микола вимушений був перервати навчання й піти працювати, допомагати матері і своїм неповнолітнім братам. Довелося працювати контролером у Земській спілці, переписувачем, завідувачем гарнізонного клубу Прилуцького повітового військкомату, інспектором Київського губвідділу РСІ, робітником паперового магазину «Оборіт», посудомийником столової робфаку КІНГ.

У 1925 р. М.С. Мотрич закінчив Київський медінститут. 17.11.1927 р. він склав іспит, захистивши кваліфікаційну працю «Позауразова вагітність», і отримав кваліфікацію лікаря.

Де тільки не прийшлося лікарю М.С. Мотричу працювати за направленням Батьківщини: ординатором Пироговської лікарні м. Вінниці; завідувачем медамбулаторії при Новогребецькому цукровому заводі на Вінничині; окружним судмедекспертом в Прилуках; завідувачем Малодівицької райлікарні на Чернігівщині; ординатором хірургічного відділення



Прилуцької міжрайлікарні; клінічним ординатором кафедри дитячої хірургії Київського медінституту; травматологом ортопедичної лікарні; ординатором хірургічного відділення центральної окружної лікарні Південно-Західної залізниці; виїзним лікарем Київської станції швидкої допомоги.

А потім почалася війна. М.С. Мотричу, як досвідченому фахівцю, запропонували евакуюватися разом з сім'єю за Урал і там лікувати евакуйованих та місцевих жителів. Та він відмовився від цієї пропозиції. 24 червня 1941 р. лікар Микола Мотрич пішов добровольцем до лав Червоної Армії. Його призначили начальником відділення автохірургічного загону № 65 Південного фронту. Наприкінці вересня цей загін був обстріляний ворогом і оточений, а всі, хто залишилися живими, потрапили до фашистського полону – у Бориспільський табір військовополонених. Чинити опір фашистам було нелегко. Тож групка чоловіків, серед яких був і Микола Мотрич, вирішили спробувати втекти. І їм вдалося це зробити 24 жовтня 1941р. Пішки йшли на північ Київщини і дійшли до лісів Іванківського району, а згодом – і до райцентру. Та ворог окупував й Іванків.

Нелегко було працювати «під носом» у фашистів на тимчасово окупованій території. Та М.С. Мо-

трич – з листопада 1941 по листопад 1943 років – хірург і гінеколог Іванківської лікарні – усіма силами намагався полегшити страждання хворим людям з місцевого населення, які не змогли евакуюватись, – лікував, оперував. Багатьох молодих жінок і чоловіків йому вдалося звільнити від примусового вигнання в Німеччину, засвідчуючи спеціальній комісії факти того чи іншого «тяжкого» захворювання. З особливою увагою ставився Микола Семенович до поранених бійців Червоної Армії. Допомагав медикаментами партизанам із з'єднання С.А. Ковпака.

10 листопада 1943 р. радянські війська звільнили Іванківський район від фашистів. А вже 11 листопада завідувач райвідділом охорони здоров'я наказом № 1 призначив лікаря-хірурга Мотрича М.С. завідувачем Іванківської районної лікарні. Цим же наказом на роботу був прийнятий і перший повоєнний медперсонал.

Працюючи провідним хірургом в Іванківському районі, М.С. Мотрич показав себе висококваліфікованим спеціалістом, який досконало володів усіма порожнинними операціями. За час роботи хірургом ним зроблено 10800 різних абдомінальних утручань. Він був безмежно відданий професії, лікарня була його другою домівкою. Для Миколи Семеновича не існувало вихідних і свят, коли в лікарні знаходилися тяжкохворі. Саме тому він користувався величезним авторитетом серед мешканців Іванківського району і колег.

Микола Семенович був не тільки прекрасним лікарем, а й талановитим організатором. В Іванківській ЦРЛ за керівництва М.С. Мотрича було розширено терапевтичний стаціонар, добудовано хірургічне відділення, жіноча консультація і пологовий будинок, клінічна лабораторія. Завдяки великим зусиллям М.С. Мотрича, лікарня була оснащена рентгенівською установкою і фізіотерапевтичним кабінетом. У Іванківському районі він створив цілу мережу лікарняних закладів, наступникам залишилося лише поліпшувати і зміцнювати їх матеріально-технічну базу. А очолював він колектив Іванківської ЦРЛ по 1960 рік.

Микола Семенович був не тільки талановитим хірургом і наставником молодих лікарів, брав активну участь в громадському житті району. Він не-

дноразово обирався депутатом селищної та районної рад, делегатом з'їздів хірургів УРСР та СРСР, виступав у пресі зі статтями на санітарно-просвітницьку тематику.

За заслуги в галузі охорони здоров'я Микола Семенович був нагороджений орденом «Знак пошани» (1960), медаллю «За доблесну працю у Великій Вітчизняній війні» (1945), знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1947).

Помер М.С. Мотрич 4 лютого 1965 року. Гроб з тілом відомого лікаря був установлений для прощання в районному будинку культури, що знаходився на території центрального парку райцентру Іванків. Не дивлячись на тріскучий мороз (мінус 30 градусів), у парку зібралась величезна кількість людей. А під час похоронної процесії на всіх промислових підприємствах Іванкова одночасно на одну хвилину була включена сирена, сигналізуючи про невинуватість втрату.

