SCI-CONF.COM.UA

TOPICAL ISSUES IN PHARMACY AND MEDICAL SCIENCES

ABSTRACTS OF I INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE

OCTOBER 21-22, 2019

TOKYO
2019

TOPICAL ISSUES IN PHARMACY AND MEDICAL SCIENCES

Abstracts of I International Scientific and Practical Conference

Tokyo, Japan

21-22 October 2019

Tokyo, Japan

2019

UDC 001.1
BBK 47

The 1st International scientific and practical conference “Topical issues in pharmacy and medical sciences” October 21-22, 2019) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2019. 183 p.

ISBN 978-4-9783419-6-9

The recommended citation for this publication is:
Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Topical issues in pharmacy and medical sciences. Abstracts of the 1st International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan. 2019. Pp. 21-27. URL: http://sci-conf.com.ua.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring coutries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: medpharm@sci-conf.com.ua
homepage: ***sci-conf.com.ua***

TABLE OF CONTENTS

Технология лекарств (промышленная и экстемпоральная)

Фармакоэкономические исследования, менеджмент и маркетинг

Фармакологическая коррекция патологических процессов, доклинические исследования

Фармацевтический и химико-токсикологический анализ, стандартизация лекарств

Анестезиология и интенсивная терапия

УДК:616-053.31-001.8-085.225:612.017.1

ОТВЕТ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ НА АНГИОПРОТЕКТОРНУЮ ТЕРАПИЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ

Данилова Виктория Васильевна,
к.м.н., доцент
Овчаренко Сергей Сергеевич,
к.м.н., ассистент
Григорова Маргарита Викторовна,
врач-интерн
Харьковский национальный медицинский университет
г. Харьков, Украина

Аннотация. Соотношение между уровнями противовоспалительными и провоспалительными цитокинами – важный момент в регуляции возникновения и развития системного воспалительного ответа, лечение которого является актуальной проблемой в современной медицине. Исследования по эффективности ангиопротектора депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят у новорожденных с системным воспалительным ответом, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, выявили его положительное влияние на биохимическую картину СВО в виде уменьшения выраженности воспаления за счет активации синтеза противовоспалительных цитокинов и угнетения синтеза провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: новорожденные, асфиксия, системный воспалительный ответ, цитокины, ангиопротекторная терапия.

Актуальность. Метаболический пожар у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, сопровождается дискоординацией жизненно важных функций организма: нарушениями дыхания, кровообращения, микроциркуляции и пр., что позволяет предполагать участие в патогенезе асфиксии и ее последствий системного воспалительного ответа (СВО). Доказана диагностическая ценность цитокинов в формировании СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении [1, с. 74-76]. Среди цитокинов есть те, которые способствуют (провоспалительные), и те, которые препятствуют развитию воспалительного процесса (противовоспалительные). Соотношение между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами – важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависит течение и исход заболевания. Лечение СВО включает в себя три основных звена: влияние на уровни эндотоксина [2, с. 7–12; 3, с. 39–46; 4, с. 65–68; 5, с. 4; 6, с.77; 7, с.7], цитокинов [8, с. 80–86; 9, с. 67–70; 10, с. 80–85] и состояние эндотелия [11, с. 9–12; 2, с. 7–12]. В настоящее время не разработан единый подход к решению данной проблемы, что и определяет актуальность темы.

Из препаратов, обладающих многогранным действием на гомеостаз, мы обратили внимание на препарат из группы вазопротекторов - депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят (ДГКМТ), который является ангиопротектором и представляет собой совокупность ряда физиологически активных ингредиентов, которые стимулируют утилизацию кислорода тканями в условиях гипоксии, обеспечивают усиление транспорта глюкозы через биологические мембраны, повышают синтез внутриклеточного АТФ и увеличивают долю аэробного гликолиза [12, с. 22-27]. Стимуляция утилизации кислорода при гипоксии приводит к тому, что в эндотелии сосудов нормализуется анаэробный метаболизм, происходит высвобождение простациклина и оксида азота, обладающих вазодилатирующим эффектом [12, с. 22-27; 13, с. 137-145]. Вышеперечисленными механизмами действия данного препарата и обосновано изучение его эффективности при СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Цель исследования - изучение эффективности ДГКМТ при СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Материалы и методы. Исследования проводили у 16 новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в стандартную терапию которых с первых суток заболевания введен ДГКМТ в дозе 0,5 мл/кг в сутки (изучаемая группа), а для контроля эффективности терапии использовали результаты исследования у 26 выздоровевших новорожденных с аналогичной патологией, получавших стандартную терапию, соответствующую протоколам лечения тяжелой асфиксии и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (контрольная группа). Изучали динамику уровней интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6). За основу для достоверности результатов исследовали биохимические показатели у 16 здоровых доношенных новорожденных на третьи сутки жизни.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0.

На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Распределение всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова−Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25 и 75-й процентили (верхний и нижний квартили).

Для определения различий между группами применялись методы непараметрической статистики, так как если распределение далеко от нормального, то критерии, основанные на оценках среднего и дисперсии (параметрические критерии), дадут неверные результаты.

Так, для связанных выборок (динамика лечения) использовались критерий знаков и критерий Вилкоксона; для несвязанных выборок (разбиение на подгруппы по признаку) – критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни.

Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа – критерий Краскела–Уоллиса и медианный тест.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены показатели ИЛ-4 и ИЛ-6 у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, и у здоровых доношенных новорожденных на третьи сутки жизни.

Таблица 1

Показателей цитокинов у здоровых новорожденных детей на третьи сутки жизни

Показатели, ед. изм.		Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклон.
ИЛ-4, пг/мл	здоровые	20,11	18,73	9,62	32,07	16,71	22,90	5,886
	контрольная группа	24,73	22,89	13,05	42,25	17,16	29,25	9,056
	изучаемая группа	20,59	18,08	14,35	32,52	17,1	22,10	5,581
ИЛ-6, пг/мл	здоровые	131,21	104,85	71,81	224,75	91,22	158,46	54,748
	контрольная группа	116,08	116,47	28,58	204,47	91,69	138,64	38,494
	изучаемая группа	174,81	170,74	136,4	208,95	154,88	200,24	25,108

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у здоровых доношенных новорожденных на третьи сутки жизни 18,73 пг/мл. В группе новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении и получавших стандартную терапию, уровень ИЛ-4 22,89 пг/мл, что выше, чем у здоровых новорожденных и выше, чем у новорожденных изучаемой группы, в комплекс терапии которых входил ДГКМТ (18,08 пг/мл).

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 у здоровых новорожденных 104,85 пг/мл, в группе больных, получавших стандартную терапию, уровень ИЛ-6 116 пг/мл, тогда как в группе больных, в комплекс терапии которых входил ДГКМТ, уровень ИЛ-6 выше - 170,74 пг/мл.

Динамика изучаемых показателей в группах больных, получавших стандартную терапию, и больных, в комплекс терапии которых входил ДГКМТ, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная оценка динамического исследования показателей системного воспалительного ответа в группе выздоровевших новорожденных и в изучаемой группе

Показатели, ед. изм.	Сутки	Группы больных	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклон.
ИЛ-4, пг/мл	3	Контрольная	24,73	22,89	13,05	42,25	17,16	29,25	9,056
		Изучаемая	20,59	18,08	14,35	32,52	17,1	22,10	5,581
	5	Контрольная	27,90	26,92	16,54	39,16	21,60	36,23	8,986
		Изучаемая	21,29	19,01	14,87	36,75	16,09	22,05	7,494
	7	Контрольная	28,36	30,32	18,06	37,47	18,85	35,16	8,283
		Изучаемая	20,65	20,43	13,20	28,42	19,73	21,47	4,972
ИЛ-6, пг/мл	3	Контрольная	116,08	116,47	28,58	204,47	91,69	138,64	38,494
		Изучаемая	174,81	170,74	136,4	208,95	154,88	200,24	25,108
	5	Контрольная	139,43	118,89	75,90	222,47	91,62	208,83	61,456
		Изучаемая	143,35	149,00	113,9	171,64	121,94	154,56	20,214
	7	Контрольная	110,86	112,98	78,59	157,72	81,34	121,58	29,206
		Изучаемая	120,70	116,99	89,90	159,50	109,29	127,85	23,616

Из представленных данных видно, что в изучаемой группе уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 стабильный (18,08, 19,01 и 20,43 пг/мл), он достоверно ниже, чем в группе новорожденных, получавших стандартную терапию, (22,89, 26,92 и 30,32 пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно. Кроме того в этой группе просматривается тенденция к его нарастанию на протяжении всего исследования.

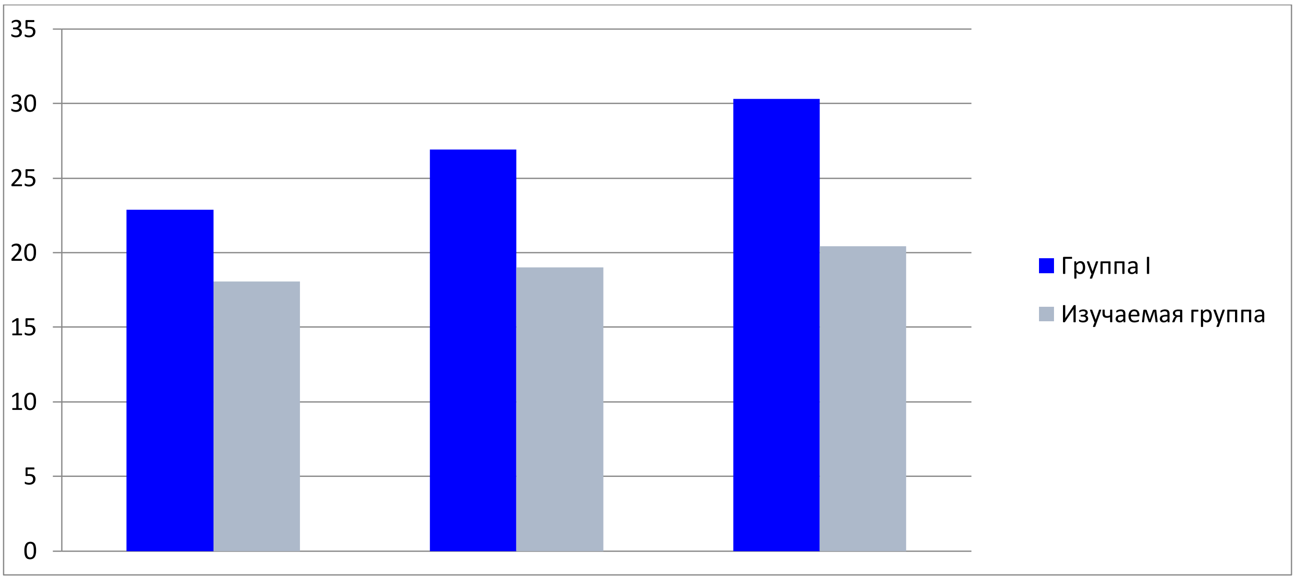


Рис.1. Динамика уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных исследуемых групп

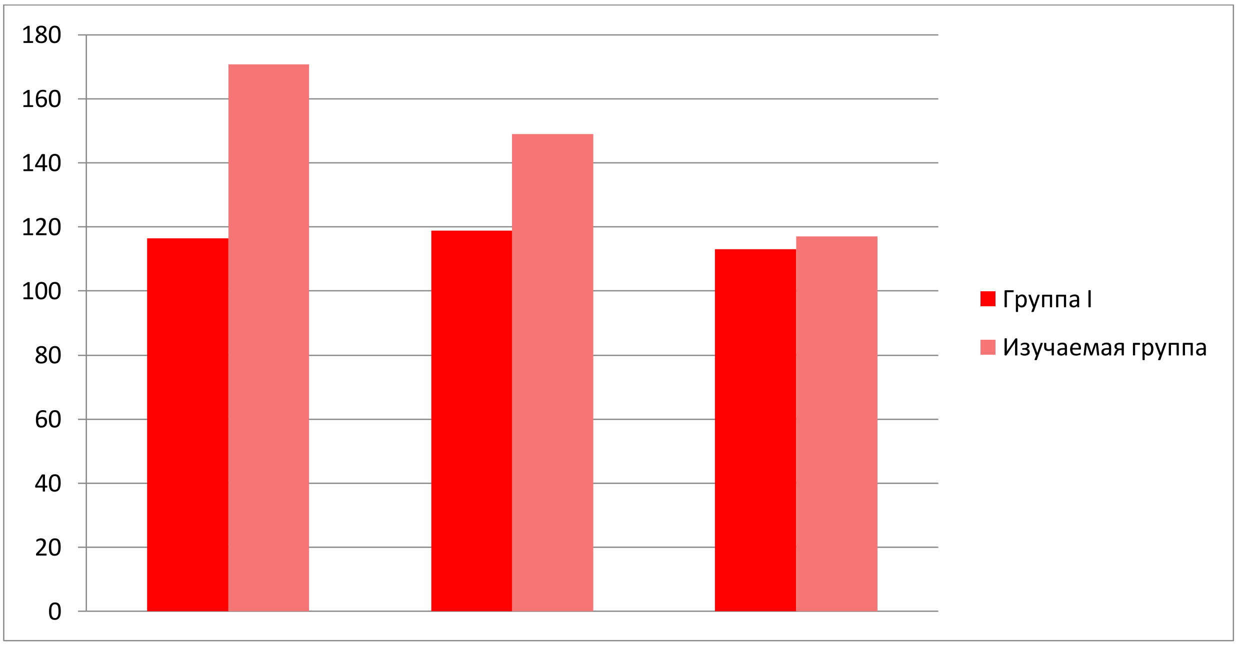


Рис.2. Динамика уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 у больных исследуемых групп

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в изучаемой группе снижался на протяжении всего исследования с 170,74 пг/мл 3-и сутки до 149,00 пг/мл на

5-е и к седьмым суткам уровни ИЛ-6 существенно не различались в обеих группах (116,99 пг/мл в изучаемой группе и 112,98 пг/мл в контрольной).

Сравнительный анализ показателей противовоспалительного ИЛ-4 и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в группе новорожденных, получавших стандартную терапию, и группе новорожденных, в комплекс терапии которых входил ДГКМТ, позволяет утверждать, что препарат ДГКМТ влияет на синтез цитокинов, так как в контрольной группе уровень противовоспалительного цитокина нарастает на протяжении всего исследования, угнетая синтез провоспалительного цитокина.

Высокий уровень провоспалительного цитокина на третьи сутки связан с уменьшением угнетающего влияния противовоспалительных цитокинов, синтез которых тоже снижен, при этом за счет действия препарата ДГКМТ происходит и угнетение синтеза и провоспалительных цитокинов, подтверждением этому служит динамическое снижение уровня ИЛ-6 в группе новорожденных, в комплекс терапии которых был введен препарат ДГКМТ. К седьмым суткам уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 существенно не отличаются.

Таким образом, анализ показателей воспаления противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и провоспалительного цитокина ИЛ-6 позволяет считать, что препарат ДГКМТ оказывает влияние на биохимическую картину воспаления за счет угнетения синтеза цитокинов.

Выводы. Применение ДГКМТ в лечении СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, оказывает влияние на биохимическую картину СВО за счет уменьшения выраженности воспаления и снижения синтеза цитокинов.

Список литературы

1. Овчаренко С.С. Оценка показателей активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 1 (56). – С. 74-76.

2. Козлов И.А. Метиленовый синий как ингибитор гиперпродукции эндогенного оксида азота при коррекции постперфузионной сосудистой недостаточности / И.А. Козлов, В.Н. Попцов, А.В. Алферов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 2. – С. 7–12.
3. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце /М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 39–46.
4. Селективная сорбция эндотоксина в комплексном лечении больных тяжелым сепсисом / М.Ш. Хубутия, М.М. Абакумов, И.В. Александрова и др. //Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 5. – С. 65–68.
5. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion / G. Novelli, G. Ferretti, L. Poli [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42 (4). – P. 1021–4.
6. Opal S. M. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis / S. M. Opal // Int. J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 297. – P. 365–77.
7. Selective absorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis / S. E. Horoshilov, N. A. Karpun, S. G. Polovnikov [et al.] // Obschaja reanimatologija. – 2009. – Vol. 5 (6). – P. 83–7.
8. Ашидкова Н.В. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций / Н.В. Ашидкова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева и др. // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3 – С. 80–86.
9. Малыш И.Р. Влияние анальгоседации на индуцированную продукцию цитокинов у пострадавших с тяжелой политравмой / И.Р. Малыш // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. – № 2. – С. 67–70.
10. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций /

Н.В.Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 80–85.
11. Клигуненко Е. Н. Влияние тромбопрофилактики бемипарином на маркеры воспаления / Е.Н. Клигуненко, О.С. Козина // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 3. – С. 9–12.
12. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н. Возможности использования солкосерила в терапии дисциркуляторной энцефвлопати.- //Инсульт.- 2007, №21.- С.22-27.
13. Yonekura M. Effects of solcoseryl on localized cerebral blood flow – clinical evaluation. Ther Res 1989; 10: 2: 137-145.

UDC 616.333-008.6

QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH INSOMNIA IN YOUNG PEOPLE

Oparin Aleksey Anatolevych,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Therapy,
Rheumatology and Clinical Pharmacology
Balaklytska Iryna Olehivna,
PhD student
Khomenko Liudmyla Oleksiivna,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

Abstract. The aim of the work was to study the quality of life in young people suffering from isolated GERD and GERD with associated insomnia. Life quality was assessed using the unified SF-36 questionnaire. It was found that quality of life indicators in patients with GERD with associated insomnia were significantly lower in comparison with both the control group and patients with isolated GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, insomnia, life quality.

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is still one of the leaders among diseases of the digestive tract [1, p 157; 2]. Typical symptoms of GERD can reduce performance, sleep, affect the nature of nutrition, daily activity, which significantly reduces the quality of life of the patient [3, p 535]. Today, GERD has a proven, bi-directional relationship with insomnia [4, p 1513; 5, p 1423]. According to large studies, patients with GERD and sleep disturbance have lower health-related quality of life compared with GERD without sleep disturbance. The physical component of quality of life suffers to a greater extent [6]. Although this pathology is significantly younger, people suffer from it after fifty years. The study of GERD is extremely rare among students [7, p 122]. However, since it is at this age that the pathogenetic mechanisms of this disease are laid. Therefore, the study of this pathology in young people is of scientific and practical interest.

The aim. The work is aimed to study quality of life indicators in patients with isolated GERD and GERD with concomitant insomnia in young people.

Materials and methods. We examined 42 patients and 15 healthy individuals of the control group. Age ranged from 19 to 23 years. Patients were divided into two clinically homogeneous groups. The first group - 21 people with isolated GERD and the second group - 21 people with GERD with concomitant insomnia. Prior to the study, all patients, as well as healthy students of the control group, were informed about its goals. Patients gave voluntary consent to conduct the study. All patients had a non-erosive GERD form. The case history of GERD ranged from 1 to 5 years. An average is of 3.2 years. GERD was diagnosed according to ICD-10 and the recommendations of the 2006 Montreal Consensus. The criteria for the exclusion of students from the observation groups were the presence of concomitant pathology of other organs and systems. The presence of insomnia was determined using the PSQI questionnaire. The results >6 were taken into account. Life quality was assessed using the unified SF-36 questionnaire, which includes assessment of the physical health scale: role-physical functioning (RP), physical functioning (PF), bodily pain (BP), general health (GH), and the mental health scale: role-emotional functioning (RF), vitality scale (VT), mental health (MH), and social functioning (SF). Indicators of each scale ranged from 0 (the lowest level) to 100 scores (full health level).

Results . In the course of our studies, we found that in the clinic picture in most patients among both excitable and inhibitory ones, heartburn and belching were the most common symptoms. Among the group 1, belching occurred in 74.8, and heartburn in 75.4. Among the group 2, belching occurred in 77.2, and heartburn in 79.8. It was found that in patients with GERD with insomnia, the symptoms were more pronounced than in patients with isolated GERD.

The study SF-36 revealed that indicators of physical functioning were reduced in both groups in patients gr. 1 was 43.5 ± 3.2, and in group 2 - 40.3 ± 3.3, in the control group - 84.5 ± 3.8, $p > 0.05$. The indicators of role-physical functioning were significantly reduced in patients with isolated GERD 26.0 ± 3.4, compared with GERD with insomnia 36.7 ± 3.2 and the control group 70.2 ± 2.8, $p < 0.001$. The bodily pain in patients with isolated GERD was 41.0 ± 3.1, while in patients with GERD with insomnia - 23.1 ± 3.0, in the control group - 77.2 ± 3.8 $p < 0.001$. Vitality scale 45.5 ± 3.1, 31.5 ± 4.2, 80.5 ± 3.2, respectively, $p < 0.001$. Social functioning in patients with isolated GERD was 45.2 ± 2.9, GERD with insomnia - 43.6 ± 3.0, and in the control group - 81.4 ± 3.8, $p > 0.05$. The role-emotional functioning in patients of group 1 was 48.3 ± 3.1, in group 2 it was 31.5 ± 3.6, and in the control group - 78.6 ± 3.5, $p < 0.001$. Mental health indicators are as follows: 44.5 ± 3.0; 30.5 ± 2.5; 75.4 ± 3.7, respectively, $p < 0.001$ (Table 1).

It was found that in patients of both groups, indicators of quality of life compared with the control group were significantly reduced on all scales of the SF-36 questionnaire and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). Moreover, in patients with GERD with insomnia, indicators of vitality scale, bodily pain, role-emotional functioning, and mental health were significantly ($p < 0.001$) lower than in patients with isolated GERD. While the rate of role-physical functioning was lower ($p < 0.001$) in patients with isolated GERD.

The indicators of general health, physical and social functioning were lower in patients of group 1 compared with group 2, but the difference was statistically unreliable ($p > 0.05$).

Conclusions. It was found that the severity of symptoms was higher in patients with GERD with concomitant insomnia and the quality of life indicators in these patients were significantly lower in comparison with both the control group and patients with isolated GERD.

Table 1

Characterization of the quality of life in patients with GERD, GERD with insomnia and persons in the control group

SF-36				
Indicator	Group 1 (isolated GERD) n=21	Group 2 (GERD with insomnia) n=21	Control group n=15	Reliability
physical functioning	43,5±3,2	40,3±3,3	84,5±3,8	p>0,05
role-physical functioning	26,0±3,4	36,7±3,2	70,2±2,8	p<0,001
bodily pain	41,0±3,1	23,1±3,0	77,2±3,8	p<0,001
general health	35,4±3,2	32,2±3,4	74,8±3,7	p>0,05
vitality scale	45,5±3,1	31,5±4,2	80,5±3,2	p<0,001
social functioning	45,2±2,9	43,6±3,0	81,4±3,8	p>0,05
role-emotional functioning	48,3±3,1	31,5±3,6	78,6±3,5	p<0,001
mental health	44,5±3,0	30,5±2,5	75,4±3,7	p<0,001

References

1. Chou, P.-H., Lin, C.-C., Lin, C.-H., Tsai, C.-J., Cheng, C., Chuo, Y.-P., … Lan, T.-H. (2014). Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Major Depressive Disorder: A Population-Based Study. Psychosomatics, 55(2), 155–162. https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.06.003

2. Gyawali, C. P., & Fass, R. (2018). Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049

3. You, Z. H., Perng, C. L., Hu, L. Y., Lu, T., Chen, P. M., Yang, A. C., … Chen, H. J. (2015). Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based cohort study. European Journal of Internal Medicine, 26(7), 534–539. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.005

4. Iwakura, N., Fujiwara, Y., Shiba, M., Ochi, M., Fukuda, T., Tanigawa, T., … Arakawa, T. (2016). Characteristics of Sleep Disturbances in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. Internal Medicine, 55(12), 1511–1517. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5454

5. Lindam, A., Ness-Jensen, E., Jansson, C., Nordenstedt, H., Åkerstedt, T., Hveem, K., & Lagergren, J. (2016). Gastroesophageal Reflux and Sleep Disturbances: A Bidirectional Association in a Population-Based Cohort Study, The HUNT Study. Sleep, 39(7), 1421–1427. https://doi.org/10.5665/sleep.5976

6. Guan, X. L., & Wang, H. (2015). Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. International Journal of Nursing Sciences. https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.02.003

7. Bordbar G, Bolandnazar NS. Gastroesophageal reflux disease (GERD): prevalence and association with Psychological Disorders among medical sciences students. Int J PharmTech Res. 2015;8(7):120-130. http://eprints.hums.ac.ir/4441/1/%28120-130%29V8N7.pdf

Гигиена и экология

UDC 613.2 – 613.29:502.51 (285)

METHODS OF DANGEROUS DETERMINATION FOR POPULATION HEALTH IN THE STAGE OF USE OF INDUSTRIAL PRODUCTS BASED ON SURFACE ACTIVE SUBSTANCES

Shcherban Nikolai Gavrilovich,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Research Fellow
Myasoedov Valery Vasilyevich,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific Work
Frolova Tatiana Vladimirovna,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №1
Melnichenko Oleksandr Anatolyevich,
Professor, Professor of the Department of Public Health
Bezrodnaya Anastasia Igorevna,
Junior Research Fellow of Central Scientific Laboratory
Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
Emelyanova Darya Igorevna,
Ph.D., Senior Lecturer
National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute"
Kharkiv, Ukraine

Summary: Based on the analysis of information on the assessment of the real situation in the industrial metropolis with the use of population products based on surfactants to make calculations on the problem of determining the health risks of the population. The degree of techno-anthropogenic loading of surfactants in the metropolis depends on the volume of use of the following products based on surfactants - a means of cosmetics and hygiene and building materials for the decoration of apartments. A close correlation between the use of population of products based on surfactants and the risk of incidence of chronic hepatitis, diseases of the nervous system and malignant tumors is revealed.

Key words: surfactants, methods of dangerous determination, population health

Today, in Ukraine, the use of surfactants is increasing rapidly due to their use, in virtually all sectors of the country's economy to provide technological processes in the production of a wide range of products from the release of drugs, cosmetics and detergents, construction materials, products for apartment decoration , offices, gyms for use in areas such as aviation and space. As a result, in this period, surfactants has actively penetrated into all areas of human habitation: domestic, industrial, environmental [1-2].

Today, the essence of the urgency and severity of the hygienic and environmental problem of surfactants lies in the fact that for many years these substances have been regarded by experts as indifferent, almost safe, because they belong to the 4th class of toxicity. Today, scientists have shown that surfactants in the conditions of chronic exposure to the body of experimental animals in small doses can lead to varying degrees of severity of complex pathological changes [3]. An analysis of the increase in the use of surfactants in Ukraine shows the severity of the situation regarding the real danger to public health, which has already created the ideal conditions for the formation of new dangerous ecological pathology of chemical genesis in the regions of the country.

According to the results of more than fifty years of comprehensive research of new surfactants, scientists of the KhNMU have scientifically substantiated, developed and approved the Ministry of Health of the USSR and the Ministry of Health of about 130 official state hygiene standards for water in reservoirs - concentration limits.

According to the results of these studies, it is determined that the surfactants in the body of warm-blooded animals create conditions for deep restructuring of the systems of regulation of intracellular metabolism, impaired exchange of neurotransmitters, change the kinetic characteristics of the parameters of the receptor binding of radioligatoglycans and activating and considerable voltage of adaptation mechanisms of the organism.

This publication deals with the problem of conducting biomedical research in the industrial metropolis, whose purpose and objectives are to determine the process of increasing techno-anthropogenic load of surfactants and to assess the degree of risks to public health on the basis of a risk assessment methodology.

The aim of the study. Based on the analysis of information on the assessment of the real situation in the industrial metropolis with the use of population products based on surfactants to make calculations on the problem of determining the health risks of the population.

Material and methods of research. A wide arsenal of methods and laboratory techniques was used in the process of research and development in accordance with the tasks set. In particular, the systematic approach and analysis were applied at all stages of work; historical and biblio-semantic - used to study world and domestic experience in the field of surfactants, environmental pathology, use of risk assessment methodology, etc .; hygienic - used to study the spread of surfactants in the metropolis; medical and statistical - in the problem of risk assessment for the population of the metropolis to characterize the main indicators of health; conceptual and organizational design - to justify the circulation of surfactants in the metropolis; statistical; laboratory; spectrophotometric; morphological; statistical.

Research results. Identifying the health risks of the metropolitan metropolitan area's use of products based on surfactants. Methodological basis for calculating the levels of risk to public health was the patent for the invention "A method for predicting the expected level of environmental pathology" [4].

Hygienic studies have established that the largest percentage of the surfactants products use accounts for building materials, cosmetics and hygiene products.

Based on the initial statistical data at the research first stage, the coefficients of excess (CE) of maximum permissible concentrations (MPC), maximum permissible discharges (MPD) of surfactants (SF) were calculated taking into account their hazard class (K) according to the formula (tab. 1) :

KE = Concentration SF/(MPC(MPD) *К).

Table 1

Coefficients of excess of maximum permissible concentrations values for the Kharkiv population

The name of the product containing MPC	Kharkiv region			Kharkiv		
	2011	2013	2015	2011	2013	2015
Polyethylene glycol						
Paints and varnishes based on acrylic or vinyl polymers	192,50	154,22	130,58	101,8	82,16	69,94
Detergents and detergents, whether or not containing soap	7,23	13,31	9,61	3,82	7,09	5,15
Soap	0,72	0,74	0,69	0,38	0,39	0,37
Make up or skin care cosmetics	0,37	0,41	0,28	0,20	0,22	0,15
Shampoos	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03
Lotions and hair care products	0,03	0,02	0,05	0,02	0,01	0,03
Oral and dental hygiene products	0,010	0,012	0,009	0,005	0,006	0,005
Shaving means	0,16	0,17	0,15	0,09	0,09	0,08
Polypropylene glycol						
Paints and varnishes based on acrylic or vinyl polymers	56,15	44,98	38,09	29,71	23,96	20,40
Detergents and detergents, whether or not containing soap	12,39	22,81	16,48	6,56	12,15	8,83
Soap	5,16	5,26	4,92	2,73	2,80	2,64
Make up or skin care cosmetics	0,53	0,58	0,40	0,28	0,31	0,22
Shampoos	0,22	0,18	0,15	0,12	0,10	0,08
Lotions and hair care products	0,05	0,03	0,07	0,03	0,02	0,04
Oral and dental hygiene products	0,004	0,005	0,004	0,002	0,003	0,002
Shaving means	0,05	0,05	0,04	0,02	0,03	0,02

In the second stage, the prognosis value of the incidence of Ycalc by a specific nosology was calculated depending on the CE MPC on the basis of regression analysis (tab. 2) [5].

Table 2

Regression dependencies of the disease by specific nosology depending on the coefficients of excess of maximum permissible concentrations for the population of Kharkiv

Nosology	Polyethylene glycol	Polypropylene glycol
Chronic hepatitis	$Y=9019+20X_1+38X_2$	$Y=7215+56X_1+754X_2$
Diseases of the nervous system	$Y=80008+277X_1-804X_2$	$Y=118007+1204X_1-15891X_2$
Malignant neoplasms	$Y=4398+2X_1-17X_2$	$Y=4398+9X_1-10X_2$

On the predicted basis value of the incidence of Ycalc, the expected rate of morbidity was calculated (tab. 3).

Table 3

The value of the coefficients of the expected level of morbidity for the population

Nosology	Polyethylene glycol	Polypropylene glycol
Chronic hepatitis	0,98	0,94
Diseases of the nervous system	0,89	1,00
Malignant neoplasms	1,05	1,05

It is established that the level of morbidity determined for Kharkiv due to the effects of surfactants shows that there is a significantly increased risk of chronic hepatitis, diseases of the nervous system and malignant neoplasms among the population.

Conclusions:

1. The degree of techno-anthropogenic loading of surfactants in the metropolis depends on the volume of use of the following products based on surfactants - a means of cosmetics and hygiene and building materials for the decoration of apartments.

2. A close correlation between the use of population of products based on surfactants and the risk of incidence of chronic hepatitis, diseases of the nervous system and malignant tumors is revealed.

References:

1. Щербань М. Г. Наукове обгрунтування заходів з оздоровлення верхів'я ріки С. Донець – основного джерела питного водопостачання населення південно-східного регіону України : автореф. дис. … д-ра мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна». Київ, 2007. - 39 с.

2. Щербань Н. Г., Жуков В. И., Мясоедов В. В., Резуненко Ю. К. Оценка рисков здоровья населения опасных отходов (Биохимические аспекты). Харьков, 2010. - 156 с.

3. Наконечна О. А., Безродна А. І., Кривонос К. А. Вплив блоксополімерів на регуляцію та основні показники білкового та вуглеводного обмінів у щурів в умовах підгострого токсикологічного експерименту // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій. 2018. - № 25. - С. 55-59.

4. Щербань М.Г., Кочіна М.Л., М'ясоєдов В.В., Фірсов О.Г. «Спосіб прогнозування очікуваного рівня екологічно обумовленої патології» UA 104351 A61B 10/00 G01N 33/18.

5. Щербань М. Г., М'ясоєдов В. В., Фролова Т. В., Мельниченко О. А., Безродна А. І., Ємель'янова Д. І. Етіопатогенетичний фактор екологічної патології – шкідливий вплив поверхнево-активних речовин. The 1st International scientific and practical conference "Perspectives of world science and education" October 2-4, 2019) CPN Publishing Group, Osaka, Japan. 2019. - P. 350-355.

Дерматология и венерология

УДК 615.322+615.26 [0.77]:616.5

ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ КОСМЕТИЧНІ ЗАСОБИ У ВИГЛЯДІ МЯКИХ ФОРМ,ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ

(Повідомлення 2)

Кілєєва Ольга Павлівна,
здобувач кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та управління і економіки фармації
Бушуєва Інна Володимирівна
д. фарм. н., професор
Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Анотація: стаття присвячена проблемі застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії при захворюванні на вульгарні та рожеві вугрі та профілактики цієї патології. Акцентується увага на застосуванні як рослинних компонентів (масел), що є більш безпечним для людини, які, здебільшого, не виявляють побічної дії та не спричинюють алергічного ефекту, так і синтетичних лікарських речовин Завдяки натуральним біостимуляторам косметичні лікарські засоби на рослинній основі діють комплексно і м’яко, добре переносяться, дають стійкий клінічний ефект, особливо при лікуванні таких хронічних захворювань шкіри, як акне та розацеа. Але при 2-3 ступенях захворюваності, більш стійкий ефект лікування дає застосування комбінації цих інгредієнтів.

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, екстемпоральне виготовлення, м`які лікарські форми, рецептурні прописи, мазі, пасти, лініменти, креми.

Непривабливий вигляд шкіри, особливо обличчя, значною мірою зумовлюється порушенням функцій різних органів і фізіологічних систем организму.

Тому правильна і систематична турбота людини про своє здоров`я, яка базується на розумінні тісного зв'язку зовнішності та станом здоров`я, наявності необхідних знань про догляд за шкірою та дію тих чи інших косметичних лікарських засобів є запорукою гармонії і краси.

Сучасний етап розвитку косметичних лікарських засобів характеризується тенденцією до науково обґрунтованого використання натуральних рослинних препаратів замість синтетичних біологічно активних речовин. При цьому для виготовлення нових засобів, спеціалісти звертаються саме до приписів екстемпоральної рецептури. Застосування рослинних компонентів є більш безпечним для людини, здебільшого не виявляє побічної дії та не спричинює алергічного ефекту. Завдяки натуральним біостимуляторам косметичні лікарські засоби на рослинній основі діють комплексно і м'яко, добре переносяться, дають стійкий клінічний ефект, особливо при лікуванні таких хронічних захворювань шкіри, як акне та розацеа. Як показало дослідження призначень лікарів-дерматологів, при 2-3 ступенях захворюваності, більш стійкий ефект лікування дає застосування комбінації цих інгредієнтів.

В даній статті приведені приклади екстемпоральної рецептури аптеки, у вигляді лініментів, мазей, кремів, паст, які призначаються лікарями-дерматологами та застосовуються при догляді за шкірою обличчя при виражених запальних явищах.[1-7].

ЛІНІМЕНТИ, МАЗІ, КРЕМИ, ПАСТИ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ШКІРОЮ ОБЛИЧЧЯ ПРИ ВИРАЖЕНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЯВИЩАХ (РОЗАЦЕА, АКНЕ, ДЕРМАТИТИ, ВУГРОВИЙ ВИСИП, СЕБОРЕЯ)

Кислота саліцилова	2,0
Кислота борна	3,0
Камфора	2,5
Лінімент синтоміцину 10%	30,0

Паста для нанесення на шкіру обличчя при розових вуграх

Кислота саліцилова	2,0

Сірка осаджена	7,0
Розчин ретинолу ацетату масляний	1 ml
Лінімент стрептоциду 5%	20,0
Мазь «Флуцинар»	15,0
Вазелін	100,0

Мазь при абсцедуючих вуграх

Розчин ретинолу ацетату масляний	1,5
Рибофлавін	0,05
Мазь преднізолонова 0,5%	15,0
Масло касторове	
Ланолін по	10,0

Мазь при вугровому висипу, рожевих вуграх

Мазь гідрокортизонова 1%	20,5
Лінімент нафталану	2,0
Анестезин	1,0
Масло сливове	
Ланолін по	30,0
Вода м'ятна	15,0

Крем протизапальний, ранозагоювальний при розацеа

Іхтіол	20,0
Сірка осаджена	60,0
Камфора	30,0
Паста цинкова	500,0

Паста при гнійних запальних процесах шкіри обличчя

Паста Лассара	50,0
Мазь іхтіолова 2%	2,5

Камфора	1,0
Масло оливкове	2,0

Паста протизапальна при вульгарних вуграх

Розчин ментолу 1% масляний	1,0
Розчин ретинолу ацетету масляний	0,5
Мазь «Флуцинар»	15,0
Масло касторове	
Ланолін	
Вазелін по	20,0

Мазь при вугровому висипу шкіри обличчя

Розчин фолікуліну масляний	5,0
Вінілін	15,0
Розчин ретинолу ацетету масляний	1,5
Левоміцетин	5,0
Паста Лассара	50,0
Паста цинкова	100,0

Паста при абсцидуючих вуграх

Мазь преднізолонова 0,5%	20,0
Борна кислота	0,5
Дьоготь	0,6

Паста при вугровому висипу

Паста цинкова	20,0
Резорцин	
Іхтіол по	0,5

Паста підсушуючи, протизапальна

Паста Лассара	100,0
Стрептоцид	10,0
Екстракт алое рідкий	10 мл

Паста підсушуюча, ранозагоюоча при конглобатних вуграх

Кислота саліцилова	
Дьоготь	
Розчин Люголя в гліцерині по	5,0
Сірка осаджена	7,5
Розчин ментолу в маслі	2,0
Цинку оксид	10,0
Скипидар	2,0
Ланолін	25,0
Вазелін	35,0

Паста при флегмонозних вуграх

Паста Лассара	200,0
Тимол	1,0
Кислота карболова	1,0

Паста при інфільтратах, при вугровому висипу

Паста Лассара	200,0
Мазь цинкова	40,0
Тимол	2,5
Кислота саліцилова	3,0

Паста при акне

Резорцин	3,0
Ланолін	50,0
Масло какао	17,0

Масло рожеве крапель V

Мазь при акне

Кислота саліцилова

Дьоготь

Лізол по 2,5

Сірка осаджена

Цинку оксид по 5,0

Новокаїн 0,5

Скипидар 1,0

Ланолін 15,0

Вазелін 20,0

Паста протизапальна при себореї обличчя з вугровим висипом

Іхтіол

Паста Лассара по 10,0

Глина біла 5,0

Мазь цинкова 15,0

Вазелін 20,0

Паста підсушуючи, протизапальна при вугровому висипу

Цинку оксид

Тальк по 2,0

Іхтіол 5,0

Вода очищена 50 мл

Паста з протизапальною, підсушуючою дією

Мазь синтоміцинова 10% 30,0

Іхтіол

Стрептоцид по 25,0

Вазелін до	1000,0
Мазь при акне	
Резорцин	10,0
Мазь цинкова	90,0
Мазь при акне	

Дослідивши рецептуру м`яких лікарських форм, ми бачимо, що екстемпоральна рецептура переважає на виготовлення пасти з підсушуючою дією.

Список літератури

1. Кілєєва О. П. Застосування лікарських косметичних засобів у комплексному лікуванні розацеа / О. П. Кілєєва, І. В. Бушуєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 91–96.
2. Фітотерапія_в_косметології [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ua-referat.com/
3. Класифікація мазей [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://studopedia.su/5_27549
4. Гелі [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://stud.com.ua/27632/
5. Ефірні_олії [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ua-referat.com/
6. Рослинні гормони [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://studfiles.net/preview/5189382/page:4
7. Естрогенні рослинні гормони [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://zhinka.net.ua/?p=18557.

616.832-004.2-085.373

RELEVANCE OF INCLUDING INTERFERON INDUCERS IN TREATMENT REGIMENS FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROMYELITIS OPTICA

Davydova Tetiana,
PhD., Sc.D.,
senior researcher of laboratory and clinical department
of molecular immunopharmacology,
Mechnicov institute of microbiology and immunology
National academy of medical sciences of Ukraine

Abstract: Multiple sclerosis and neuromyelitis optica are both autoimmune inflammatory demyelinating diseases in the central nervous system (CNS). Advances in our understanding of both immune and neurobiological processes, new treatment approaches are being developed. Analysis of IFN status in the research revealed some patterns of change IFN system state when the pathology development. In this study, the effect of recombinant interferons and interferon inducers on the interferon status of patients with demyelinating processes in CNS was evaluated. The results of the study allow us to consider interferon inducers for further in-depth studies in the treatment of these diseases.

Key words: Multiple sclerosis, neuromyelitis optica, autoimmune inflammatory demyelinating diseases, interferon, Interferon inducer.

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are both autoimmune inflammatory demyelinating diseases in the central nervous system (CNS) [1]. The cause of demyelinating process is unknown, but multiple factors are considered to be involved in its pathogenesis. Our understanding of the immune processes that contribute to MS and NMO has led to approved disease-modifying drugs [2].

Existing MS treatment approaches are effective in relapsing forms of MS. However, few treatments are effective for progressive forms of the disease. It is now accepted that MS is a heterogeneous, multifactorial disease influenced by both genetic and environmental factors [3]. The clinical picture of MS is also better defined and continues to evolve in the current treatment era. In addition, magnetic resonance imaging (MRI) has provided a basis for understanding different stages of MS and for developing treatments. Finally, with advances in our understanding of both immune and neurobiological processes, new treatment approaches are being developed. These include antibody-dependent mechanisms that contribute to the demyelination observed in Pattern II lesion pathology. Key features of Type II hypersensitivity that are relevant to discussion of their role in MS are specificity for tissue antigens (therefore autospecificity), recruitment of effector leukocyte responses, and activation of complement [2, 3].

In NMO, autoantibody binding to aquaporin-4 (AQP4) causes inflammation, astrocyte damage, cytokine release, and demyelination. Neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) are rare antibody-mediated disorders of the central nervous system (CNS) with a predilection for the spinal cord and optic nerves. NMOSD was previously thought to be a variant of multiple sclerosis (MS), but the identification of aquaporin 4–immunoglobulin G (AQP4-IgG; also known as NMO-IgG), a serologic antibody against AQP4, has led to an appreciation of these diseases as distinct entities. The hallmark manifestations are recurrent longitudinally extensive transverse myelitis and optic neuritis (ON) [4,5]. Whereas older diagnostic criteria defined NMO and NMOSD separately based on clinical criteria, the newest diagnostic criteria define a single diagnosis under the term NMOSD [3,4]. Similar to other autoimmune disorders, there is a strong female predilection. In contrast to MS, NMO is more accurately considered an astrocytopathy as opposed to a primary demyelinating disease. Astrocyte death results in secondary oligodendrocyte death, demyelination, and ultimately neuronal cell death. Mature NMO lesions demonstrate pan-necrosis with widespread infiltration of macrophages surrounded by AQP4-positive reactive astrocytes [4,5].

Autoantibody in MS

Multiple sclerosis lesions have been classified on the basis of pathological patterns. Pattern II lesions are defined by presence of antibodies and activated complement product deposition. The specificity of the autoantibodies in MS remains largely unknown. MS lesions are mainly found in the CNS white matter, so one might expect candidate autoantibodies to be directed against antigen structures within this region. In MS lesions, autoantibodies against the potassium channel KIR4.1, myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) and myelin basic protein (MBP) have been identified [6]. However, consensus is lacking whether these autoantibodies are of pathogenic significance in patients with MS. A number of studies report failure to detect KIR4.1-specific IgG in serum or CSF from all but a fraction of patients with MS [6]. Antibodies to MBP, although detectable, are not considered a meaningful biomarker for MS, since they have also been shown to be increased in response to neuronal damage [7].

Detection of IgG oligoclonal bands (OCB) in the cerebrospinal fluid (CSF) is one of the clinical criteria supporting the diagnosis of MS [3]. CSF OCB occur in more than 90% of MS patients [4]. Other isotypes, such as IgM and IgA, can also be found in CSF OCB [5,8]. Intrathecal IgM synthesis, presumed to be T cell independent, has been detected in 55% of MS patients [7, 8]. OCB and polyspecific production of antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus, the so-called “MRZ reaction,” is associated with increased risk of converting from clinically isolated syndrome to MS [9]. Possible involvement of antibodies in MS pathogenesis is suggested by beneficial response to therapeutic plasma exchange in MS patients retrospectively identified as having Pattern II lesions [10]. However, it is important to note, that treatment with CD20-directed B cell-depleting therapeutics reduced the relapse rate in MS patients without affecting the presence of antibodies in the CSF [11].