Пам'ятають добрі справи відомого хірурга вдячні земляки. В Іванківському районному музеї представлені матеріали про відомого земляка. Вже більше 20 років одна з вулиць Іванкова носить ім'я лікаря Мотрича. А на честь 110-ї річниці від дня його народження (2006) на вулиці встановили меморіальну дошку з портретом хірурга. Так зберігають земляки пам'ять поколінь про цю неординарну особистість, лікаря від Бога.

СТАТТІ ПРО ПЕРСОНАЛІЮ

1. 10 000 операцій лікаря **Мотрича** // **Київська правда**. – 09.05.1951 р. – С. 3.
2. 33 роки самовідданої праці // **Червоний промінь**. – 28.10.1956 р. (№ 87). – С. 2.
3. **Ювілей сільського лікаря** // **Київська правда**. – 27.10.1956 р. (№ 213). – С. 3.
4. **З ім'ям лікаря Мотрича на вустах** // **Трибуна праці**. – 31.01.2004 р. (№ 7). – С. 2.

**Печковський К.Є., к. мед. н.,
асистент кафедри терапевтичної
стоматології НМУ імені О.О. Богомольця**

ДОРОШЕНКО СВІТЛАНА ІВАНІВНА (до 80-річного ювілею)

Серед відомих стоматологів-науковців України особливе місце посідає ім'я академіка НАН України і АН ВШ України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри ортопедичної стоматології та ортодонтії ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ», головного редактора журналу «Сучасна ортодонтія», члена правління Української асоціації ортодонтів Дорошенко Світлани Іванівни (народилась 4 березня 1936 року).

Її трудовий стаж – 57 років, із яких 40 – віддано НМУ ім. О.О. Богомольця.

У 1953 р. Світлана Іванівна з відзнакою закінчила Київську фельдшерсько-акушерську школу, а в 1958 р. – стоматологічний факультет КМІ, і також з відзнакою.

У 1959-1965 рр. С.І. Дорошенко працювала стоматологом та ортодонтом дитячої поліклініки Дарницької лікарні № 2. У 1965-1968 рр. навчалася в аспірантурі при кафедрі ортопедичної стоматології КМІ, яку закінчила захистом кандидатської дисертації: «Влияние сагиттальных аномалий на функцию жевания и речи». У 1968-1970 рр. вона – лікар-ортодонт дитячого відділення стоматологічної поліклініки КМІ.

У 1970 р. С.І. Дорошенко переведена на посаду асистента кафедри ортопедичної стоматології КМІ, а 1982 р., у зв'язку з розподілом кафедри, на кафедру пропедевтики ортопедичної стоматології та ортодонтії. З 1987 р. працювала доцентом цієї ж кафедри, багато років була керівником наукового студентського гуртка. В 1991 р. захистила докторську дисертацію: «Подготовка полости рта и ортопедическое лечение при зубочелюстных деформациях». У науково-практичній роботі особливу увагу приділяла питанням реабілітації дітей з генетично-зумовленою синдромальною патологією; 16 років у ОХМАТДИТІ консультувала дітей зі зубошелепними аномаліями та деформаціями з усіх регіонів України.

У 1993-2004 рр. С.І. Дорошенко – Головний ортодонт Міністерства охорони здоров'я України. З 2006 р. С.І. Дорошенко – професор, а з 2008 р. і по теперішній час – завідувач кафедри ортопедичної стоматології та ортодонтії ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ». З 2001 р. вона – академік НАН України, а з 2012 р. – академік АН ВШ України.

Широкий клінічний кругозір, наукова інтуїція, разом з високими вимогами до себе та підлеглих, а також уміння захопити новими науковими ідеями дозволили Світлані Іванівні підготувати цілу плеяду талановитих учнів – практичних лікарів та науковців. Під її керівництвом виконано 7 кандидатських дисертацій та 4 магістерські роботи.

Світлана Іванівна приймає активну участь у проведенні з'їздів стоматологів, міжнародних науково-практичних конференцій лікарів-ортодонтів. Є членом апробаційної та спеціалізованої вчених рад з захисту дисертацій.



Вагомий творчий доробок С.І. Дорошенко: понад 200 наукових робіт, 60 авторських свідоцтв та патентів, 20 галузевих рацпропозицій, підручник «Ортопедична стоматологія» (1986), навчальні посібники «Медицина дитинства» (1994), «Основи телерентгенографії» (2007), «Синдроми в ортодонтії» (2009), «Латеральна телерентгенографія» (2013), статті у дві медичні енциклопедії.

За сумлінну лікарську, наукову, педагогічно-виховну роботу С.І. Дорошенко нагороджена медалями «До 1500 річчя м. Києва», «Ветеран праці»; золотими та срібними медалями Виставки досягнень народного господарства СРСР, дипломами I та II ступеня Виставки досягнень народного господарства України, спеціалізованої міжнародної виставки «Індустрія охорони здоров'я 2005»; трьома Почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України; відзначена почесними званнями «Відмінник охорони здоров'я СРСР», «Винахідник СРСР».

Світлана Іванівна захоплюється поезією, сама пише вірші, любить класичну музику. Девіз її життя: «Добро врятує світ!». Вона – взірець невтомності і новаторства.

Бажаємо ювіляру міцного здоров'я, творчого довголіття, нових звершень на ниві виховання фахівців-стоматологів та підготовки науково-педагогічних кадрів.

Співробітники кафедр ортодонтії та пропедевтики ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця; ортопедичної стоматології та ортодонтії ПВНЗ КМУ УАНМ; колеги, учні