Autoantibody in NMO

In NMO, disease-specific NMO–IgG (primarily of the IgG1 subclass) is a biomarker. The predominant NMO-associated antibody specificity is for the water channel AQP4 (45). AQP4 is densely localized in membranes of ependymal cells and astrocytes, to form the glia limitans of blood–brain barrier (BBB) and the CSF–parenchymal barrier [12]. NMO–IgG/AQP4–IgG is thought to mediate pathogenesis by binding selectively to AQP4 on CNS astrocytes, causing complement fixation, generation of chemotactic signals, immune cell infiltration, and subsequent loss of AQP4 and glial fibrillary acidic protein (GFAP) on the astrocytes [12]. Lesions in NMO are frequently found in the optic nerve and the spinal cord central gray matter as optic neuritis and transverse myelitis; however, brain lesions are also found at other sites of high AQP4 expression, such as the circumventricular organs [13]. NMO–IgG is pathogenic only when reaching the CNS parenchyma as demonstrated in experimental animal studies where direct administration of NMO–IgG into the CNS or into the blood in mice with pre-established CNS inflammation-induced NMO-like histopathology, whereas peripheral administration into naïve animals had no effect [14]. In line with this observation, AQP4–IgG may exist for years after the first NMO attack without a relapse [15].

Another autoimmune mechanisms MS and NMO

Although the distribution of actively demyelinating lesions differs between MS patients, they are predominantly found within the optic nerves, spinal cord, brainstem, and periventricular white matter of the cerebral hemispheres [16]. It has become clear in recent years that gray matter is not spared, even during the earliest phases of MS. Gray matter lesions show demyelination, neuronal loss, and atrophy [17]. Gray matter lesions can be localized in or around the cortical and subcortical gray matter [18].

Inflammation is seen in both white and gray matter lesions at different stages of disease. It consists mainly of T-lymphocytes with a dominance of CD8+ T cells. However, B cells and plasma cells are also found in lesions. Macrophages are mainly found in white matter lesions, where they phagocytose myelin [16,18]. The infiltration of T and B cells in CNS lesions was more profound in relapsing MS compared to progressive MS [19]. Although the global composition of inflammatory cells is similar between relapsing-remitting and progressive disease [18], the relative number of plasma cells is higher in the progressive phase [6, 12]. Clonally expanded B cells are detected in the CSF, in the meningeal lymphoid follicles, as well as in the parenchymal infiltrates in MS patients [14,15]. A high ratio of B cells to monocytes in the CSF determined by flow cytometry correlated with rapid MS progression [17]. Furthermore, lesion activity on MRI correlated with the numbers of plasmablasts in the CSF [18]. These findings support a role for B cells in MS pathology.

Comparing the inflammation in MS lesions with NMO lesions, several studies have found that while the infiltrating cells in MS mostly consist of mononuclear cells, such as macrophages and T cells, inflammation in NMO include neutrophils, eosinophils, and mononuclear cells [2, 19]. These infiltrating cells, in particular macrophages, are implicated in Type II hypersensitivity through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [18-20].

Immunological treatment approaches

One of the directions in the treatment of demyelinating processes is the using of recombinant interferons. β-interferons (IFNβ) are traditionally used [19]. IFNβ is a cytokine that is naturally produced by the immune system in response to biological and chemical stimuli. It signals by binding to the heterodimeric type I IFN receptor composed of the IFNAR1 and IFNAR2 chains, and regulates the expression of a plethora of genes by means of the classical JAK/STAT and other pathways. IFNβ is pleiotropic in that it elicits antiviral, antiproliferative, and immunomodulatory activities on numerous cell types. The biological activities underpin the mechanisms by which the protein is used to treat various diseases such as hepatitis C infection and multiple sclerosis [19]. Despite the success of IFNβ therapy, the drug may evoke the production of antidrug antibodies that may reduce treatment efficiency. Immunogenicity is related to many factors: among them, structural properties, particularly aggregation, and T-cell and B-cell epitopes in the structure of IFNβ, appear to be important [17-19]. There is increasing scientific and clinical interest in elucidating the biology of type I Interferons, which began approximately 60 years ago with the concept of "viral interference", a property that reduces the ability of a virus to infect cells. Recently, evidence of the involvement of viruses in the development of demyelinating lesions has been growing. So, the possibility of therapeutic use of other types of interferons becomes justified, based on general aspects of interferon and various aspects of molecular mechanisms triggered by interferons and toll-like receptor signaling by the Janus activated kinase/signal transducer activation of transcription (JAK-STAT) pathway and interferon regulatory factor pathway. It is discussing the role of type I interferons in autoimmune and inflammatory diseases, and its potential use as therapeutic agent [19].

But in this paper, we would like to emphasize the rationality of the use of interferon inducers, their advantages and effectiveness.

Interferon inducers

Interferon inducers belong to a new drugs generation [19-20]. The use of these drugs has several advantages over recombinant interferons [12, 19]:

1. Interferon inducers do not have antigenicity.
2. Natural (but stimulated) synthesis of endogenous interferon does not cause hyper-interferonemia, which often occurs using recombinant interferons and leads to severe side effects.
3. A single interferon inducers administration provides the prolonged circulation of interferon at the therapeutic level. To achieve this level of exogenous interferons requires repeated administration of high doses of recombinant interferons. To achieve this level of exogenous interferons requires repeated administration of high doses of recombinant interferons.
4. Interferon inducers have immunomodulatory properties and combined not only with the recombinant interferons, but also with other antivirals, causing this synergistic effect when applied simultaneously.
5. Widely used recombinant interferons are preparations of α-interferon, which significantly limits their antiviral properties, because effective antiviral protection requires the presence of all three classes of interferons, the synthesis of which is caused by the use of interferonogenesis inducers.

Materials and methods

We studied the sensitivity of PBL from 25 patients (11 men and 14 women aging 25-58 years, mean 37.2 years) with NMO (5 patients) and remittent MS (20 patients) to the priming effect of IFN drugs. The patients suffered from demyelinating diseases for 6 months – 20 years (average 9.3 years). The severity of neurological deficiency was 4.5 points by the EDSS scale.

In vitro production of IFNα, IFNβ and IFNγ by induced and primed PBL was studied in whole heparinized peripheral venous blood [8]. Titration of IFN was performed in a monolayer culture of human diploid fibroblasts. The content of IFN in conditioned media was estimated by 50 % inhibition of cytopathic effects caused by mouse encephalomyocarditis virus (100 ICE50). In vitro induction of IFN in blood cells was performed as described elsewhere [10]. IFNα/β production was stimulated by Newcastle disease virus (ID50 per leukocyte). IFNγ production was induced by staphylococcal enterotoxin A (Immunopreparat) in a dose of 1-10 μg/ml depending on its activity. The cells were treated for 24 h [22]. The method of high-efficiency induction was used [22]. The preparation (20 IU/ml) was added into blood cell samples 2 (IFN-α and IFN-β) or 4 h (IFN-γ) before treatment with Newcastle disease virus or staphylococcal enterotoxin A, respectively [22].

The determination is carried out in whole blood samples incubated in RPMI-1640 medium, in the presence of standard IFN synthesis inducers, by titration of the test samples in cell culture, followed by incubation with vesicular stomatitis virus. In this case, transplantable cultures sensitive to the action of IFN are used. After the cells are incubated with the virus, they are stained with a crystal violet solution. The bound dye is dissolved and its amount proportional to the activity of IFN is photometrically measured at a wavelength of 570 - 590 nm [22].

Patients were divided into 5 groups (5 people): the 1st group was admitted Laferobion (IFNα2b) 1,000,000 IU, the 2nd group Avonex (IFNβ2a) 6,000,000 IU, the 3rd Ingaron (IFNγ) 500,000 IU, the 4th Cycloferon (Interferon inducer) 2,0 12, 5% solution, the 5th group did not receive treatment with interferons or interferon inducers.

Results

Normally, the content of s IFN in the blood corresponds to the range of 0-10 IU/ml, production of IFNα/β 250-520 IU, IFN-γ 110-250 IU. The low content of IFN in serum is combined with a high potential ability to produce various types of IFN. In each group of patients, interferon status was assessed before and after treatment. Patients with demyelinating processes are characterized by immunological disorders with interferons increase, which correlates with the severity of the disease. All group of patients had similar indicators before the study (Table 1).

Interferon indices in the group, that haven`t received interferon drugs or interferon inducers, did not have significant differences at the beginning and end of the study: sIFN activity 12-32 IU/ml, IFNα 48-305 IU, INFβ 60-265 IU, IFNγ – 220-350 IU, on the average 21,3 IU/ml and 20,7 IU/ml; 74,3 IU and 75,1 IU; 187,1 IU and 186,5 IU; 314,2 IU and 316,1 IU, respectively (Table 1).

Table 1

Indicators of interferon status in patients with demyelinating processes before and after using the recombinant interferons drugs and interferon inducers

	Laferobion (IFNα2b)	**Avonex (IFNβ2a)**	**Ingaron (IFNγ)**	**Cycloferon (Interferon inducer)**	**Control group**
Before **sIFN activity,** *IU/ml*	**23**±0,03	**21,7**±0,02	**22,3**±0,03	**21,8**±0,01	**21,3**±0,03
IFNα, *IU*	**74,1**±0,04	**74,0**±0,01	**73,9**±0,04	**73,9**±0,02	**74,3**±0,04
INFβ, *IU*	**190,2**±0,02	**186,2**±0,02	**189,8**±0,02	**187,7**±0,03	**187,1** ±0,02
IFNγ, *IU*	**315,2**±0,01	**310,7**±0,01	**317,0**±0,01	**319,5**±0,02	**314,2** ±0,01
After **sIFN activity**	**12,1**±0,02	**11,6**±0,02	**14,1**±0,03	**8,9**±0,02	**20,7**±0,03
IFNα, *IU/ml*	**246,4**±0,02	**243,8**±0,04	**187,3**±0,02	**296,7**±0,01	**75,1**±0,02
INFβ, *IU*	**218,3**±0,03	**202,1**±0,02	**154,3**±0,02	**378,3**±0,03	**186,5**±0,02
IFNγ, *IU*	**269,4**±0,02	**300,2**±0,02	**298,9**±0,03	**229,4**±0,02	**316,1**±0,03

$p \leq 0,05$

In patients, who receiving treatment with recombinant interferons, indicators of interferon status tended to decrease, with values approaching normal (Table 1):

1st group Laferobion (IFNα2b) – sIFN activity 12,1 IU/ml; IFNα 246,4 IU; INFβ 218,3 IU; IFNγ – 269,4 IU

2nd group Avonex (IFNβ2a) – sIFN activity 11,6 IU/ml; IFNα 243,8 IU; INFβ 202,1 IU; IFNγ – 300,2 IU

3rd Ingaron (IFNγ) – sIFN activity 14,1 IU/ml; IFNα 187,3 IU; INFβ 154,3 IU; IFNγ – 298,9 IU.

The use of the drug inducer interferon (Cycloferon) has led to the normalization of most indicators of interferon status (Table 1):

4th Cycloferon (Interferon inducer) – sIFN activity 8,9 IU/ml; IFNα 296,7 IU; INFβ 378,3 IU; IFNγ – 229,4 IU.

Summary

Analysis of interferon status includes the study of the concentration of serum interferon (sIFN), as well as the ability of blood cells to synthesize interferons α/β and γ under the influence of an inducer. Analysis of IFN status in the research revealed some patterns of change IFN system state when the pathology development. It can be concluded that in many cases, the level of reactivity of the IFN system is not associated with a specific nosological form of an infectious-inflammatory or autoimmune disease, but with the nature of its course. At the same time, several main types of IFN status and the corresponding types of human clinical condition can be distinguished.

In our study, the interferon inducer showed the best results in normalizing interferon status. Therefore, it is advisable to continue long-term immunological studies of the therapeutic effects of interferon inducers and, in particular, the prospects for the use of Cycloferon in treatment regimens for demyelinating processes (MS and NMO) as an additional drug or an alternative to recombinant interferons, in view of the decrease in their effectiveness over time due to the production of specific antibodies.

References

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017 Apr 1;389(10076):1336-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X. Epub 2016 Nov 24. Review. PMID: 27889190 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

2. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, Duscha A, at al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. J

Neurol. 2019 Jan;266(1):57-67. doi: 10.1007/s00415-018-9092-4. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30377816 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol (2005) 62:865–70.10.1001/archneur.62.6.865 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Candeias da Silva C, Bichuetti DB, Azevedo Silva SMC, at al. Movement disorders in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A clinical marker of neurological disability. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jun;51:73-78. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.001. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29530725 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Lolli F, Halawa I, Link H. Intrathecal synthesis of IgG, IgA, IgM and IgD in untreated multiple sclerosis and controls. Acta Neurol Scand (1989) 80:238–47.10.1111/j.1600-0404.1989.tb03869.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Richard S, Miossec V, Moreau JF, Taupin JL. Detection of oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid by an immunofixation-peroxidase method. Clin Chem (2002) 48:167–73. [PubMed] [Google Scholar]

7. Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2006) 77:953–5.10.1136/jnnp.2005.086116 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology (2012) 78:823–32.10.1212/WNL.0b013e318249f6f0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Keegan M, Konig F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. Lancet (2005) 366:579–82.10.1016/S0140-6736(05)67102-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Wang KC, Lin KH, Lee TC, Lee CL, Chen SY, Chen SJ, Chin LT, Tsai CP. Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions. PLoS One. 2014 Jun 2;9(6):e98192. doi: 10.1371/journal.pone.0098192. eCollection 2014. PMID: 24887452 Free PMC Article [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Berger T. Biomarkers in the evolution of multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag. 2017 Nov;7(6s):3-6. doi: 10.2217/nmt-2017-0033. PMID: 29143589 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Menge T, Lalive PH, Von Budingen HC, Genain CP. Conformational epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are targets of potentially pathogenic antibody responses in multiple sclerosis. J Neuroinflammation (2011) 8:161.10.1186/1742-2094-8-161 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. N Engl J Med (2012) 367:115–23.10.1056/NEJMoa1110740 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Brill L, Goldberg L, Karni A, Petrou P, Abramsky O, Ovadia H, et al. Increased anti-KIR4.1 antibodies in multiple sclerosis: could it be a marker of disease relapse? Mult Scler (2015) 21:572–9.10.1177/1352458514551779 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Brickshawana A, Hinson SR, Romero MF, Lucchinetti CF, Guo Y, Buttmann M, et al. Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis: a comparative study. Lancet Neurol (2014) 13:795–806.10.1016/S1474-4422(14)70141-3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Greene DN, Schmidt RL, Wilson AR, Freedman MS, Grenache DG. Cerebrospinal fluid myelin basic protein is frequently ordered but has little value: a test utilization study. Am J Clin Pathol (2012) 138:262–72.10.1309/AJCPCYCH96QYPHJM [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Quan C, Yu H, Qiao J, Xiao B, Zhao G, Wu Z, Li Z, Lu C. Impaired regulatory function and enhanced intrathecal activation of B cells in neuromyelitis optica: distinct from multiple sclerosis. Mult Scler. 2013 Mar;19(3):289-98. doi: 10.1177/1352458512454771. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22864301 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, at al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018 Apr 24;90(17):789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345. Review. PMID: 29686117 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, De Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology (2014) 82:474–81.10.1212/WNL.0000000000000101 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Órpez-Zafra T, Pavía J, Hurtado-Guerrero I, at al. Decreased soluble IFN-β receptor (sIFNAR2) in multiple sclerosis patients: A potential serum diagnostic biomarker. Mult Scler. 2017 Jun;23(7):937-945. doi: 10.1177/1352458516667564. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27613121 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Arinenko R.Yu., Anikin V.B., Iovlev V.I., Malinovskaya V.V. The method for choosing the type of immunomodulating therapy and determining the prognosis of the disease outcome based on the analysis of the interferon status of the patient. RU2159936C2 [Google patient]

УДК 616.248+616.211-002

PECULIARITIES OF THE CO MORBIDITY FLOW SUDDENLY ALLERGIC DISEASES – ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Sukhan Victoria
Candidate of medical sciences, Assistant professor
SHEI "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

Introduction: The combination of asthma and allergic rhinitis can affect the mutual encumbrance to which other pathogenetic mechanisms join, which worsen the course of both diseases. The aim of work is to analyze the features of the genotype and phenotype in patients with a co-morbidity of asthma and allergic rhinitis.

Key words: asthma, allergic rhinitis, co-morbidity, phenotype, co morbidity.

Allergy in the twenty-first century. has become a global problem with significant medical, social and economic losses worldwide. Its prevalence increases with each passing year and becomes signs of a pandemic. Thus, according to the World Organization for Allergy (WAO - 2013p.), 150 million Europeans suffer from allergic diseases, and by the beginning of 2025 half of the population in Europe will have one or another allergic disease [1].

Allergic respiratory diseases, asthma and rhinitis, are rightly called the 21st century epidemic and modem age diseases. Although modern medicine offers a variety of preventive and therapeutic strategies, the prevalence of these diseases has been dramatically increasing in both developed and undeveloped countries across the world, especially in children and young adult. The WAO estimates there are 300 million asthmatics in the world, and 500 million people with the symptoms of rhinitis [1]. Very often, asthma and rhinitis coexist in one patient. Numerous contemporary studies, guided by the concept "one airway – one disease", have reveled the epidemiological, pathophysiological and clinical correlation of asthma and allergic rhinitis (AR) [2].

The most common chronic allergic diseases in the world today are asthma and allergic rhinitis (AR). According to epidemiological statistics, 44-68% of patients in AR have asthma, and in 76 - 80% of patients with asthma have comorbid AR [2]. There is also a chronological relationship between AR and asthma, which has been repeatedly confirmed by research. Data from the BAMSE cohort (Sweden, 2012) showed that in children aged 1 year, asthma is associated with rhinitis and / or atopic dermatitis (AD) in 38% of cases, and to 12 years of age, this figure increases to 67% [3]. AR is very often an initial manifestation of systemic allergy in the respiratory tract, and eventually the full allergic cascade starts to reach the lower respiratory tract "in the variant of the allergic march" [2, 3]. Other authors note that in children of early age, AR is often not diagnosed due to frequent respiratory infections [4]. Asthma and AR as nosologies have always been considered in detail: diagnosed and treated in different ways, but recent studies have suggested that upper and lower respiratory tract on upper respiratory tract (URT) and lower respiratory tract (LRT) are a manifestation of a single inflammatory process (the hypothesis of "the only respiratory disease" (united airway disease hypothesis)) [5, 6]. The relationship between AR and asthma has been repeatedly found in scientific publications [7, 8], which confirmed the affinity of the anatomy of the mucous membrane of URT and LRT and the course of pathophysiological processes in them. Inflammation of AR and asthma occurs with the participation of identical triggers, immunocompetent cells, inflammatory mediators. Allergic respiratory syndrome - the phenomenon of allergic rhinitis and reverse broncho-obstruction is considered as a manifestation of the same disease in URT and LRT [9]. There are several mechanisms by which allergic inflammation spreads to LRT: allergic mediators from the nose penetrate the LRT with blood flow or by direct drainage, which leads to inflammation and hyperreactivity of the bronchi; through nasal sinus-bronchial reflexes - that is, stimulation of the receptors of the nose and the sinuses leads to reflex bronchospasm. During the symptoms of AR, the inflow of allergens, cold and dry air through the mouth also increases, which also contributes to bronchospasm [10]. In 15-65%, and according to some data [11], 80% of patients with AR have a typical functional marker of asthma - hyperractivity of the respiratory tract (HRT), where the severity of the course of nasal symptoms is closely correlated with the bronchial caliber and the degree of HRT. In clinical practice, there are frequent cases in which patients with isolated AR show a deterioration in spirometry and/or HRT [12]. It is proved that asthma with AR is characterized by a more pronounced lability of the bronchi due to the bronchodilation reaction to the short-acting β2-adrenomimetic agent.

In some studies, the association between the presence of AR and the severity of asthma has been proved [13]. Patients with asthma with concomitant AR often needed unscheduled hospitalizations and higher economic costs for treatment. According to some studies, patients with asthma with comorbid AR had a significantly more inflammatory process than patients without AR. Thus, the level of nitric oxide and eosinophils in blood was 2 times higher, and the level of total serum IgE was significantly higher than in patients without AR [14].

Long-term observational studies have shown that AR often precedes asthma. Thus, according to data from 23 years of observation, patients with AR of asthma developed 3 times more often than in patients without AR, and the ratio of chances of association of AR-asthma after 7 years of observation was 7.1 versus 3.9 in control [11].

In most patients with asthma with concomitant AR (65.7%), the course of asthma is uncontrollable. Significant frequency of cases (81.0%) of subjective underestimation by patients in their state compared with the results of the ACT test [15, 16]

One of the most important aspects of inadequate asthma control is its phenotypic heterogeneity. Clinical phenotypes of asthma are heterogeneous. Their formation depends on genetic and environmental influences and is determined by the interaction of the cellular elements of the respiratory tract and the immune system [17]. Phenotyping takes place in two directions: clinical, pathophysiological, molecular markers [17, 18] and options for response to therapy [17]. This explains a large number of genotypes and phenotypes of asthma. The genotype of asthma is determined by the type of inflammation: eosinophilic, neutrophilic, mixed, non-granulocytic.

A total of 115 patients with asthma were examined on the basis of the SDC “Rehabilitation” of the Ministry of Health of Ukraine in Uzhhorod. All patients had a thorough allergy history, anamnesis of life and disease. Conducted general clinical and diagnostic examination. The function of external respiration (FER) was investigated using the computer spirograph "Pulmovent-2". To determine the features of the co-morbid flow of asthma from AR, all patients were divided into two groups. To the first (I) group included 58 patients with allergic asthma from AR, to the second (II) - 57 patients with asthma (non-allergic) without AR.

The average age in the group of patients with asthma in AR was 29.2 ± 0.68 years, and in the group of patients with isolated asthma was significantly higher and amounted to 38.2 ± 0.76 years. By gender, both groups were dominated by women. The duration of asthma in both groups was almost the same and was 11.1 ± 1.87 years in the first group and 11.6 ± 1.96 years in the second group. While the age of the debut of asthma varied. Thus, in the first group of patients, the age at which debuted asthma was 18.0 ± 1.43 years versus 26.6 ± 1.66 years - in the second group. Formation of asthma in patients with AR was characterized by the onset of symptoms of AR in (2,5 ± 0,55) years. These data are consistent with the literature data that asthma with AR is formed "in the alternative of an allergic march," when the onset of the allergic process was AD and / or AR [19].

All patients had a thorough allergy history. In the I group of patients, a high indicator of sensitization to household and pollen allergens was established in 50 (86.2%) patients. In the II group, the indicator was significantly lower and amounted to 36 (63.2%) cases, mainly to household chemicals, sharp odors, food allergens.

With the study of hereditary history in patients with asthma with AR, a variety of manifestations of allergy in the family were detected in 38 (65.5%) cases. Among these patients, the presence of allergic diseases in relatives of the I-II line of mother affinity was detected in 22 (57.9%) patients, from the father - in 15 (39.4%) patients and from both parents in 1 (2.7%) of the patient. In the group of patients with atopic asthma heredity was diagnosed in 24 (42.1%) patients, mainly on the maternal line.

In the I group of patients, AR was more often combined with intermittent and persistent asthma of the lung in 42 (72.4%) cases. In addition, in this group of patients also were diagnosed: in 12 (20.7%) cases of professional asthma and 3

(5.2%) - aspirin asthma. The second group consisted mainly of patients with persistent asthma of the mild and moderate course.

Medicinal allergy in the group of patients with asthma with AR was reported in 14 (24.1%) cases to analgin, aspirin, anesthetics. In the comparison group, drug allergy was detected in 19 (33.3%) cases of euphylline, the antibiotics of the penicillin number.

AR in the I group of patients was divided into seasonal allergic rhinitis (SAR) in 48 (82.8%) cases and year-round allergic rhinitis (YRAR) in 10 (17.2%) cases. The YRAR was characterized by the presence of persistent symptoms. The main reasons were domestic dust, household dust mites, mold allergens, cockroaches and others. The cause of SAR was the seasonal appearance of allergenic particles in the air (pollen of plants, trees). It was sometimes difficult to diagnose SAR or YRAR. Thus, in patients with SAR as a result of the trigger action of several seasonal allergens, symptoms were manifested year-round. In turn, the YRAR was sometimes additionally accompanied by the effects of several seasonal allergens. Regardless of the type of AR, the clinical symptoms of the disease were not discrepancies. AR was manifested by symptoms such as difficult nasal breathing, abundant watery discharge from the nasal cavity (rhinorrhea), itching in the nasal cavity, swollen sneezing.

Clinical symptoms of AR were ranked according to the intensity of manifestations (0 absent, lung-1, average gravity-2, severe-3), with the total number of points deducted in accordance with the International Total Score System – Total Symptoms Score (TSS), as well as using the visual analog scale (VAS). TSS in the group of patients with asthma with AR was 8.75 ± 2.01 and VAS – 6.50 ± 1.05 points.

In the comparison group, non-allergic (vasomotor) rhinitis (NAR) was determined in 11 (19.3%) patients. The NAR clinic was distinct from AR, first of all, in the absence of pruritus in the nasal cavity and an attack-like sneezing. NAR increased when the body position changed.

Among the causes of the first attack of myocardial infarction in the I group of patients dominated contact with pollen and everyday allergens in 52 (89.7%) cases. In the II group of patients, the reasons for the formation of non-allergic asthma were called complications after transmitted pneumonia in 35 (61,4%) patients.

The incidence of asthma in the group of patients with AR was 3.2 ± 0.78 times a year, whereas in the comparison group only 1.8 ± 0.54 times a year. Season of exacerbation of asthma in two groups varied. In group I, 48 (82.8%) patients had asthma exacerbations in the spring and / or autumn, whereas in group II in 50 (87.7%) patients - for the winter and autumn.

All patients were examined for the function of external respiration (FER). The lung of the forced vital capacity of the lungs (FVC) was lowered in the I group of patients in 32 (52,2%) cases, and in the II group - in 38 (66,7%) cases. The obstruction of distal bronchus in the group of patients with asthma with AR was 24 (41.4%) cases and correlated with symptoms of difficult nasal breathing. For the II group of patients, generalized obstruction of the bronchi was characteristic in 27 (47.4%) cases.

The bronchial lability was determined according to the recommendations [20] by assessing their response to metered physical activity and inhalation of short-acting β2-adrenomimetic agents (200 μg of salbutamol), followed by the calculation of bronchial lability as a sum of components - the bronchoconstriction index (IBC) and bronchodilation (IBD) Positive considered a sample of salbutamol with an index of IBD more than 12%. The index of bronchospasm in the group of patients with asthma with AR was 11,7 ± 1,82%, and in the group of patients with atopic asthma - 10,9 ± 2,01%. The dilatation index in the I group of patients was 12.6 ± 2.11%, whereas in the II group - 6.8 ± 1.90%. Thus, the lability index in the first group was 24.3 ± 2.74% against - 17.7 ± 3.22% in the second group of patients.

Inflammation of the respiratory tract was determined by general clinical, biochemical and immunological methods. Thus, the titre of total serum IgE in the group of patients with allergic asthma with AR was 19.5 ± 1.31 IU against 8.6 ± 1.13 IU in the comparison group. The level of eosinophils in the peripheral blood was also an order of magnitude higher in Group I compared with the II group of patients and was 9.8 ± 0.62% and 3.8 ± 0.44% respectively. Histamine of blood serum in the group of patients with allergic asthma with AR was significantly higher than that in the group of patients with non-allergic asthma and was 2.12 ± 0.05 mlmol / l and 1.44 ± 0.05 mlmol / l, respectively ($p < 0.001$). Histaminepsexation was decreased and in the I group it was 13,1 ± 0,93%, whereas in the II group it was at 19,0 ± 1,19%. Cholinesterase activity was decreased in the I group to 20.7 ± 1.94 and in the second group to 13.9 ± 1.43 ($p <0.05$). Various violations and type of inflammation in the respiratory system correlated with changes in the NO - producing system. Thus, the level of NO2 in the condensate of exhaled air was 9.64 ± 0.31 mlmol / l in the I group, whereas in the second group it was only 3.20 ± 0. 14 mlmol / l ($p <0.05$).

The level of control of symptoms of asthma was determined by the Asthma Control (ACT) test. Patients were asked to answer 5 questions about asthma during the last 4 weeks. The score from 5 to 25 corresponded to different degrees of asthma control. So, the sum of points up to 20 - indicated the uncontrollability of the course of the disease. In the I group, uncontrolled asthma was in 38 (65.5%) patients, whereas in the second group only 19 (33.3%). In addition, in patients with allergic asthma with AR, more pronounced nocturnal asthma symptoms 43 (74.1%) versus 22 (38.6%) in the non-allergic asthma group were more pronounced. The number of use of $\beta 2$ - adrenomimetics per day in group I was significantly higher - 286 inhalations versus 154 in group II, apparently due to symptoms of AR, which worsened the patient's condition, especially at night.

All of the above suggests that patients with bronchial asthma with concomitant allergic rhinitis form a separate phenotype of asthma. Understanding the features of the course of asthma where allergic rhinitis initiates and complicates its course, taking into account the features of pathogenesis and functional unity of the respiratory tract allows us to work out the strategy of combined therapy of both diseases, aimed at optimizing the effectiveness, safety and cost savings for the treatment of this group of patients.

References

1. Pawankar R. World Allergic Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013; 239 p.

2. Turner P.J., Kemp A.S. Allergic rhinitis in children. J. of Pediatrics and Child Health. 2012; 48: 302 – 310.
3. Ballardini N., Kull I., Lind T. et al. Development and co-morbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 – data from the BAMSE birth cohort. Allergy. 2012; 67: 537 – 544.
4. Sarbacher G.B., Pharm D. BCACP Assosiate Professor of Pharmacy Practice University of the Incarnate World Feik School of Pharmacy San Antonio. Tehax US Pharmacst. 2016; 41 (7): 30 – 34.
5. Feschenko Yu.I., Yashina L.A., Polyanskaya V.I., Ignateva V.I. Kompleksnyiy podhod k lecheniyu allergicheskogo rinita i bronhialnoy astmyi [An integrated approach to the treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma] Astma ta alergiya. 2015; 4: 13 – 21. (In Russian).
6. Antipkin Yu.G., Umanets T.R., Lapshin V.F., Nakonechna A.A., Matveeva S.Yu., Pustovalova O.I. Bronhialna astma, poednana z alergichnim rinitom, u ditey: mistse antigistaminnih preparativ u likuvanni. [Bronchial asthma, associated with allergic rhinitis, in children: place of antihistamines in the treatment.] Astma ta alergiya. 2014; 4: 60 – 65. (In Ukrainian).
7. Obimbo E.M., Levin M.E. Allergic rhinitis and asthma – evidence for an association. Current Allergy & Clinical Immunology. 2013; 26, N1: 976 – 996.
8. Romanyuk L.I. Allergicheskiy rinit kak komorbidnoe sostoyanie bronhialnoy astmyi.[Allergic rhinitis as a comorbid state of bronchial asthma] Astma ta alergiya. 2013; 2: 65 – 65. (In Russian).
9. Bourdin A. Upper airway 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epitelisl cells. Thorax. 2009; 64: 999 – 1004.
10. Potyazhenko M.M. Optimizatsiya likuvannya alergichnogo rinitu u hvorih na intermituyuchu bronhialnu astmu v ambulatorno – poliklinichnih umovahyu. [Optimization of treatment of allergic rhinitis in patients with intermittent bronchial asthma in ambulatory - polyclinic conditions] Visnik vdnzu «Ukrayinska Medichna Stomatologichna Akademiya». 2017; 15, 3(51): 156 – 160. (In Ukrainian).

11. Compalati E. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. Expert Rev Clin. Immunol. 2010; 6 (3): 413 – 423.
12. Bezrukov L.O., Garas M.N. Nespetsifichna giperreaktivnist bronhiv u shkolyariv iz atopichnim ta neatopichnim fenotipami bronhialnoyi astmi. [Non-specific hyperreactivity of bronchus in schoolchildren with atopic and non-atopic phenotypes of bronchial asthma.] Astma ta alergiya. 2015; 1: 13 – 16. (In Ukrainian).
13. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Achievements in 10 years and needs. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130 (5): 1049 – 1062.
14. Groot E., Nijkamp A. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. Tohorax. 2012; 67: 582 – 587.
15. Ohta K., Bousquet J., Aizowa H. et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy. 2011; 66: 1287 – 1295.
16. Zabolotniy d.i., Smagina t.v., Zabrodska l.v. Dosvid zastosuvannya levotsetirizinu dlya likuvannya patsientiv iz tsilorichnim alergichnim rinitom.[Experience in the use of levocetirizine for the treatment of patients with year-round allergic rhinitis.] Apteka galitska. 2008; 15: 52. (In Ukrainian).
17. Toloh O.S., Rudnitska N.D., Chulovska U.B. Geterogennist bronhialnoyi astmi ta vibir terapevtichnoyi taktiki. [Heterogeneity of bronchial asthma and the choice of therapeutic tactics.] Klin. Immunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2015; 7: 17 – 25 (In Ukrainian).
18. Valovirta E. Managing Co-Morbid Asthma With Allergic Rhinitis: Targeting the One-Airway With Leukotriene Receptor Antagonists. WAO Journal.2012; 5: 210 – 211.
19. Koloskova O.K., BIlik G.A. Schodo pitannya komorbidnosti bronhialnoyi astmi y alergichnogo rinitu u shkilnomu vitsi.[Concerning the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis at school age] Scientific journal “sciencerise”.2015; 10/3 (15): 47 – 51. (In Ukrainian).
20. Standartizatsiya legochnyih bronhialnyih testov. Doklad rabochey gruppyi: «Standartizatsiya testov issledovaniya legochnoy funktsii». [Standardization of

pulmonary bronchial tests. Report of the working group: "Standardization of Pulmonary Function Test".] Ofitsialnyiy otchet Evropeyskogo respiratornogo obschestva. Pulmonologiya. 1993; 2: 96. (In Russian).
21. Sakevich V.D., Shlikova O.Yu., Bobrova N.O., Kaydashev I.P. Poshirenist polimorfnih aleley 2258G/A gena TLR2 ta yih zv'yazok z okremimi imunologichnimi pokaznikami sered hvorih na alergichniy rinit.[Prevalence of polymorphic 2258G/A alleles of the TLR2 gene and their association with individual immunological parameters among patients with allergic rhinitis.] Astma ta alergiya. 2013; 3: 51 – 55. (In Ukrainian).
22. Umanets T.R., Lapshin V.Yu., Matveeva S.Yu., Pustovalova O.I. Alergichniy rinit i bronhialna astma u ditey: otsinka efektivnosti levotsetirizinu. [Allergic rhinitis and bronchial asthma in children: evaluation of the effectiveness of levocytrizin.] Sovremennaya pediatriya. 2016; 3(75): 85 – 89. (In Ukrainian).
23. Rondon C. Local Allergic rhinitis: concept, clinical manifestations and diagnostic approach. J. Investig Allergol Clin. Immunol. 2010; 20 (5): 364 – 371.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) revised 2015. http: //www/ginasthma.org/ local/ uploads/files/GINA. Report 2015.pdf

Исследование лекарственных растений и создание на их основе лекарственных препаратов, косметических средств и диетических добавок

УДК 577.352+612.821.41

EFFECT OF ALKALOID 1-0-BENZOYLNAPPELINE ON RAT AORTIC SMOOTH MUSCLE CONTRACTILTY

Esimbetov Adilbay,
PhD. Docent. Karakalpak State University
Zaripov Abdisalim,
Doktarant, Karakalpak State University

Resume. The effect of effects of 1-O-benzoylnappeline on the contractile activity of the rat aorta smooth muscle cells was studied. The analysis of the obtained data suggests that the basis of the relaxant action of 1-O-benzoylnappeline may be based on a complex mechanism including the inhibition of the release of Ca^{2+} ions from the SR and the blockade of Ca^{2+} ions influx by voltage - dependent, stock-operated and receptor-operated Ca^{2+} channels of plasma membranes of SMC.

Key words: alkaloid, Ca^{2+} ions, rat aorta, smooth muscle, Ca^{2+} channels.

Diterpenoid alkaloids isolated from *Aconitum* and *Delphinium* plant species are compounds with a broad range of bioactivity which are of considerable interest in the search for new lead compounds for developing novel drugs for the treatment of cardiovascular diseases [1,p.1443; 2,p. 691]. In recent years a great deal of attention has focused on the diterpenoid alkaloids with antispasmodic activity as the most promising candidates for yielding compounds with potential hypotensive effect due to their pronounced vasorelaxant action. The purpose of this study is to characterize the vasorelaxant effect of flavonoid chrysin isolated from *Scutellaria phyllostachya Juz* plants on rat aortic preparations.

Therefore, the objective of the present study was to *further* characterize the effects of 1-O-benzoylnappeline on the contraction of rat aortic rings and to investigate its possible mechanism of vasorelaxant action.

Methods: The vasorelaxant activity of 1-0-BN was examined using standard organ bath techniques and endothelium intact rat aortic rings, precon tracted by phenylephrine (PE) or by a high KCl (50 mM).

Results: 1-O-BN induced vasorelaxation, in rat aortic rings, precontracted by both PE and high KCl, in a concentration-dependent manner and with almost equal effectiveness. 1-O-BN significantly attenuated $CaCl_2$-induced contractions in a Ca^{2+}-free medium containing KCl (50 mM). Furthermore, the vasorelaxant potency of 1-O-BN significantly reduced in the presence of verapamil. 1-O-BN significantly reduced the transient contractions induced by PE or caffeine in Ca^{2+}-free medium. The vasorelaxant effect of 1-O-BN progressively reduced with an elevation of KCl concentration (from 20 mM to 100 mM) and markedly attenuated by glibenclamide but not significantly affected by TEA, $BaCl_2$, and 4-AP.

Conclusion: Together, the results of the present study indicate that activation of K_{ATP} channels may play an important role in 1-O-BN induced vasorelaxation. The suppression of contractions induced by high KCl and by PE, in calcium-free medium, suggest that the inhibition of Ca^{2+} influx through voltage-dependent Ca^{2+} channels and Ca^{2+} release from intracellular stores also may be involved in the vasorelaxant effect of 1-O-BN.

References

1. Lee R. Functional Genomics and Cardiovascular Drug Discovery. Circulation. 2001;104; 1441-1446.

2. Tirapelli CR, Ambrosio SR, de Oliveira AM, Tostes R. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: A therapeutic promise for the treatment of hypertension. Fitoterapia. 2010; 81 (I7); 690-702

Кардиология и ревматология

THE ANALYSIS OF THE INTERRELATION OF PARATIROID HORMONE LEVELS WITH 25-(OH)D AND SEPARATE INDEXES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS

Abrahamovych O.
MD, DM, Professor of Medicine
Abrahamovych U.
PhD, Associate Professor
Tsyhanyk L.
Assistant Professor
Romaniuk O.
Assistant Professor
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine

Abstract: systemic inflammatory disease caused by genetic, hormonal and immune factors which lead to patients' disability including through the increase of bone fragility and the risk of low energy fractures. The interrelation between the markers of regulation of calcium and phosphate interchange and SLE has not been sufficiently outlined in the sources. Having analyzed the interrelations of the paratiroid hormone levels and the vitamin D and separate indexes of Systemic lupus erythematous we have discovered that parathormone correlates with the duration of illness and number of inflammations, also with average and total doses of GK. Thereby, with the rise of illness duration and of average and total dose of GK the amount of PTH in blood serum increases. However, along with the increase of inflammation increase the amount of parathormone decreases.

We have found out an interchangeable connection with 25-(OH)D and the number of inflammations, average and total doses of GK which allows to claim that the

deficiency of 25-(OH)D increases along with the increase of the number of inflammations and the doses of GK.

Keywords: systemic lupus erythematous, SLICC/ACR, vitamin D, paratiroid hormone, osteoporosis.

Introduction. Systemic Lupus Erythematous (SLE) is a systemic inflammatory disease caused by genetic, hormonal and immune factors which lead to patients' disability including through the increase of bone fragility and the risk of low energy fractures [1, 2]. As it is known, the solidity of the bone depends on the mineral substances which are represented mostly by microcrystals of calcium phosphate. The major regulator of calcium and phosphate interchange is paratiroid hormone (PTH) and vitamin D which together with calcitonin provide a stable concentration of Ca and P in blood. The interrelation between the markers of regulation of calcium and phosphate interchange and SLE has not been sufficiently outlined in the sources.

The Aim of the Research. To analyze the interrelation of the markers of regulation of calcium and phosphor interchange and separate indexes of systemic lupus erythematous: total SLICC/ACR, disease duration, inflammation quantity, average and total doses of glucocorticosteroids.

Materials and Methods of Research. The research has been conducted on the basis of rheumatology unit of KNP LOR «Lviv Regional Clinical hospital». After we received a written agreement and a complex examination, according to the principles of Helsinki Human Rights Declaration, The Convention of European Board of Human Rights and biomedicine, also in accordance with the laws of Ukraine we have conducted a complex clinical and laboratory research of all the organs and systems. The research has been conducted randomly for women at pre-menopausal stage (according to the Order of the Ministry of Health and Care of Ukraine № 676 since 12.10.2006 and «The Confirmation of the Protocols of Medical Assistance according to the Speciality «Rheumatology», the recommendations of European League (2010) and American Collegium of Rheumatologists ACR (2010, 2012)) 123 patients with the diagnosis of SLE according to the criteria of American Collegium of Rheumatologists (1997). The age of the patients of research group (RG) is from 21 to 51 (average age for the moment of examination – 41,13 ± 12,04); average duration of illness 10,08 ± 0,72 years; 100,0 % of patients took metylprednizolon in the dose (in prednizolon dose) from 5,0 to 30,0 mg/24 hours (average dose 8,99 ± 0,65 mg/24 hours, average course dose 224,69 ± 97,6 gr) and medical means of calcium (24 hour 1000,0 mg) in combination with vitamin D (24 hour dose 400,0 MO).

To research the peculiarities of the regulation of calcium and phosphate interchange we have determined the level of PTH and 25-hydroxivitamin D (25-(OH)D) in blood. The research has been conducted with the help of automatic biochemical analyzer «COBAS INTEGRA **400 plus»** by «Roche*» (Switzerland) by standard methodology*.

The norms were based on referential values given by the producer of test-systems in the instruction: PTH (15,00–65,00 ng/ml), 25-(OH)D (30,00–150,00 ng/ml).

Statistic data processing of the research has been conducted with the help of MS Excel.

The Results of the Research

According to the results of correlation analysis we have found out that PTH correlates with the duration of the disease ((r = (-0,18), p < 0,05), the quantity of inflammations ((r = (- 0,19), p < 0,05), inflammation duration ((r = (- 0,18), p < 0,05), GK treatment which was measured by average ((r = (- 0,59), p < 0,001) and total doses ((r = (- 0,52), p < 0,001). Thereby, along with the increase of disease duration and average and total inflammation duration the amount of PTH increases in the blood serum. However, along with the increase of frequency and the duration of inflammations the amount of PTH falls.

We have discovered an interchangeable connection between 25-(OH)D and the number of inflammations ((r = (- 0,20), p < 0,05), average ((r = (- 0,30), p < 0,001) and total ((r = (- 0,29), p < 0,001) doses of GK which allows to claim that the deficiency of 25-(OH)D grows along with the increase of the number of inflammations and the rise of GK dose.

Table 1

The Interrelation between the Markers of Regulation of Calcium and Phosphor Interchange and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematous

SLE Indexes	**PTH**	**25-(OH)D**
SLICC/ACR	- 0,07	- 0,03
Disease Duration	**0,18 *** **	-0,05
Inflammation Number	**- 0,19 *** **	**- 0,20 *** **
Inflammation Duration	**- 0,18 *** **	- 0,10
GK Average Dose	**0,45 * **	**-0,30* **
GK Total Dose	**0,42 * **	**-0,29* **

Notes: * – p < 0,001; ** – p < 0,01; *** – p < 0,05.

Conclusions. Having analyzed the interrelations of the paratiroid hormone levels and the vitamin D and separate indexes of Systemic lupus erythematous we have discovered that parathormone correlates with the duration of illness and number of inflammations, also with average and total doses of GK. Thereby, with the rise of illness duration and of average and total dose of GK the amount of PTH in blood serum increases. However, along with the increase of inflammation increase the amount of parathormone decreases.

We have found out an interchangeable connection with 25-(OH)D and the number of inflammations, average and total doses of GK which allows to claim that the deficiency of 25-(OH)D increases along with the increase of the number of inflammations and the doses of GK.

References

1. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematous: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis Int. 2016;27(4):1413-1423.(4)

2. Watad A, Tiosano S, Azrielant S, Whitby A, Comaneshter D, Cohen AD et al. Low levels of calcium or vitamin D - which is more important in systemic lupus erythematosus patients? An extensive data analysis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(1):108-112.(89).

УДК 616-005

MODERN PATHOGENETIC PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

Kiryev Igor Volodimirovich
MD, professor
Zhabotynska Nataliia Volodimirivna
PHD, associate professor
National University of Pharmacy
c. Kharkiv, Ukraine

Abstract: Chronic heart failure (CHF) occupies a leading position among diseases of the cardiovascular system. CHF development is mainly associated with the activation of the renin-angiotensin system (RAAS) and the dysregulation of the natriuretic peptide system. The positive effect of the combination of valsartan and sacubitrile on the cardiovascular system in patients with CHF is explained by the fact that the active metabolite of sacubitrile activates natriuretic peptides, whereas valsartan suppresses the negative effects of angiotensin II.

Key words: pharmacotherapy, chronic heart failure, sacubitrile, valsartan.

Chronic heart failure (CHF) occupies a leading position among diseases of the cardiovascular system. The average prevalence of CHF among the adult population of Ukraine ranges from 1.5 to 5.5%. The incidence of CHF increases with age - from 1-3% in people aged about 50 to 8-14% in people over 70 years. According to the latest studies – European IMROVEMENT-HF (data from 15 countries) [1, p. 587] and the Russian epidemiological study EPOHA-O-CHF [2, p. 113] – the average age of patients with clinically manifested CHF is 70 and 69 years, respectively.

It known that the development of CHF is mainly associated with the activation of the renin-angiotensin system (RAAS) and the dysregulation of the natriuretic peptide system [3, p. 1095]. Neprilisin – an enzyme produced by the vascular endothelium, is involved in the degradation of natriuretic peptide and bradykinin and leads to the potentiation of natriuretic, diuretic and vasodilatory effects of endogenous natriuretic peptide. According to the results of experimental studies, the combined inhibition of RAAS and neprilizin exceeds the effectiveness of each of the therapeutic strategies separately. The active search for new ways of influencing the mechanisms of CHF development has led to the creation of drugs that are a combination of an angiotensin II type 1 inhibitor – valsartan and a non-prolysin inhibitor – sacubitrile, which provides a multiple mechanism of action. In the course of the PARADIGM-HF study, the complex of sacubitrile and valsartan caused a more pronounced decrease in the concentration of NT-proBNP in blood plasma and a more significant increase in the concentrations of brain natriuretic peptide and cGMP in urine than enalapril [4, p. 994]. The positive effect of the combination of valsartan and sacubitrile on the cardiovascular system in patients with CHF is explained by the fact that LBQ657 (the active metabolite of sacubitrile) activates natriuretic peptides, whereas valsartan suppresses the negative effects of angiotensin II. Natriuretic peptides exert their effect by activating membrane bound receptors associated with guanylyl cyclase, which leads to an increase in the concentration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Elevated levels of cGMP causes symptoms of vasodilation, increased natriuresis, and diuretics, increase of glomerular filtration rate and renal blood flow, inhibition of renin release and aldosterone, a decrease in sympathetic activity, has antihypertrophic and antifibrotic action.

Thus, medicine that have a complex of sacubitrile and valsartan (Entresto (Novartis) and Yuperio (Sandoz)) affect the pathophysiological mechanisms of CHF and draw attention as the drug of choice in the treatment of patients with reduced left ventricular ejection fraction.

References

1. Fonarow, G.C. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF) /

G.C.Fonarow, N.M. Albert , A.B. Curtis at all // Circulation – 2010. – Vol. 122, № 6. – P. 585-596

2. Ageev, F.T. Prevalence of chronic heart failure v Evropeyskoy part of the Russian Federation - Data AGE-CHF / F.T. Ageev, Yu Belenkov, I.V. Fomin et al. // Serdechnaya Nedostatochnost' – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 112-115.

3. Orsborne, C. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future / C. Orsborne, P. S. Chaggar, S.M. Shaw, S.G. Williams // Postgraduate medical journal – 2017. – Vol. 93, № 1. – P. 1095.

4. McMurray, J. J.V. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai at all // N Engl J Med – 2014. – № 371. – P. 993-1004.

УДК: 616.33/.342-002.44-018.73-06:616.13.002:616-08-039.73

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКУ З УРАХУВАННЯМ ТОКСИКОГЕННИХ ШТАМІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ, ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

ДикунецьТетяна Володимирівна
Студентка
Буздуган Інна Олексіївна
к.м.н., асистент
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
м.Чернівці, Україна

Резюме. У статті представлені дані про гістологічні зміни слизової оболонки шлунка при виразковій хворобі (ВХШ) у поєднанні з артеріальною гіперте-

нзією. Наявність токсигенних штамів інфекції НР сприяє розвитку набряку строми, явища сладжу, десквамації епітелію тощо. Ці зміни виявляються на тлі низьких показників утворення слизу (оптична густина в клітинах слизової оболонки шлунка, покриття епітелію, слизової оболонки поверхні) з урахуванням штамів токсигенності інфекції НР та за поєднання виразкової хвороби шлунку з артеріальною гіпертензією та лікування.

Ключові слова. Токсигенність штамів інфекції НР, виразкова хвороба шлунку, артеріальноа гіпертензія.

Актуальність теми. На теперішній час основною причиною виникнення пептичної виразки шлунка (ПВШ) вважається інфікування слизової оболонки шлунка Helicobacter pylori (HP) [4, с.22; 9, с. 66], підвищену вірулентність якого детермінують гени cagA, vacA, babA, iceA [10, с. 20; 12, с. 45; 14, с. 103; 17, с. 137; 22, с.207]. Наявність асоціації між інфікованістю токсигенними (CagA+,VacA+) штамами HP, тяжкістю перебігу хронічної гастродуоденальної патології та підвищенням серцево-судинного ризику [5,с. 28; 8, с. 90; 23, с. 12] зумовила дослідження механізмів впливу цієї інфекції на перебіг атеросклерозу (АС) [6, с. 89], артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця [20, с. 5].

Відомо, що наявність гену cagA HP впливає на процеси системного запалення, що призводить до активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та розвиток метаболічної інтоксикації [11, с. 167], порушення системи гемостазу [24, с. 37] призводячи у подальшому до розвитку АС і АГ [3, с. 16; 7, с. 270; 18, с. 19; 24, с. 36].

Одним із найбільш імуногенних антигенів HP є його HSP, що належить до сімейства бактерійних Gro-EL протеїнів та має широку перехресну реактивність як з іншими бактерійними Gro-EL (зокрема мікобактеріальним), так і з людським HSP65 [6, с. 90; 13, с. 5600; 16, с. 1020]. Цей факт має досить вагоме значення, зважаючи на те, що доведена можливість індукції АС шляхом імунізації HSP65 [16, с. 1021], а рівень антитіл до HSP65 достовірно корелює зі ступенем ризику розвитку судинних подій [24, с.37]. Крім того, показано здатність анти-

CagA- та анти- VacA антитіл перехресно реагувати з антигенами атеросклеротично-ураженої судинної стінки [15, с.494], що також може бути сполучною ланкою між інфекцією НР та ризиком розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з АС [19, с. 24]. Ще одним напрямком досліджень в межах пошуку ймовірних механізмів втручання інфекції H. Pylori в перебіг атеросклеротичного процесу є дослідження впливу на обмін біологічно-активних речовин, зокрема, на синтез ендотелієм монооксиду нітрогену (NO), що є важливим регулятором судинного тонусу та гемостазу [11, с. 165; 20, с. 4].

Мета дослідження: оцінити стан слизової оболонки шлунка після впливу інфекції Helicobacter pylori у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією з урахуванням токсигенності штамів.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 27 хворих на ПВШ із наявністю генів cagA+vacA+ НР (1-а група), 21 хворих на ПВШ за наявністю генів cagA+ та vacA+ (2-а група), 21 хворих на ПВШ за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ (3-я група), 28 хворих на ПВШ за наявністю штамів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ (4-а група) та 20 ПЗО (5-а група).

Для верифікації діагнозу ХНАГ, ПВ шлунка проводили фіброгастродуоденоскопію за допомогою апарата «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія) з прицільною біопсією згідно із загальноприйнятою методикою. Характеристика ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки здійснювалася із застосуванням мінімальної стандартної термінології. Запальні та атрофічні зміни СО оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознак, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений. Для вивчення таких особливостей білків підходить гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo [2, с 180].

Результати дослідження. В аспекті наукової новизни перспективним при дослідженні структур слизової оболонки шлунка та ДПК при АГ у поєднанні з гелікобактерною інфекцією є особливості білків, які пов'язані із процесами окиснювальної модифікації білків та глюкозуванням. При цій методиці білки, в яких переважають карбоксильні групи над аміногрупами, фарбуються у червоний колір, а білки, в яких переважають аміногрупи над карбоксильними групами – у синій колір. Як окиснювальна модифікація білків, так і глюкозування білків призводить до перетворення аміногруп білків, що призводить до відносного переважання карбоксильних груп над аміногрупами. Кількісно і точно з високим ступенем відтворюваності це можна оцінити методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії на підставі коефіцієнта R/B. Переважання червоного кольору у забарвленні, свідчить підвищення данного показника вище за одиницю, а синього кольору у забарвленні – зниження коефіцієнту R/B нижче за одиниці і нижче.

У табл. 1 представлені результати вимірювання коефіцієнту R/B у різних структурах слизової оболонки шлунка до лікування.

З наведених даних видно, що у групі хворих на ПВШ при наявності генів cagA+vacA+ як без поєднання з АГ так і при поєднанні із АГ в пацієнтів у порівнянні з групою хворих при наявності генів cagA+ або vacA+ коефіцієнт R/B у підвищений у всіх вивчених структурах. Такі результати дослідження вказують на те, що у обстежених пацієнтів значну роль у патології відіграють процеси окиснювальної модифікації білків, які активуються, як відомо, при запаленні у відповідь на інфекцію.

Таблиця 1

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=27	cagA+ або vacA+ n=21
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,024	1,14±0,016 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,16±0,021	1,07±0,031 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,24±0,031	1,14±0,029 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Водночас слід відзначити, що згідно з даними табл. 2 у хворих на ПВШ в поєднанні із АГ при наявності генів cagA+vacA+ коефіцієнт R/B в ендотеліоцитах кровоносних судин СОШ підвищується, тоді, коли цей коефіцієнт мало змінюється в інших структурах, у т.ч. у хворих на ПВШ з наявністю генів cagA+ або vacA+.

Таблиця 2

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=21	cagA+ або vacA+ n=28
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,34±0,028	1,14±0,017 $p<0,05$
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,19±0,018	1,09±0,021 $p<0,05$
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,25±0,023	1,16±0,028 $p<0,05$

Примітка. $p<0,05$ - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Вищезазначені особливості змін коефіцієнту R/B при забарвленні гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Mikel Calvo проілюстровані за допомогою рис. 1-2

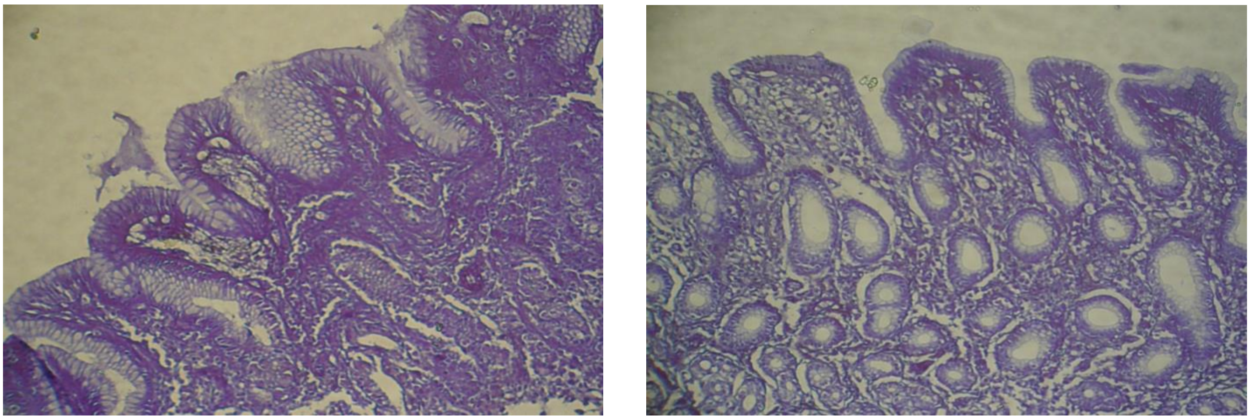


Рис.1. Спостереження пептичної виразки шлунка.

Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

Виконані також окремі дослідження щодо вивчення процесів слизоутворення в СОШ, які ґрунтувалися на гістохімічній методиці (PAS-реакції), що дозволяє виявляти і кількісно оцінювати глікопротеїни та полісахариди слизу. Результати цих досліджень висвітлені в таблиці 3.

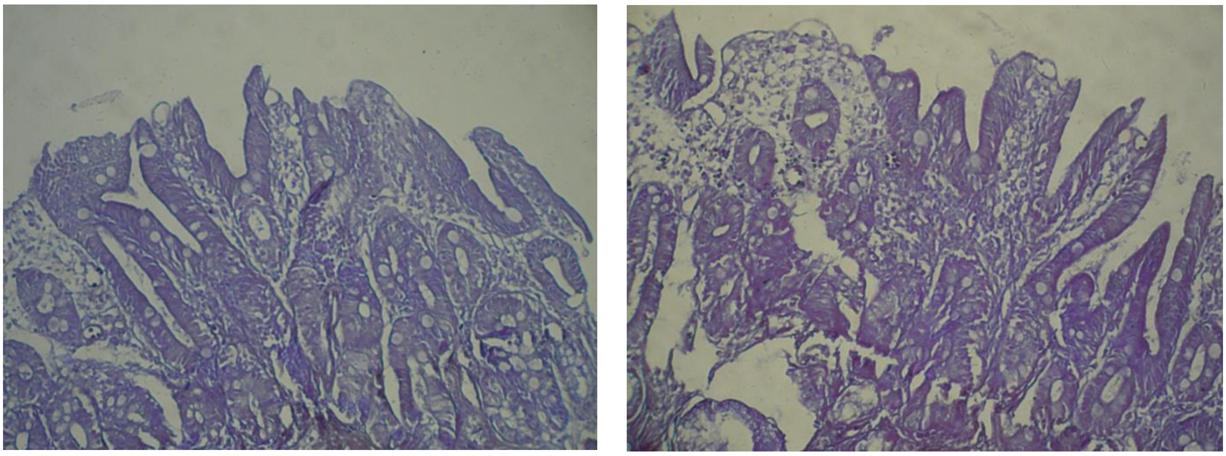


Рис.2. Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією

А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Слизова оболонка шлунка. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

Таблиця 3

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка без артеріальної гіпертензії, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=27	cagA+ або vacA+ n=21
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324±0,0020	0,347±0,0025 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263±0,0018	0,284±0,0020 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186±0,0015	0,230±0,0017 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Згідно з наведеними даними, оптична густина PAS-реакції знижена у хворих на ПВШ при наявності генів cagA+vacA+ у порівнянні з cagA+ або vacA+ пацієнтами, що вказує на більш сильно порушене слизоутворення. Причому, при пептичній виразці у поєднанні з АГ відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення (табл. 4).

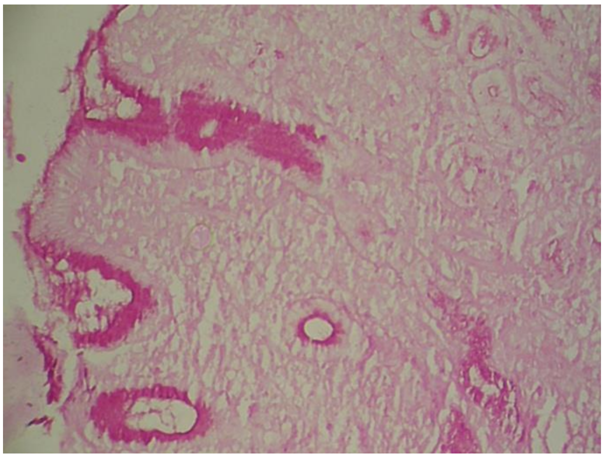
Таблиця 4

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=21	cagA+ або vacA+ n=28
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,311±0,0021	0,328±0,0024 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,250±0,0018	0,267±0,0021 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,148±0,0015	0,184±0,0014 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Наведені дані проілюстровані за допомогою рис. 3-4.



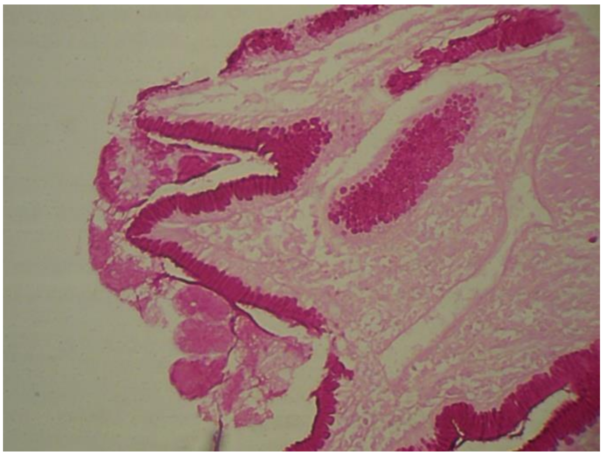


Рис.3. Спостереження пептичної виразки шлунка без поєднання із артеріальною гіпертензією.

Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

Аналіз отриманих даних гістологічного та гістохімічного досліджень показав, що за асоціації ПВ з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori спостерігаються більш виражені морфологічні зміни порівняно з наявністю генотипів cagA+vacA- або cagA-vacA+, які характеризуються вищим відсотком судин з явищами десквамації ендотелію (на 60% - за ПВШ, на 41,7% - за ПВШ із АГ, p<0,05); меншим об’ємом ядер ендотеліоцитів (на 36,3% - за ПВШ, на 32,7% -

за ПВШ із АГ; p<0,05), що свідчить про поглиблення альтерації клітин; вищим коефіцієнтом варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів (на 41,7%, на 28,6%, відповідно), із зниженням оптичної густини поверхневого слизу шлунка (на 19% - за ПВШ, на 19,6% - за ПВШ із АГ, p<0,05).

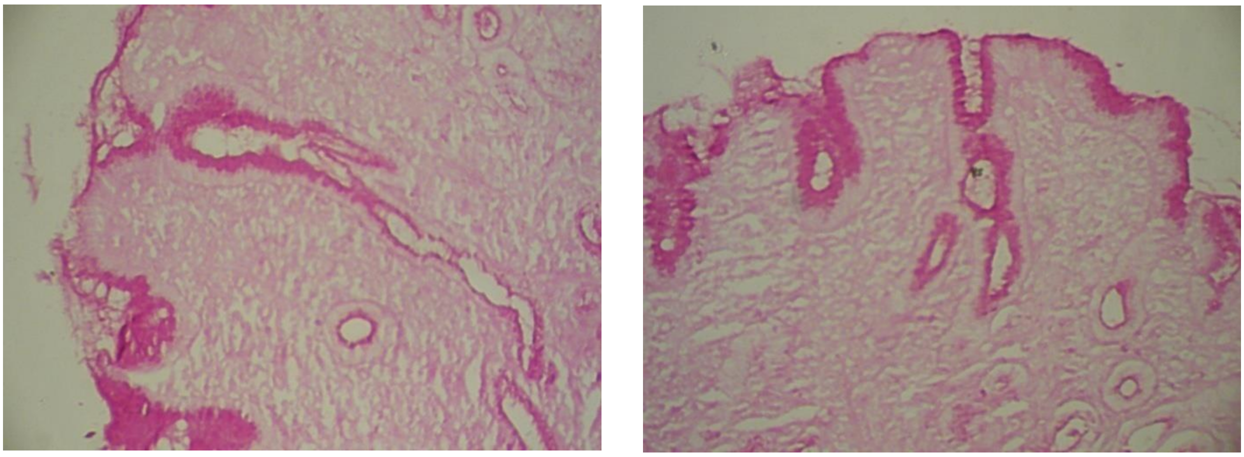


Рис.4. Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

Даним хворим проведено наступне лікування: традиційна антигелікобактерна терапія (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів) - підгрупа IV-А, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту субцитрат 120 мг 4 р/д + езомепразол 20 мг 2 р/д + тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) - підгрупа IV- Б; езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів + езомепразол 20 мг 2 р/д + кларитроміцин 500 2 р/д + тінідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) – підгрупа IV- В; езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «спасіння») – підгрупа IV-Г.

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик «Лаціум» *(Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus planta-*

rum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця – основна група (підгрупа IV-АО – 8 осіб, підгрупа IV-БО – 8 осіб, підгрупа IV-ВО – 7 осіб, підгрупа IV-ГО – 8 осіб) (таб. 5-6).

Таблиця 5

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,021	1,19±0,024	1,14±0,024	1,35±0,024 *	1,00±0,022 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,13±0,025	1,15±0,021	1,02±0,021 *	1,18±0,018	0,95±0,015 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,19±0,026	1,24±0,020	1,04±0,030 *	1,25±0,023	1,04±0,0218 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,21±0,023	1,20±0,023	1,01±0,019 *	1,14±0,024	1,01±0,017 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ентероцитів	1,12±0,021	1,13±0,023	0,96±0,018 *	1,02±0,021 *	0,98±0,018 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі епітелію брунеровських залоз	1,26±0,023	1,19±0,032	1,02±0,021 *	1,04±0,030 *	1,04±0,025 *

Примітка.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками до і після лікування

Зазначені зміни є більш вираженими у пацієнтів із наявністю токсигенних штамів (cagA, vacA). Запропоновані схеми терапії дозволяють суттєво покращити стан СОШ та ДПК при ПВ за її поєднання з АГ і ЦД2, асоційованими з токсигенних штамів. Однак, комбінація із пробіотиком і антигелікобактерними схемами лікування дає суттєвий позитивний результат.

Таблиця 6

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки шлунка у хворих на пептичну виразку у поєднанні з артеріальною гіпертензією після лікування, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324± 0,0020	0,322± 0,0022	0,354± 0,0024 *	0,328± 0,0022	0,369± 0,0024 *
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263± 0,0018	0,264± 0,0021	0,278± 0,0024 *	0,262± 0,0023	0,295± 0,0026 *
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186± 0,0015	0,181± 0,0015	0,198± 0,0019 *	0,190± 0,0015	0,199± 0,0018 *
Оптична густина PAS-реакції в келихоподібних клітинах (відн.од. опт.густини)	0,290± 0,0019	0,298± 0,0024 *	0,304± 0,0027 *	0,274± 0,0021 *	0,298± 0,0023 *
Оптична густина PAS-реакції в клітинах брунеровських залоз (відн.од. опт.густини)	0,381± 0,0028	0,396± 0,0022 *	0,398± 0,0023 *	0,366± 0,0023 *	0,384± 0,0029

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування

У групі хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні традиційної схеми лікування I лінії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ерадикаційна терапія була ефективною у 5 осіб (71,4%), при комбінації даної схеми із пробіотиком - у 7 осіб (87,5%). При використанні квадротерапії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ефективність ерадикаційної терапії становить 71,4% (у 5 осіб), а у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб); при використанні «послідовної терапії» (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ефективність ерадикації – 75% (у 6 осіб), у поєднанні з пробіотиком – 85,7% (у 6 осіб); при використанні терапії з фуразолідоном (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) – 85,7% (у 6 осіб) та у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб).

Обгрунтування результатів. Оцінюючи стан ендотелію встановлено, що за наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ виявлені виражені порушення ендотеліальної функції, зокрема - підвищений відсоток судин з явищами десквамації ендотелію, зменшений об'єм ядер ендотелію на фоні підвищеного коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів у порівнянні з групою хворих на ПВШ при наявності генів cagA+ або vacA+. При поєднанні ПВШ із АГ з урахуванням генів cagA+vacA+ показники ендотеліальної дисфункції суттєво посилюються у порівняні з групою хворих на ПВШ у поєднанні з АГ з урахуванням генів cagA+ або vacA+.

Досліджено, що оптична густина PAS-реакції за наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ в порівнянні з хворими на ПВШ за наявністю генів cagA+ або vacA+ у всіх вивчених структурах вказує на більш виражене порушене слизоутворення. Причому, при наявності АГ 2 у поєднанні з ПВШ відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення.

В цілому ефективність ерадикації в контрольних групах склала 75,9%, в основних – 87,1%.

Висновок. За даними результатів встановлено, що прояви запальних реакцій, які оцінені не тільки по рівню запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, але також і з урахуванням таких явищ ексудації як набряк строми, стаз крові і садж еритроцитів, крововиливи. Рівень десквамації покривного епітелію вказував на рівень альтерації (ушкодження) цих клітин. У хворих на пептичної виразки шлунка у поєднанні артеріальною гіпертензією стан слизової оболонки шлунка супроводжується вираженими змінами даних показників.

Література

1. Вдовиченко ВІ, Меренцова ОО, Демидова АЛ. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів «Проксіум» та «Лаціум». Сучасна гастроентерологія. 2012;5:100-2.
2. Давиденко ІС. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальню модифікацію білків. Український медичний альманах. 2013;16(3):180-1.
3. Жакун ІБ, Жакун ВМ. Helicobacter pylori, запалення та ліпіди. Сучасна гастроентерологія. 2006;5:16-20.
4. Исаков ВА. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori - Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012;2:4-23
5. Козирєва ТЄ. Вплив інфекції helicobacter pylori на перебіг ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2016;5(91).28-33.
6. Макаренко ЕВ, Воропаева АВ, Матвеенко МЕ. Влияние генотипов Helicobacter Pylori на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009;8:88-96.
7. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13(2):268-72.
8. Ткач СМ. Левченко АР. Онищук ЛО. Інфекція Helicobacter pylori і позашлункові захворювання. Сучасна гастроентерологія. 2015;6(86):89-95.
9. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ Ерадикація Helicobacter pylori: як досягти підвищення ефективності терапії? Сучасна гастроентерологія. 2015. 2(82): 66-72.
10. Файзуллина РА. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированой гастродуоденальной патологии. Практична медицина [Інтернет]. 2011 Чер [цитовано 2017 Трав

29];1. Доступно: http://mfvt.ru/faktory-patogennosti-i-virulentnosti-helicobacter-pylori-i-ix-rol-v-razvitii-xelikobakter-associirovannoj-gastroduodenalnoj-patologii/

11. Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: Is it a myth or fact? Saudi J. Gastroenterol. 2011 May-Jun;17(3):165-9. doi: 10.4103/1319-3767.80377.

12. Baudron CR, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2013 Sep;18 Suppl 1:44-51. doi: 10.1111/hel.12077.

13. Beswick, EJ, Suarez G, Reyes VE. H. pylori and host interactions that influence pathogenesis. World J. Gastroenterol. 2006 Sep 21;12(35):5599–5605. doi: 10.3748/wjg.v12.i35.5599

14. Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the Helicobacter pylori CagA and VacA toxins and disease. Gut Microbes. 2013 Mar-Apr;4(2):101-17. doi: 10.4161/gmic.23797.

15. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? Isr Med Assoc J. 2008 Jul;10(7):494-8.

16. Kansau I, Guillain F, Thiberge JM, Labigne A. Nickel binding and immunological properties of the c-terminal domain of the Helicobacter pylori GroES homologue (HSPA). Mol Microbiol.1996 Dec;22(5):1013-23.

17. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. *Helicobacter pylori bab* Paralog Distribution and Association with *cagA, vacA,* and *homA/B* Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.

18. Koch M, Meyer TF, Moss SF. Inflammation, immunity, vaccines for Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2013;18(1):18-23. doi: 10.1111/hel.12073.

19. Kozyrieva T, Kolesnikova E, Shut I. Correlation of Helicobacter pylori infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease

in assotiation with type 2 diabetes mellitus. Georgian Med News. 2016 Jul;(256-257):24-9.

20. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2016 Sep;21(1):3-7. doi: 10.1111/hel.12332

21. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in gyrA but not in gyrB are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Dec;47(12):3942-4.

22. Wang HJ, Kuo CH, Yeh AA, Chang PC, Wang WC. Vacuolating toxin production in clinical isolates of Helicobacter pylori with different vacA genotypes. J Infect Dis. 1998 Jul;178(1):207-12.

23. Yao-Jong Y, Ching-Chun C, Hsiao-Bai Y, Cheng-Chan L, and Bor-Shyang S. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways BMC Microbiol. 2012;12:38. doi: 10.1186/1471-2180-12-38 [Ел. ресурс https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340303/].

24. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, Canos DA, Rott D, Csako G, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. Circulation. 2004 Jan 6;109(1):36-41. doi: 10.1161/01.CIR.0000105513. 37677.B3

Медицинское и фармацевтическое образование в Украине

THE STUDYING OF HARMFUL HABITS AMONG MOROCCAN STUDENTS OF NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY

Derkach Nataliia
PhD, associate professor
Ostapets Maryna
PhD, assistant
Abdallah Kedrous
Jaafar Abiyi
students
National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine

According to WHO data, since 2014, African states have been leaders in the ranking of the most drinking countries in the world: Chad, Gambia, Mali, Botswana, Namibia, Ghana, South Africa. A sharp jump in the number of alcoholics is observed among young people and women. Experts said that Africa is faced a worse problem than the Ebola virus or AIDS: alcoholism affected almost all social and age groups. The reason is the availability of alcoholic beverages, both industrial and domestic. In 2013, in South Africa, alcohol consumption amounted to 220 bottles of wine per year for 1 citizen, i.e. 20 liters of pure alcohol (for comparison: in France, where wine is considered a national drink, this figure is 11 liters) [2]. Addiction to strong drinks is also characteristic of other countries of the African continent. This problem did not bypass Morocco. Alcohol consumption in the country is growing annually by 5-7 %.

Euromonitor Group noted that Morocco has become the largest exporter of detergents in the Arab world, with some of the alcohol settling in the local market. The addiction of Africans, including Moroccans to alcohol and smoking, is increasing. Among young people, this is fashionable. Many schools and colleges do not have subjects that study a healthy lifestyle and the influence of bad habits on human health. These problems are considered in the context of topics in biology classes [1, 3].

The aim of the work a study of the prevalence of bad habits (smoking and addiction to alcohol) among Moroccan students at the National University of Pharmacy.

Materials and methods. We have compiled questions and conducted a survey among Moroccan students 1-5 courses of the National University of Pharmacy.

Results of the study and their discussion. Were interviewed 100 Moroccans' students ages 19 to 32 years (72 boys and 28 girls). The results showed that before entering to the University 24 boys and 1 girl had habit of smoking. The absent of smoking habit was established in 35 boys and 6 girls. During the two years of study, the smoking habits of 69 students increased, including 64 boys (88 %) and 5 girls (17.8 %). Students smoke more cigarettes a day, motivating them with the fact that in Ukraine there are weaker cigarettes and their easier availability. 100 % of students know about the negative influence of smoking and drinking, but at the same time a sufficient part of Moroccan students has bad habits (smoking and addiction to alcohol). Nowadays, the 589 students (81 %) are smoking and 13 students (19 %) do not smoke. The drinking alcohol (beer, alcoholic cocktails, whiskey) are 64 students (88 %), don't drinking are 8 students (12 %). Among girls at the time of the survey 7 girls (33 %) are smoking and 5 girls (17.8 %) are drinking alcohol.

The questionnaire included such a question as: what (who) affects the appearance of such bad habits as the desire to smoke and the desire to drink. The 38 boys (65 %) said that their friends have bad habits. Five girls (72 %) have bad habits, as there is no control of parents and older family members. It was important to find out if these habits were retained by students upon returning home. The survey showed that 50 students have this habits, 9 boys and 7 girls continue to smoke and drink «quietly».

It was noted analyzing the results of the questionnaire, conversations with students, the knowledge or ignorance of the health effects of smoking and alcohol do not significantly affect the occurrence of this habit. In other words, knowledge of the dangers of smoking and drinking alone does not stop in young people. Therefore, recommendations for the prevention of smoking and drinking should not be reduced to simply familiarizing yourself with the facts.

Engaging in bad habits, including smoking and drinking, is becoming a symbol for young people of independence and «adulthood». The main reason for the emergence and strengthening of bad habits, the smoking young people are called stress, the ability to cope with disappointment.

Based on the results of the questionnaire and conversations with foreign students, we made recommendations to preventive measures of bad habits (smoking and drinking) among Moroccan students, taking into account emotional, social, national and family factors.

Conclusions. Among Moroccan students, there is a tendency to increase the number of smokers and drinkers, both among boys and among girls. The following factors influence the appearance of these bad habits are friends and absence of control by parents. It is necessary to include motivational mechanisms to eliminate these habits, taking into account national, social, family factors.

References

1. Этнические аспекты пьянства и алкоголизма / Т. К. Беляева и др. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 7 (2). С. 236-238. URL: https://www.applied-research.ru/ru/article/ view?id=11728.

2. www.Grandars.ru» «Медицина» «Валеология»

3.https://lenta.ru/articles/2017/06/23/bukhlovafrike/ Африканский боярышник или как спиваются жители черного континента.

Неврология

УДК:616-089-06:616.89-008.44/.47-085.214

INDICATOR OF GENERAL COGNITIVE DIFFICIENCY AS A CRITERION FOR DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Dubivska Svitlana Stanislavivna
MD, associate professor, associate professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care
Kharkov National Medical University
Kharkov, Ukraine

Grigorov Yuri Borisovich
MD, professor of the Department of Surgery No. 1
Kharkov National Medical University

Annotation. Today there is a great interest in the issue of cognitive impairment of higher cerebral activity. In clinical studies, it was found that with the use of general anesthesia, there are changes in cerebral perfusion, intracranial hypertension, and other disorders, as a result of the use of drugs for general anesthesia.

The aim of this study is to calculate the total cognitive deficit in patients before and after surgery using general anesthesia as a marker for diagnosing postoperative cognitive impairment. The data obtained by us on the study of cognitive function in patients with surgical profile after surgery in conditions of general anesthesia based on the calculation of the total cognitive deficiency. The results of calculating the total cognitive deficit allow us to have a clear view of the complex analysis of changes in the cognitive function at different periods before and after the operation and in different age groups. This is the newest method of diagnosing postoperative cognitive dysfunction. Its calculation is a diagnostic criterion for the further development of tactics of adjusting the existing cognitive deficit.

Key words: cognitive dysfunction, anesthesia, neurology, general cognitive deficiency.

Most authors are inclined to believe that the vast majority of anesthesia drugs affect the activity of higher brain functions to varying degrees and, as a result, may lead to cognitive dysfunction of varying degrees, structure and duration after surgery. Most literature reports indicate that in the early postoperative period, cognitive dysfunction is defined in approximately 30% of surgeries performed with general anesthesia and continues to be observed for three months in 10% of patients. It is also known from the literature that the degree and severity of pathological changes on the part of the central nervous system depend, in addition to the type of anesthesia, on the condition of the somatic and neurological status of the patient for the preoperative period, the patient's age and other factors (education and others). The vast majority of papers that cover this issue indicate the major forms of cognitive impairment as part of higher brain activity. Based on the above, the study of the etiopathogenetic mechanisms of cognitive dysfunction arising from general anesthesia will further assist in the development of adequate methods of diagnosis and prevention of this pathology and is an urgent task of modern anesthesiology and neurology [1, 3].

The purpose of this study is to calculate an indicator of total cognitive deficits (PCDD) in patients before and after surgery using general anesthesia as a marker for diagnosis of postoperative cognitive disorder. The study was conducted in surgical departments of various profiles at the Kharkov City Clinical Hospital of Emergency and Emergency Medical Assistance named after Professor OI. Meshchaninov. All patients underwent standard intravenous premedication. Surgery was performed under conditions of general multicomponent anesthesia with artificial ventilation using propofol and fentanyl, thiopental sodium and fentanyl.

To achieve this goal, we conducted a study of the cognitive sphere in 200 patients of each age group: young, middle-aged, elderly and elderly with acute surgical pathology before surgery and at 1, 7, 30 days after surgery compared with the preoperative period. Research methods. Standard clinical and laboratory. Cognitive research: MMSE scale, clock drawing test, 10 words test, frontal dysfunction battery, Schulte method. Calculation of the indicator of the total cognitive deficits (PDAC). Calculation path. Determine the percentages of each cognitive function test result (five tests) from the most likely value. Then PZKD is calculated as an indicator of the arithmetic mean of percentage deviations from the most probable value of the results of the study of cognitive impairment [2, 6, 7].

The result of the study.

In the course of the study the results of changes in cognitive function in the preoperative period were obtained. According to MMSE data, in all patients (all age groups), pre-operative period is below the maximum probable result by 9.9%. The clock drawing test in all patients of the highest possible result was below the norm by 4.0%. The FAB scale in all patients is 7.6% lower than the maximum probable value. By the method of A.R. Luria data from all patients were below the maximum possible value of 21.4%. Schulte's research indicates that all patients were 5.5% lower. CPAF in patients for the preoperative period. CRPD = 9.9% + 4.0% + 7.6% + 21.4% + 5.5% / 5 = 9.68. Calculation of PDAC in young patients for the preoperative period. CRPD = 4.3% + 6.0% + 2.7% + 0% + 2.0% / 5 = 3.0. Calculation of PDAC in middle-aged patients for the preoperative period. CRPD = 9.6% + 19.0% + 3.8% + 8.2% + 2.0% / 5 = 8.52. Calculation of PDAC in elderly patients for the preoperative period. CRPD = 15.6% + 39.0% + 16.1% + 18.2% + 8.0% / 5 = 19.38. From the results obtained, we can see a clear dynamic of PCDM from the age of patients undergoing surgery using general anesthesia for the preoperative period. In the course of the study the results of changes in cognitive function were obtained at 1, 7, 30 days after surgery. All patients (all age groups) at 1 day after SARS surgery = 20.3% + 33.0% + 18.3% + 43.8% + 17.0% / 5 = 26.48. All patients (all age groups) at 7 days after PCTD surgery = 16.4% + 27.0% + 13.5% + 33.6% + 13.0% / 5 = 20.7. All patients (all age groups) at 30 days post-operative CPTD = 12.3% + 23.7% + 9.8% + 14.6% + 7.7% / 5 = 13.62. Also, more detailed results were obtained when calculating PCAP at different stages of the study after different age groups.

Patients of young age at day 1 after surgery have 11.34, at 7 days - 9.1, at 30 days - 3.28. In patients of middle age at 1 day after the operation of the PDCS is equal to 21,44, at 7 days - 15,68, at 30 days - 10,16. In elderly patients at 1 day after the operation of CPAP is equal to 46,36, at 7 days - 35,72, at 30 days - 25,76.

Conclusions. We obtained the data of the study of cognitive function in patients of surgical profile after surgery under conditions of general anesthesia on the basis of the calculation of the indicator of total cognitive deficiency. The results of calculating total cognitive deficits make it possible to have a clear idea of a comprehensive analysis of changes in cognitive function in different periods before and after surgery and in different age groups. This is the newest method of diagnosis of postoperative cognitive dysfunction. Its calculation is a diagnostic criterion for the further formation of tactics for correcting existing cognitive deficits.

Список літератури:

1. Лісний І.І., Воробйов Л.О., Бєлка К.Ю. та інші. Післяопераційна когнітивна дисфункція у жінок середнього віку: інцедентність та методи профілактики// Клінічна онкологія. – 2013. - №2(10). – с. 79-82.

2. Патент України на винахід № 113265 « Спосіб нейропротекторної терапії післяопераційних когнітивних дисфункцій». – Дубівська С.С., Хижняк А.А., Бітчук М.Д. та інші. – Дата публ. 26.12.2016, Бюл. № 24, 2016.

3. Усенко Л.В., Криштофор А.А., Полинчук И.С. и другие. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение раннего восстановления нейропротекторными препаратами// Медицина неотложных состояний. – 2015. – №2(65). – с. 24-31.

4. Хижняк А.А., Дубівська С.С., Баусов Є.О. Зміни вищої мозкової діяльності під впливом загальної анестезії// Медицина сьогодні и завтра. – 2013. - № 2(59). – с. 49-53.

5. Хижняк А.А., Соколов А.С., Дубовская С.С. и другие. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановительном периоде послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотлож-

ные абдоминальные операции// Медицина неотложных состояний. – 2016. - № 4(75). – с.84-88.
6. Дубівська С.С. Формування напрямків корекції післяопераційної когнітивної дисфункції //Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Випю4, том 1 (139). – с. 146-150.
7. Дубівська С.С. Вибір нейропротекторної терапії когнітивної дисфункції в післяопераційному // Експериментальна і клінічна медицина. – 2017. - № 1 (74). – с. 93-97.

U.D.C: 616.8-009.17

CLINICAL FEATURES OF DIFFERENT FORMS OF MYASTHENIA DEPENDING ON STRUCTURAL CHANGES IN THYMUS

Samoilova Hanna Petrivna,
candidate of medical sciences, assistant
Kharkiv National Medical University

Annotation: This article presents the features of the clinical picture of myasthenia gravis on the background of the presence or absence of structural changes in the thymus, based on the use of classical neurological examination, pharmacological tests. Assessment of the severity of the patient's condition was performed on the MGFA scale (2001) using neurological data as well as the quantitative QMGS test [5].

Keywords: myasthenia gravis, thymus, muscle weakness, MGFA scale, QMGS test.

Myasthenia remains an urgent medical and social problem due to the predominant lesion of the motor system and rapid disability of the patient. Despite current achievements in practical medicine and science in the study of etiopathogenesis, clinical features and approaches to myasthenia treatment, many issues remain unresolved [1, 2, 6].

According to various authors, the number of myasthenia cases increases annually and reaches at present 14.2 - 20.3 cases per 100,000 population. The disease is observed predominantly in women (3:1), and the start of it is at a young age (90% - up to 40 years) [3, 5]. In women, the debut of the disease occurs earlier and its course is more severe than that of men [1, 4, 6].

Development of myasthenia is traditionally associated with thymus pathology. According to the American National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 10% of patients with myasthenia are thymoma and 70% have thymic hyperplasia. In this case, thymectomy, as one of the most common methods of treating myasthenia, does not always lead to sustained remission [2, 3, 5].

Materials and methods. 102 people aged 18 to 69 with myasthenia have been comprehensively surveyed and their data have been analyzed and studied. Diagnosis of myasthenia was established according to the tenth edition of the International Classification of Diseases ICD-10 (WHO, 1992) - G 70.2 (Congenital and acquired myasthenia). All patients independently signed an informed consent to participate in a scientific clinical research.

The exclusion criteria were: the age of patients younger than 18; refusal of the patient to participate in the scientific clinical research at any stage and reluctance to sign an informed consent to participate in it; available decompensated cardiovascular pathology and respiratory diseases that were not a result of muscle weakness in myasthenia; Lambert-Eaton syndrome and other myasthenic syndromes against the background of somatic and endocrine pathology.

General examination complex was conducted according to a single scheme. Clinical peculiarities of disorders in patients with myasthenia were determined by generalizing the data of the disease anamnesis and their life, patient complaints (according to the card of the inpatient patient); data of somatic and thorough neurological examination. Assessment of the severity of the patient's condition was performed on the MGFA scale (2001) using neurological data as well as the quantitative QMGS test [4]. For diagnostic purposes, a classical pharmacological test with subcutaneous administration of 2 ml 0,05% solution of neostigmine was conducted. 30 minutes later muscular strength of the patient was evaluated, limited to the gradual assessment of the test. Structural condition of thymus in patients with myasthenia was evaluated using the apparatus of the spiral computer tomography (SCT) SeleCT SP (Marconi).

Taking into account the purpose of the study and the data of SCT of chest organs, patients with myasthenia were divided into three groups. The first group consisted of 35 patients with myasthenia without structural thymus disorders (group M), the second group consisted of 37 patients with myasthenia against the background of thymic hyperplasia (group MH), the third group included 30 patients with myasthenia against the background of thymomas (MT group).

Analysis of clinical and anamnestic data has shown that in patients with myasthenia without structural thymus disorders the average age of the debut disease was in women - 31.7 ± 8.3 years, in men - 32.1 ± 9.4 and manifested by ocular disorders in 20% patients, in those with bulbar disorders - 11.4%, generalized muscle weakness of 68.6%.

In patients with myasthenia against the background of thymic hyperplasia the disease manifested earlier in women than in men (24.4 ± 7.2 and 33.4 ± 12.1 years, respectively) and was characterized by the appearance of local forms: ocular - 37.8%, pharyngeal -facial - 46%; and only in 16.2% of patients the disease debut manifested as a generalized muscle weakness. Also, patients in this group were characterized by rapid progression of muscular symptoms (increased symptoms and the transition of local forms to generalized in 3-6 months).

In patients with myasthenia against the background of thymomas, there was a late disease debut regardless of sex (men - 48,7 ± 8,3, women 52,9 ± 9,7). In 70% of patients in this group myasthenia manifested by generalized muscle weakness. The bulbar form was diagnosed at the beginning of the disease in 20% of the patients, the ocular form - in 10%. Subsequently, the disease was slightly unstable and difficult. This was confirmed by the fact that only in this group 17% of patients had urgent states in the form of myasthenic crisis according to anamnesis of the disease given in the medical documentation provided by the patients under study.

Generalized neurological status data showed that oculomotor disorders were found in M group most often in the form of nystagmus - 40.0% of patients, ptosis was observed in 11.4% of cases, and diplopia and obliquity - in 14.3% of patients. In MH group, oculomotor disorder manifested with the following frequency: ptosis in 18 (9.0%) patients, diplopia, nystagmus, and strabismus in 45 (9.0%). In MT group, only 10% of patients had ptosis, but the highest frequency of nystagmus (83.3%), diplopia and strabismus (50.0%) was noted.

Dysarthria and dysphagia, as a result of the oropharyngeal muscle weakness, in MT group were found in 60% of patients, in MH group - 54%, and in M group- in 40% of patients.

In MH and MT groups, respiratory failure was recorded in (5.6% and 36.6% of patients respectively) but was not found in M group. Unlike patients in MH group, 13.3% of patients in group MT prior to being included into the study, needed artificial ventilation to compensate for respiratory distress (after that they were included in the study). This phenomenon was not observed in other groups.

In all patients we observed a reduced muscle tone and decreased muscle strength in the limbs. Thus, in patients from M and MT groups upper limb muscle lesions (54.3% and 53.4% of patients, respectively) predominated, unlike in MH group patients, where lower extremities were more often affected (54.0% of cases). However, maximum reduction in muscle strength in general was observed in MT group patients. Thus, in 16.6% of patients in this group muscle strength was 1.0-1.5 points, 50.0% - 2.0-2.5 points and 33.4% - it corresponded to 3.0-3.5 points. In MH group, 16.2% of the patients experienced a decrease in muscle strength to 2.0-2.5 points, in 70.2% - 3.0-3.5 points and in 13.6% of patients to- 4.0 - 4.5 points. The slightest changes in muscle strength were observed in M patients group, whose indicators were not less than 3.0 points (3.0-3.5 points - 71.4% of the cases, 4.0-4.5 points - 28.6 % of cases).

The fact that 87.0% of patients in these three groups had hyperreflexia maybe explained by theories of autoimmune myasthenia gravis and similar pathophysiological mechanisms of other diseases of the nervous system with the autoimmune mechanism's development. According to the data obtained by MGFA classification, the severity of the patients with myasthenia status without structural thymus disorders was in line with grade IIA in 21 patients (60.0%), IIB grade -9 patients (25.7%), grade IIIB - in 5 patients (14.3 %)

In patients with myasthenia against the background of thymic hyperplasia, the severity of the patients' status corresponded to grade IIA in 5 patients (13.5%), grade IIB - 12 patients (32.4%), grade IIIA - 13 patients (35.2%) IIIB grade - in 5 patients (13.5%), in IVA grade - in 2 patients (5.4%). The most severe course of the disease according to MGFA classification was observed in patients with myasthenia against the background of thymomas.

The severity of the patients' condition corresponded to grade IIIA in 5 patients (16.7%), IIIB grade - 14 patients (46.7%), IVA grade - 7 patients (23.3%), IVB grade - in 4 patients (13.3%)

A quantitative scale of myasthenia clinical manifestations (QMGS) was performed to objectivize the severity of the patients' condition with different forms of myasthenia. The average severity of the disease in patients with myasthenia without structural thymus disorders was 15.4 ± 4.5 points, in patients with myasthenia against the background of thymic hyperplasia 19.4 ± 4.5 points, and in patients with myasthenia against the background of thymomas, maximum index was 29.8 ± 4.36 points, which is 1.9 times higher than that of M group and 1.5 times higher than that of MH group. The data obtained quantitatively confirm the most severe course of myasthenic symptoms in patients with myasthenia against the background of thymomas, and the lighest - in patients with myasthenia without structural thymus disorders.

When conducting a pharmacological test with neostegmine in patients with myasthenia without structural thymus disorders, a sharp positive reaction was obtained in the form of complete subjective and objective disappearance of muscle weakness in 60% of patients, a positive reaction in the form of complete subjective and objective disappearance of muscle weakness symptoms in a state of rest and its reduction to 4 points with standard physical activity in 40% of patients. In patients with myasthenia against the background of thymic hyperplasia, a sharp positive reaction was observed in 64.9% of patients, positive in 29.7%, and slightly positive in the form of incomplete elimination of muscle weakness in the state of rest and reduction of strength to 3 points in the middle of the standard load in 5.4% of patients.

In patients with myasthenia against the background of thymomas a sharp positive reaction was noted in 50%, positive - in 20%, and in 30% there was a slightly positive reaction.

References

1. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. Journal of Autoimmunity. 2014; 48-49: 143–148

2. Boiko VV, Klymova EM, Kudrevych AN. Treatment of myasthenia gravis taking into account immunophysiological phenotypes. Yzdatelstvo Sheinynoi E. V., 2008: 424

3. Breiner A, Young J, Green D at al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. Neuroepidemiology.2015; 44 (2):108–113

4. Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. European Journal of Neurology. 2014;2:687–693. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/ene.12359 [PMid: 24471489]

5. Shkolnik VM, Kalbus AI, Shulga OD. Myasthenia gravis: what do we know today. Available from: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_ 2010_Nevro_3/10-11.pdf.

6. Tovazhnyanskaya EL, Klimova EM, Samoylova AP, et al. Clinical and immunological features of patients, depending on the structure of the thymus. Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe. 2015;4(28):15–23

Оториноларингология

UDC 615.038

THE NEW NASAL SPRAY IN ACUTE RHINOSINUSITIS TREATMENT: FOCUS ON THE SAFETY THERAPY BY CLINICAL TRIAL RESULTS

Zhulai Tetiana,
Asistant
Zupanets Igor,
DMSc, Professor
Bezugla Nataliya,
MD–PhD, Associate Professor
Zimin Stanislav,
MD–PhD, Asistant
Andreeva Olena
PhD in in Pharmacy, Associate Professor
Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Abstract: One of the most common drug groups for the acute rhinosinusitis (ARS) treatment is nasal decongestants (NDs). NDs use in any dosage form, especially in monotherapy, does not according to evidence-based medicine principles. Attention should be focused on polypharmacy.

In the Ukrainian protocol, drugs in topical dosage forms for viral and post-viral ARS pathogenetic therapy are not well-represented. Farmak JSC (Ukraine) has manufactured a new original dosage form of nasal spray – Enisamium Iodide (EI) 10 mg/mL. A clinical trial (CT) (Phase 1) has been conducted as a single-centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled CT with dose escalation. Phase I results indicate about its sufficient tolerability/safety of use.

The obtained positive results allowed us to plan phase 2 of CT to study the effectiveness of EI 10 mg/mL (nasal spray, which is now being held. Considering the

identified features of the pharmacodynamics profile, EI 10 advisable to consider as a perspective drug for further researches to the justification of administration in ARS treatment and complication prevention.

Key words: acute rhinosinusitis, polypharmacy, Enisamium Iodide 10 mg/mL (nasal spray), clinical trial, tolerability/safety.

One of the most common drug groups for the acute rhinosinusitis (ARS) treatment is nasal decongestants (NDs) which can be used orally (systemic decongestants) or topically (topical NDs). The main purpose of using these drugs is symptomatic ARS therapy for reducing nasal congestion and prevention complications or treatment complications (for example, acute otitis media) [1, 2]. NDs are sympathomimetics. There are selective α_1-adrenergic agonists, selective α_2-adrenergic agonists, non-selective α_1-α_2-adrenergic agonists (OTC drugs) or non-selective α-β-adrenergic agonists. The latter are prescription drugs, because they have a high risk of side effects, in particular, the effect on the central nervous system.

It is important to note that, despite the local way of using NDs, systemic negative (side) effects may occur, some of which are associated with the resorptive effect of the drugs [1, 2]. The factors that contribute to this:

– Exceeding the drug therapeutic dose (according to the official drug instructions);
– Long time using (more than 5-7 days), which can lead to mucosal atrophy and development of atrophic rhinitis or drug-induced rhinitis;
– Use in people with comorbid pathology (arterial hypertension and other cardiovascular diseases, hyperthyroidism, diabetes, etc.);
– Simultaneous use with certain drugs (with other vasoconstrictors, β-blockers, etc.).

In the end, the NDs use in any dosage form, especially in monotherapy, does not according to evidence-based medicine principles (GRADE recommendation level is D) [3, p. 30].

Also, when considering the issue of ARS effective treatment, attention should be focused on such a common problem as polypharmacy. Polypharmacy is divided into two so-called categories. This is potentially relevant and potentially problematic.

Identifying the potentially inappropriate use of a variety of drugs, especially in older patients, and patients with comorbid pathology most at risk of adverse events are the main goal of this differentiation [4, p. 13].

In Ukraine, ARS treatment is regulated by « Unified Clinical Protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Acute Rhinosinusitis» [5]. However, in the protocol, drugs in topical dosage forms for viral and post-viral ARS pathogenetic therapy and their complications are not well-represented. Use of intranasal dosage forms potentially improves safety and compliance of patients/family members and has pharmaco-economic advantages.

Farmak JSC (Ukraine) has manufactured a new original dosage form of nasal spray, which contains an aqueous solution of the well-known pharmaceutical substance Enisamium Iodide (EI) with active substance concentration 10 mg/mL. The results of numerous preclinical studies have demonstrated a pronounced anti-inflammatory and analgesic effects and a rather high safety of its use [6, p. 11; 7, p. 27; 8 p. 585]. A clinical trial (CT) (Phase 1) of a new drug – «Enisium Iodide, nasal spray 10 mg / mL ,10 mL in the bottle» – has been conducted as a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled CT with dose escalation. Twenty-seven healthy volunteers participated in CT. This CT has been held at the Clinical Diagnostic Center of the National University of Pharmacy. Local tolerability evaluation and safety evaluation of various doses of the new drug was the purpose of the CT.

CT was conducted in accordance with the Law of Ukraine «Pro likarski zasobi» [9], ethical principles of the Declaration of Helsinki [10], current regulatory requirements and in according to the principles of Good Clinical Practice (GCP) [11], and the approved protocol of CT. The decision to increase the dose was taken by the Data Safety Monitoring Committee after result evaluation for each dosing regimen. Local tolerability evaluation and safety evaluation was based on the rhinoscopy results, evaluation of subjective sensations (taste, discomfort, etc.) after the studied drug administration, as well as registration of Adverse Reactions (AR) / Adverse Events (AE), physical examination data, laboratory and instrumental examination results.

Subjective sensations at the studied drug / placebo administration were recorded in this CT as AR according to protocol requirements. Thirty-six cases of AR were registered in 22 volunteers. From 36 cases, 25 cases of slight smack were recorded in 16 volunteers. Twenty-three cases (92%) were registered at the studied drug administration and two cases (8%) were registered at the placebo administration. From 36 cases, 11 cases of discomfort in the nasal cavity were recorded in eight volunteers. Six cases (54.5%) were registered at the studied drug administration and five cases (45.5%) were registered at the placebo administration.

An analysis of the statistical data processing of CT indicates that there are no statistically significant differences in local tolerability and safety between the studied drug and placebo with different dosing regimens. Phase I results of the CT for the study of the new drug «Enisium Iodide, nasal spray 10 mg/mL, 10 mL in the bottle» (Farmak JSC, Ukraine) indicate about its sufficient tolerability / safety of use. The obtained positive results allowed us to plan a phase 2 of CT to study the effectiveness of EI (nasal spray 10 mg/mL, 10 mL in bottle), which is now being held.

Considering the identified features of the pharmacodynamics profile, EI 10 mg/mL (nasal spray) advisable to consider as a perspective drug for further researches to the justification of administration in ARS treatment and complication prevention, and implantation into clinical practice as a topical (intranasal) drug for ARS pathogenetic therapy. This will improve not only the effectiveness but also improve the safety of ARS treatment in different patient groups, including patients with concomitant pathology.

References

1. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1):CD001953

2. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3):CD006362

3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50: 1-12.
4. Zupanets IA, Popovich VI, Zhulai TS, Volosovets OP, Shebeko SK, Kryvopustov SP, Sakharova TS, Bezugla NP. Farmaczevtichna opi`ka paczi`yenti`v pri li`kuvanni` gostrogo rinosinusitu. Metodichni` rekomendaczi`yi. Zoloti` stori`nki, Kharkiv 2019; 1-36.
5. MOZ Ukrainy. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Hostryi rynosynusyt. Nakaz MOZ Ukrainy No.85 2016; 17-24.
6. Zhulai TS, Shebeko SK, Zupanets IA. Dosli`dzhennya dozozalezhnosti` antieksudativnoyi di`yi novogo nazal`nogo spreyu z protizapal`nimi vlastivostyami. Klìnìčna farmacìâ 2017; 21(4):11-17.
7. Zhulai TS. Preclinical study of a new nasal spray with anti-inflammatory properties: the influence on leukotriene inflammation. Klìnìčna farmacìâ. 2018; 22(4):27–33.
8. Zhulai T, Shebeko S, Goy A. Perspectives for use of the new nasal spray with anti-inflammatory action in treatment of acute rhinosinusitis. Rhinology 2018; 56(27):585.
9. Nastanova ST-N MOZU 42-7.0:2008 Likarski zasoby. Nalezhna klinichna praktyka. Kyiv 2009; 1-48.
10. World Medical Association (2013). «Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects». JAMA. 310 (20): 2191–2194.
11. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

Патологическая анатомия и физиология

УДК 616.379:612.66].018-092.9:599.323.45

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ ИНТАКТНЫХ САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Грекова Татьяна Анатольевна,
к. мед. н., доцент
Запорожский государственный медицинский университет
г. Запорожье, Украина

Аннотация: Представлены данные о постнатальном морфогенезе и морфофункциональном состоянии эндокринной части поджелудочной железы интактных самцов крыс линии Wistar в период жизни с 1-го до 24-го месяца. Морфофункциональные перестройки основных физиологических систем на определенных этапах развития обусловливают напряжение гомеостатических механизмов, увеличение энергозатрат, высокую чувствительность к совокупности факторов внешней и внутренней среды.

Ключевые слова: панкреатические островки, эндокриноциты, морфофункциональные особенности, возрастные особенности, гликемия.

Материалы и методы. Исследования проведены на 98 самцах крыс линии Wistar массой 230-250 г. Экспериментальная часть выполнена в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001) согласно положениям “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1985). Животные содержались при контролируемом температурном режиме (Т=18-22ºС) и влажности воздуха в условиях естественного освещения на стандартном рационе, сбалансированном по основным макро- и микронутриентам, со свободным доступом к пище и питьевой воде. В сроки 1, 7, 18 и 24 месяцев жизни [1, с. 8] животных выводили из эксперимента после 12 часового голодания методом одномоментной декапитации под наркозом (этаминал натрия 40 мг/кг внутрибрюшинно). Извлеченную поджелудочную железу после стандартной гистологической обработки заключали в парафиновые блоки. Серийные срезы из различных участков поджелудочной железы толщиной 5 мкм готовили на ротационном микротоме MICROM HR-360 (Microm, Германия). Отобранные гистологические срезы депарафинизировались и троекратно по 10 минут отмывались в 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4).

Для идентификации бета-, дельта- и амилинсинтезирующих клеток в поджелудочной железе отбирались 4 серийных среза и использовались наборы для иммунофлюоресцентного выявления инсулина, соматостатина и амилина в тканях, соответственно, производства фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США) согласно инструкции производителя. Для иммуногистохимического выявления альфа-клеток использовались мышиные моноклональные первичные антитела к глюкагону (SIGMA Chemical, США) и вторичные кроличьи антитела против мышиных IgG, конъюгированные с FITC (SIGMA Chemical, США).

Идентификация панкреатических островков в площади среза поджелудочной железы осуществлялась с использованием компьютерной системы цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия) в ультрафиолетовом спектре. Для получения флюоресцентного изображения использовался высокоэмиссионный светофильтр 38HE с диапазоном возбуждения 450-490 нм и эмиссии 500-550 нм под микроскопом AXIOSKOP с флюоресцентной приставкой и объективом с широкой апертурой (ZEISS, Германия). Получаемое изображение вводилось посредством высокочувствительной 8-битной CCD-видеокамеры COHU-4922 (COHU Inc., США) в компьютерную систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Каждый видеокадр с иммунофлюоресценцией оцифровывался по денситометрической шкале с 256 градациями серого цвета. Интенсивность иммунофлюоресценции определялась в автоматическом режиме пакетом прикладных программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия). Программно идентифицировались участки микропрепаратов, на которых интенсивность флюоресценции значительно превышала фоновые значения, присущие так называемой неспецифической флюоресценции. Измерялась площадь этих участков и площадь сечения островков с иммунореактивным материалом. С учетом интенсивности флюоресценции и интенсивности флюоресценции фона, вычислялись показатели, характеризующие концентрацию определенного гормона и его содержание в островке в единицах интенсивности флюоресенции (ЕИФ). Средний показатель содержания гормонов в синтезирующих их клетках вычислялся путем произведения средней площади клеток на показатель средней концентрации гормона в островках. По показателям среднего содержания гормона в клетке косвенно судили о биосинтетической функции эндокриноцитов, а по показателям среднего содержания гормона в островках - о секреторной. Показатели площади эндокриноцитов и их количества в островке, площади панкреатического островка (мкм^2), площади материала, занимаемой иммунореактивным инсулином, глюкагоном, соматостатином и амилином в островке (мкм^2), рассчитывались в интерактивном режиме.

Для контроля гликемии применялся глюкометр “SUPER GLUCOCARD-II” (Arkray Factory, Япония).

Полученные цифровые данные обрабатывали пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия) и EXCEL (Microsoft Corp., США). Для всех показателей рассчитывалось значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Статистически значимые отличия результатов серийных исследований, для которых $p<0,05$, были установлены методом ANOVA [2, с. 8].

Результаты. При определении концентрации глюкозы крови из хвостовой вены перед выведением из эксперимента у всех самцов в 1, 7 и 18 месяцев жизни было установлено эугликемическое состояние. У 24-месячных крыс концентрация глюкозы крови возрастала на 40% ($p<0,05$), достоверно превышая значения этого показателя во все предыдущие изучаемые сроки.

Среднее количество бета-клеток в островках у 7-месячных животных возрастало на 91% ($p<0,05$), по сравнению с 1-месячными. В 18 месяцев их количество стало еще на 22% ($p<0,05$) больше, чем в 7 месяцев, что составило практически 2-кратное увеличение ($p<0,05$), по сравнению с количеством бета-клеток в островках 1-месячных самцов. Однако у 24-месячных животных этот показатель снижался на 40% ($p<0,05$), по сравнению с 18 месяцем. Средняя площадь бета-клеток у 1- и 7-месячных животных не имела статистически значимых отличий. Но у 18-месячных крыс ее значение было достоверно увеличено на 6% ($p<0,05$), по сравнению с 1- и 7-месячными. У старых самцов площадь бета-клеток возрастала еще в большей степени, превышая значения этого показателя на 12% ($p<0,05$), по сравнению с 18-месячными, и на 19% ($p<0,05$), по сравнению с 1- и 7-месячными самцами. Содержание инсулина в бета-клетках у 1- и 7-месячных крыс существенно не изменялось, у 18-месячных происходило статистически значимое увеличение этого показателя на 30% ($p<0,05$), по сравнению с 1- и 7-месячными. В 24 месяца этот показатель в 2,8 раза ($p<0,05$) превышал аналогичный в 1 и 7 месяцев и был в 2 раза ($p<0,05$) больше, чем в 18 месяцев. Содержание инсулина в островках 7-месячных самцов было больше в 1,5 раза ($p<0,05$), чем у 1-месячных. У самцов 18-ти месяцев этот показатель на 35% ($p<0,05$) достоверно возрастал, сравнительно с 7-месячными, превышая значения 1-месячных крыс в 2,3 раза ($p<0,05$), а у старых животных увеличился еще на 20% ($p<0,05$), по сравнению с 18-месячными. Таким образом, содержание инсулина в островках в 18 месяцев прогрессивно возрастало в 2,7 и 1,5 раза ($p<0,05$), сравнительно с 1- и 7-месячными, соответственно, достигая максимума у 24-месячных самцов. Существуют литературные данные о росте содержания инсулина в островках в процессе старения [3, с. 8] вследствие нарушения процессов глюкозостимулированной секреции инсулина бета-клетками и аккумуляции гормона в островках. Это сопровождается снижением утилизации глюкозы, что, возможно, является одним из важных механизмов развития наблюдаемой у старых животных гипергликемии [4, с 8].

Среднее количество альфа-клеток у 7-месячных крыс статистически значимо не отличалось от 1-месячных. В 18 месяцев этот показатель снижался на 30% ($p<0,05$), в сравнении с 7-месячными, а у 24-месячных - возрастал в 2 раза ($p<0,05$), по сравнению с 18-месячными, и становился наибольшим. Средняя площадь альфа-клеток в 1, 7 и 18 месяцев статистически значимо не отличалась, а у старых животных уменьшалась на 7% ($p<0,05$). Среднее содержание глюкагона в альфа-клетках у 7-месячных самцов было на 10% ($p<0,05$) больше, чем в 1 месяц, у 18-месячных - в 2 раза ($p<0,05$) больше показателя 7-го месяца, но в 3 раза ($p<0,05$) снижалось у 24-месячных, по сравнению с 18 месяцем. У старых самцов глюкагона в альфа-клетках было на 17% и 24% ($p<0,05$) меньше, чем в 1 и 7 месяцев, соответственно. Среднее содержание глюкагона в островках 7-месячных животных было в 2 раза ($p<0,05$) выше, чем у 1-месячных, в 18 месяцев статистически значимо не изменялось, в сравнении с 7-ым месяцем, а в 24 месяца на 30% ($p<0,05$) снижалось, по сравнению с 18-ым месяцем.

Среднее количество дельта-клеток в островках животных 7-месяцев было на 37% ($p<0,05$) меньше, чем в 1 месяц, в 24 месяца статистически значимо не менялось, то есть, наибольшее число дельта-клеток было у 1-месячных самцов. Минимальная средняя площадь дельта-клеток была у животных 1-го месяца, когда их количество и процентное содержание в островках были максимальными. В 7 месяцев этот показатель увеличивался на 17% ($p<0,05$) и статистически значимо не отличался в 18 и 24 месяца. Среднее содержание соматостатина в дельта-клетках у животных в 7 месяцев было ниже на 16% ($p<0,05$), чем в 1 месяц, и статистически значимо не отличалось в 18 и 24 месяца. Среднее содержание соматостатина в панкреатических островках крыс было больше на 40% ($p<0,05$) в 7 месяцев, чем в 1 месяц, в 18 месяцев возрастало на 60% ($p<0,05$), сравнительно с показателем в 7 месяцев, и в 2 раза ($p<0,05$), сравнительно с 1 месяцем. Вместе с этим, в 24 месяца соматостатина в островках содержалось в 2 раза ($p<0,05$) меньше, чем в 18 месяцев.

Среднее количество амилинсинтезирующих эндокриноцитов в островках животных в 1 и 7 месяцев не имело статистически значимых отличий, в 18 месяцев на 30% ($p<0,05$) уменьшалось, по сравнению с 7 месяцем; в 24 месяца число этих клеток возрастало на 55% ($p<0,05$), в сравнении с 18 месяцем. Средняя площадь клеток, синтезирующих амилин, в 7 месяцев была на 24% ($p<0,05$) больше, чем в 1 месяц, но в 18 месяцев происходило ее снижение на 12% ($p<0,05$), по сравнению с 7 месяцем. У 18- и 24-месячных самцов среднее значение этого показателя не имело статистически значимых отличий. Средний показатель содержания амилина в синтезирующих его клетках у 7-месячных самцов был на 34% ($p<0,05$) ниже, чем у 1-месячных, в 18 месяцев он на 14% ($p<0,05$) увеличивался, в сравнении с 7 месяцем, без статистически значимых изменений к 24 месяцу. Показатели среднего содержания амилина в панкреатических островках животных в 1 и 7 месяцев статистически значимо не отличались, в 18 месяцев этот показатель достоверно возрастал на 27% ($p<0,05$), а у старых самцов снижался на 30% ($p<0,05$) и был минимальным.

Обзорная микроскопия показала, что в структуре ткани поджелудочной железы бета-эндокриноциты формировали островки различной величины, от одиночных бета-клеток, не представляющих полноценного островка, обнаружение которых рассматривалось как начало его образования [5, с. 8], заканчивая крупными со средней площадью сечения до 16600 мкм^2.

Для детальной характеристики функционального состояния эндокринного аппарата поджелудочной железы были выделены типы островков в зависимости от площади [6, с 8]: одиночные бета-клетки; мелкие островки, площадью сечения 100-1500 мкм^2; средние - 1500-3500 мкм^2; большие - 3500-7500 мкм^2; гигантские - более 7500 мкм^2. В структуре классифицированных на типы островков по частоте встречаемости во все изучаемые возрастные периоды преобладали маленькие. В 1-ый месяц процент маленьких островков был наибольший (до 80%) наряду с низким процентом средних и больших и абсолютным отсутствием гигантских. Наши наблюдения согласуются с литературными данными о формировании в этот возрастной период бета-клеток взрослого типа и апоптозе бета-клеток эмбрионального типа, в большей степени затрагивающего большие и гигантские островки, подводя итог первому этапу морфогенеза панкреатических островков [7, с. 8]. Следующий этап морфогенеза характеризовался снижением процента маленьких островков за счет 2-кратного увеличения процента средних в 7 и 18 месяцев (период половой зрелости и начало старения животных). С 4- и 7-кратным ростом процента больших островков в 7 и 18 месяцев, соответственно, появлялись гигантские островки. У 24-х месячных животных оставались лишь маленькие и средние островки, а большие и гигантские практически исчезали.

Средняя площадь островков увеличивалась в 7 месяцев на 79 % ($p<0,05$), в сравнении с 1 месяцем, в 18 месяцев - еще на 41% ($p<0,05$), по сравнению с 7 месяцем. Таким образом, у взрослых самцов этот показатель был в 2,5 раза ($p<0,05$) больше, чем у 1-месячных. У старых самцов наблюдалось 2-кратное уменьшение площади островков ($p<0,05$), в сравнении с 18-месячными.

Заключение. По результатам комплексного морфофункционального изучения панкреатических островков самцов линии Wistar в возрастной динамике эндокринный аппарат поджелудочной железы животных в 1 и 24 месяца представлен маленькими островками при отсутствии гигантских. Средняя площадь островков прогрессивно увеличивалась с возрастом животных, но у старых самцов происходила существенная редукция данного показателя. Одинаковое количество в островках альфа- и бета-клеток, характерное для раннего постнатального периода, сменялось доминированием бета-клеточной популяции к периоду полового созревания. У старых самцов количество этих клеток вновь становилось равным, и развивалась гипергликемия. Для 24-месячных животных была характерна максимальная площадь бета-клеток и содержание в них гормона, а также наибольшее содержание инсулина в островках. Морфологические и функциональные параметры дельта-клеток характеризовались стабильностью показателей. Количество клеток, которые синтезируют амилин, возрастало у старых животных с одновременным уменьшением их площади. Максимальное содержание амилина в клетках было в 1 месяц жизни. Показатель содержания амилина в островках достигал максимального значения у 18-месячных животных, а у 24-месячных самцов снижался до минимального уровня.

Список литературы

1. Толстых Н. А. Возрасты жизни // Н.А. Толстых. - М. - 1990. - 224 с.

2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // О. Ю. Реброва. - М., МедиаСфера. – 2002. – 312 с.

3. Wang S, Li J et al. - Morphological and functional characteristics of pancreatic islet beta cells in natural aging SD rats //Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Vol.39, N 2. – 2008. – P. 197-201.

4. Acharya P., Talahalli R. R. Aging and Hyperglycemia Intensify Dyslipidemia-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rats: Assessment of Restorative Potentials of ALA and EPA + DHA. Inflammation. 2019. – Vol. 42 (3). - P. 946-952.

5. Juhl K. Regenerating pancreatic beta-cells: plasticity of adult pancreatic cells and the feasibility of in-vivo neogenesis // Juhl K., Bonner-Weir S., Sharma A. – Curr. Opin. Organ Transplant. – 2010. – Vol. 15, N 1. - P. 79-85.

6. Size Distribution of Mouse Langerhans Islets // Junghyo J., et al. Biophysical Journal. – 2007. - Vol. 93. - P. 2655–2666.

7. Perinatal survivin is essential for the establishment of pancreatic beta cell mass in mice / Wu X., Wang L., Schroer S. et al. - Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, N 10. – P. 2130-2141.

УДК: 616.89 - 06: 616.831 - 001

COGNITIVE DISFUNCTION IN PATIENTS WITH THE MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY AND POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Smashna Olena
PhD in psychiatry, Assistant of Professor of Department of
Psychiatry, Narcology and Medical Psychology,
Ternopil National Medical University,
Ternopil, Ukraine

Summery: Diagnostic verification of MTBI and PTSD in soldiers after the demobilization is complicated because the symptoms of PTSD are not specific, they can occur in patients with TBI. We have examined 120 men, of which 74 people had mTBI during their lifetime, as well as posttraumatic stress disorders (F43.1-39 people) or adjustment disorders (F43.2 – 35 people) at the time of the survey. In the diagnostic algorithm of the verification of a disease state mTBI + PTSD is appropriate to use the Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L), Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 *(*CAPS-5*)* and a series of cognitive tests primarily aimed at study of attention and executive function. Disorders of cognitive functioning (difficulty in switching, maintening and the amount of attention) were identified in 59 patients (86.8%) and 51 patients (75.0%) had difficulty in planning, doing the scheduled tasks and solving multistage projects. Quantitative and qualitative analysis of cognitive deficit (parameters of attention and executive functions) in people with mTBI and PTSD features is planned for the next stage of research.

Key words: posttraumatic stress disorder, mild traumatic brain injury, cognitive disfunction, adjustment disorder, boston assessment of traumatic brain injury-lifetime.

Questions of the diagnosis and treatment of traumatic brain injuries were investigated in patients with sports and other civilian injuries, as well as military injuries, which, unfortunately, have become the most urgent in recent decades. Mild traumatic brain injuries (mTBI) that are not always diagnosed have a negative psychosocial impact, reducing the ability for successfully adaptation and re-socialization, especially in combination with post-traumatic stress disorder (PTSD) [3, 8, 10]. Despite the fact that mental and behavioral disorders, especially post-traumatic stress disorders, often caused by combat operations, the detection of such disorders in people with head injuries can go unnoticed, even with the use of modern diagnostic criteria and neuropsychological tools. With a multidimensional approach (such as a biopsychosocial model) applied to each cluster of symptoms, their nosological affiliation can be verified, and psychological, occupational and social dysfunctions can be delimited and managed [10].

Results and discussion.

Diagnostic verification of disease states (mTBI and PTSD) of soldiers after the demobilization is complicated by the fact that the symptoms typical for PTSD are not specific, they can occur in patients suffering TBI. In turn, organic symptomatology, even in the absence of mTBI, begins to dominate on the background of functional-psychogenic manifestations in cases of chronic PTSD.

During the period of March 2016 - January 2018 at the Ternopil regional municipal clinical neuropsychiatric hospital, we have examined 120 men were studied who participated in the ATO in the east of Ukraine within 3-40 months prior to the survey, of which 74 people had mTBI during their life, as well as post-stress mental disorders within the PTSD (F43.1-39 people) or adjustment disorders (F43.2 – 35 people) at the time of the survey. All patients were screened for BAT-L, CAPS-5 and a cognitive test battery.

It was found that according to the Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L), 68 people (63.2%) of all surveyed noted the presence of at least one mTBI throughout life, and civil mTBI have been confirmed by medical documentation only in 2 people (2.2%). 39 people (41.9%) testified the presence of at least one military mTBI, only 18 people (19.2%) of which had documented mTBI, and 16 (17.2%) patients did not seek medical assistance after receiving mTBI (in 100% was recognized the 1st degree of mTBI by criteria anamnestically). Among war injuries mentioned in a BAT-L scale (for each person to 0 - 3 the hardest episodes of explosives and other (non-explosive) injuries) in 15 individuals (38.5%) they were caused by the explosion, in 17 people (43.6%) they were caused by other reasons (injuries, falls, etc.), in 7 people (17.9%) the mechanism of injury was combined. It should be noted that compared with the analysis of trauma mechanisms of the US veterans [5], it is observed almost double number of war injuries combined with complicated mechanism of brain damage.

Assessing the mental status of the patients we have identified disorders of cognitive functioning: 59 people (86.8%) had difficulty in switching, maintening and the amount of attention and 51 people (75.0%) had difficulty in planning, doing the scheduled tasks and solving multistage projects. Quantitative and qualitative analysis of cognitive deficit (parameters of attention and executive functions) in people with mTBI and PTSD features is planned for the next stage of research.

Conclusions. In the diagnostic algorithm of the verification of a disease state mTBI + PTSD is appropriate to use the Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L), Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 *(*CAPS-5*)* and a series of cognitive tests primarily aimed at study of attention and executive function.

References

1. Bair, C., Buckenmaier, M., Gironda, C., Walker, R. (2007). Pain and combat injuries in soldiers returning from operations enduring freedom and Iraqi freedom: Implications for research and practice. J Rehabil, 44, 179–94.

2. Belanger, H.G., Kretzmer, T., Yoash-Gantz, R., Pickett, T., Tupler, L.A. (2003). Cognitive sequelae of blast-related versus other mechanisms of brain trauma. J Int Neuropsychol Soc, 15(1), 1–8.

3. Bosco, M.A.. Murphy, J.L., Clark, M.E. (2013). Chronic pain and traumatic brain injury in OEF/OIF service members and veterans. Headache, 53(9), 1518–2.
4. Brenner, L. A., Vanderploeg, R. D., & Terrio, H. (2009). Assessment and diagnosis of mild traumatic brain injury, posttraumatic stress disorder, and other polytrauma conditions: burden of adversity hypothesis. Rehabilitation Psychology, 54(3), 239.
5. Combs, H. L., et al. (2015). The effects of mild traumatic brain injury, post-traumatic stress disorder, and combined mild traumatic brain injury/post-traumatic stress disorder on returning veterans. Journal of neurotrauma, 32 (13), 956-966.
6. Clinical practice guidelines: management of concussion—mild traumatic brain injury (mTBI). (2009). Department of Veterans Affairs and Department of Defense. (2009). VA/DOD clinical practice guideline for the management of concussion/mild traumatic brain injury.
7. Fortier, C.B., Amick, M.M., Grande, L., et al. (2014). The Boston Assessment of Traumatic Brain Injury–Lifetime (BAT-L) Semistructured Interview: Evidence of Research Utility and Validity. The Journal of head trauma rehabilitation, 2014, 29(1):89-98. doi:10.1097/HTR.0b013e3182865859.
8. Fortier, C.B., Amick, M.M., Grande, L., et al. (2013). The Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L) semistructured interview: Evidence of research utility and validity. J Head Trauma Rehabil, 29 (1), 89-98.
9. ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.
10. Khaustova, O., Smashna, O. (2016). Comorbidity of Posttraumatic Stress Disorder and Traumatic Brain Injury: Multifactor Model of Interaction. Arkhiv psikhiatrii, 22 (1), 22-27.

Социальная медицина, фармация и организация здравоохранения

УДК 13058

ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ РОБОТИ БАГАТОПРОФІЛЬНОГО МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ

Толстанов О. К.,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри управління охороною
здоров'я Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
м. Київ, Україна
Щиріна К. В.,
аспірантка кафедри управління охороною
здоров'я Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
м. Київ, Україна
Черненко О. О.,
здобувачка кафедри управління охороною
здоров'я Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
м. Київ, Україна

Анотація. У статті проаналізовано динаміку видатків зведеного бюджету на охорону здоров'я у 2000-2017 рр. та основні показники рівня обслуговування населення України протягом 2000-2017 рр. Окреслено критерії класифікації діяльності лікувальних закладів. Наведено основні конкурентні переваги приватних медичних закладів. Виокремлено основні проблеми в галузі охорони здоров'я загалом, та функціонування багатопрофільних приватних клінік, зокрема. Як результат, для оптимізації та розвитку роботи багатопрофільних приватних клінік у сфері охорони здоров'я запропоновано здійснити ряд заходів.

Виявлено принципи вітчизняної системи охорони здоров'я, які були сформовані і реалізовані на всіх етапах історичного розвитку країни. На основі проведеного дослідження, зроблено висновок, що доцільним та необхідним є усунення перешкод на шляху до розвитку багатопрофільних приватних клінік.

Ключові слова: медицина, медична галузь, медичний заклад, клініка, приватна клініка, багатопрофільна приватна клініка, оптимізація роботи.

Сучасна галузь охорони здоров'я України знаходиться зараз реформується. Головною метою цього реформування - створення такої системи охорони здоров'я, що забезпечила б можливість рівного та справедливого доступу всього населення до необхідного медичного обслуговування, його високий якісний показник та економічність при зберіганні соціально прийнятних обсягів державної гарантії та сприяла забезпеченню ефективний розвиток цієї сфери.

Це пов’язано з тим, що стан системи охорони здоров'я України характеризується високими показниками захворюваності, смертності та інвалідності. Фінансова та економічна ситуація в медичній галузі не сприяє отриманню доступної та якісної медичної допомоги для широких верств населення. Переважну більшість лікарських засобів і товарів медичного призначення, необхідних на лікування, пацієнти змушені купувати власним коштом. Витрати домогосподарств становлять понад 94% коштів приватного сектору [8.]. Відповідно на рис. 1 наведено динаміку видатків зведеного бюджету на охорону здоров'я у 2000-2017 рр.

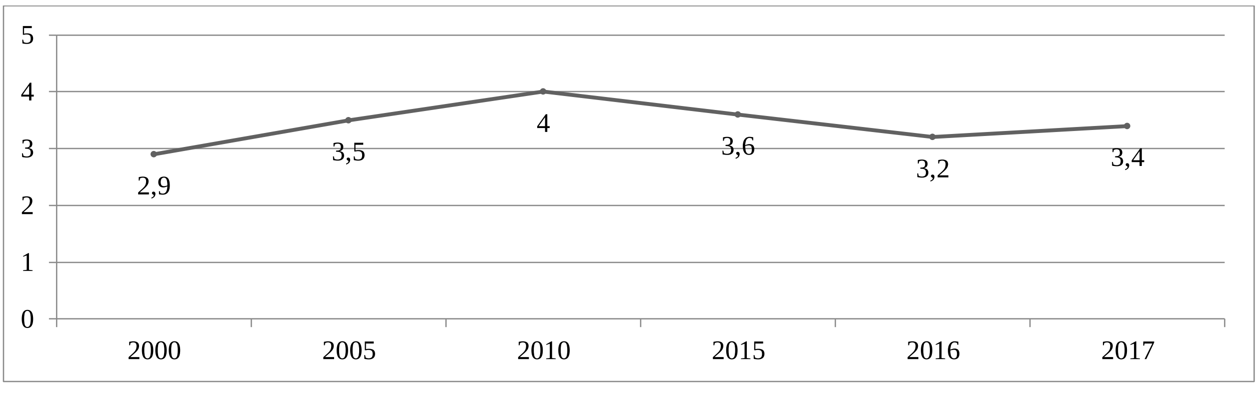


Рис. 1 Видатки зведеного бюджету на охорону здоров'я, % до ВВП

Джерело: складено автором на основі [2]

Таблиця 1

Основні показники рівня обслуговування населення України протягом 2000-2017 рр.

Показник	Рік						Відхилення 2017 від 2000, +/-
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	
Кількість відвідувань лікарів на амбулаторному прийомі і відвідувань лікарями хворих удома включно з екстреною та планово-консультативною допомогою (МОЗ), млн.	491,9	499,0	494,5	397,5	393,8	382,4	-109,5
Кількість осіб, що були госпіталізовані у лікарняні заклади (МОЗ) млн. осіб	9,6	10,1	10,5	8,6	8,6	8,3	-1,3
Із загальної кількості госпіталізованих – діти млн. осіб	1,5	1,6	1,9	1,6	1,6	1,5	0
Середня тривалість перебування хворого у стаціонарі (МОЗ), дн.	14,9	13,5	12,5	11,4	11,2	11,0	-3,9

Джерело: складено автором на основі [2]

За результатами розрахунків можемо зробити висновок, що частка видатків з державного бюджету на охорону здоров’я зменшується з кожним роком. Недостатні обсяги державного фінансування національної системи охорони здоров'я компенсуються альтернативними джерелами, серед яких значну роль відіграють грошові кошти населення. Питома вага витрат населення, за найбільш обережними оцінками, становить до 40% загального фінансування медичної галузі. Діяльність на ринку медичних послуг недержавних структур, таких як добровільні страхові організації і лікарняні каси, обмежена і не відіграє істотної ролі у фінансуванні охорони здоров'я [9.]. У табл. 1 наведено основні показники рівня обслуговування населення України протягом 2000-2017 рр.

Здійснивши необхідні розрахунки, можемо зробити висновок про погіршення основних показників рівня обслуговування населення України на період 2000-2017 рр. Як бачимо, що стосується кількості відвідувань лікарів на амбулаторному прийомі і відвідувань лікарями хворих удома включно з екстреною та планово-консультативною допомогою у 2017 році становила 382,4 млн., що на 109,5 млн. менше, ніж у 2000 році. При цьому у 2017 році було госпіталізовано на 1,3 млн. осіб менше, ніж у 2000 році. Крім того зменшилася і середня тривалість перебування хворих у стаціонарі, а саме на 3,9 дн. порівняно з 2000 роком. Залишився без змін лише показник загальної госпіталізації дітей, що у 2017 році фактично становив 1,5 млн. ос.

Досвід країн Європи свідчить, що найбільш ефективною є така система охорони здоров'я, в якій гармонійно функціонують державний та приватний сектори [1]. Держава сьогодні не може реалізувати повноцінну діяльність організації надання медичної допомоги, тому необхідно до запровадження загальнообов'язкового медичного страхування переглянути роль приватного сектору медицини з наданням йому більшого соціального статусу та розширення можливостей для функціонування [12]. Розвинутий приватний сектор зробить легшим навантаження на систему охорони здоров'я держави, адже ним обслуговується частина населення, що спроможна самотужки оплачувати медичних послуг.

Наприкінці XX століття у великих містах України з'явилися перші приватні клініки, які пропонували населенню платні медичні послуги. Розвиток приватного сектору в медичній галузі зумовлений кризою державної системи охорони здоров'я. Застаріле устаткування в державних медичних закладах, низький рівень сервісу при наданні безкоштовної медичної допомоги та неякісне медичне обслуговування призвели до того, що пацієнти все частіше почали звертатися по медичну допомогу в приватні медичні заклади. Недостатнє фінансування медичної галузі та низька заробітна плата працівників медичної галузі змушують лікарів і молодший медичний персонал переорієнтуватися на приватний бізнес, де можна розраховувати на фінансовий успіх за рахунок професійних знань [10].

Глобалізаційні процеси соціально-економічної сфери і прогрес мережі Інтернет сприяли відкриттю медичному бізнесу ряд ринків нових медичних засобів. Доступна комерційна, управлінська і маркетингова інформація дозволила приватному медичному персоналу отримувати інформація про закордонний медичний бізнес, отримати дані про ціну медичного обслуговування, про доходи медичних працівників, систему управління сферою охорони здоров'я. Дослідження позитивних практичних надбань лікувальних закладів усього світу сприяв розвиткові багатопрофільного приватного медичного закладу.

Сьогодні в охороні здоров'я функціонує понад 22 тис. приватних медичних закладів. Переважно це аптеки, кабінети приватних лікарів і вузькопрофільні медичні заклади. Серед останніх переважають стоматологічні клініки (54% до 75% приватного медичного сектору) [4]. Останнім часом, розвиток приватного сектору в медичній галузі зумовила поява багатопрофільних медичних установ, професійних організацій, що захищають інтереси приватних лікувальних установ, підвищення добробуту й медичної культури населення, зростання рівня захворюваності [5].

До головних переваг, що сприяють конкуренції приватних лікарських установ відносять: доступний характер, зручні часові межі закладів, наявність відповідального і організованого ставлення до лікування, якісної діагностики і лікування, що забезпечує штат, що забезпечено фактично усіма необхідними лікарями, консультантами, які вміють співпрацювати, ввічливо і уважно ставитися до пацієнтів, зручного і приємного інтер'єру закладу.

Слід зазначити, що багатопрофільні приватні лікувально-профілактичні заклади знімають навантаження з державних лікарень і поліклінік. Незважаючи на значну кількість закладів державної медицини, з кожним роком зростає чисельність споживачів, які бажають обслуговуватися у приватних медичних кабінетах або приватних медичних центрах та готові оплачувати медичні послуги. Насамперед - це платоспроможні клієнти, які пред'являють попит на високотехнологічне, ефективне, якісне лікування та оперативність. Зараз такі люди становлять понад 10% населення України. Якщо говорити про склад надаваних медичних послуг, то приватна охорона здоров'я частково доповнює державний сектор, пропонуючи інші види медичних послуг, але переважно воно заміщає його, виступаючи як альтернатива [3].

Проведений аналіз вказує на основні проблеми в галузі охорони здоров'я загалом, та функціонування багатопрофільних приватних клінік, зокрема:

– відсутній зв'язок якості і доступності медичного обслуговування і видатків на його фінансове забезпечення, та недостатня мотивація медичного персоналу для якісного результату праці;

– низька профілактика та питома вага медичного обслуговування, що надається як первинна медико-санітарна допомога;

– наявність нераціональної структури галузі медицини;

– недосконалість структури, пов’язаної з видатками на медичну галузь (86% виділеного бюджету, утримує медичні заклади та оплачує працю персоналу);

– повторення видів медичного обслуговування на різних його щаблях, відсутній механізм керування потоком пацієнтів на різних щаблях медичного обслуговування;

– низька самостійність приватних медичних структур при задіювання кадрового, фінансового і матеріально-технічного ресурсу.

Для оптимізації та розвитку роботи багатопрофільних приватних клінік у сфері охорони здоров'я необхідно здійснити наступні заходи:

– приведення у відповідний стан нормативно-правових документів, що врегульовують роботу приватних структур;

– вирішення проблем, що пов'язуються з нормами Закону України «Про державно-приватне партнерство»;

– введення соціальних замовлень для приватних медичних закладів і установ на ряд діагностичних і лікувальних медичних послуг, що ще не готові здійснюватися державними та комунальними медичними установами;

– залучування підприємництва до проектів, що мають соціально-економічний напрямок державного і місцевого рівня, що в межах державно-приватних взаємодій зумовить задоволення медичного попиту суспільства;

– розроблення дієвої системи прогресу приватних медичних закладів, як соціально значущих секторів економічної системи держави, в основу них треба покласти сукупність заходів, що впливають на пільгове накладання податків, кредитів, комунального обслуговування, партнерських рівноправних стосунків держави і бізнесу сфери медицини тощо;

– конкурентність щодо надання медичних послуг засобами бюджету, добровільних медичних страхувань, бізнесу, а в майбутньому, може, і засобами обов'язкових медичних страхувань як важливий механізм покращення ефективності медичної галузі.

Особливу увагу варто звернути на те, що взаємодія держави та бізнесу є об'єктивною потребою збалансованого розвитку суспільних відносин, а світова практика свідчить, що варіації моделей такої співпраці практично не обмежені. Тим не менше, в Україні інструментарій юридичного оформлення партнерських відносин між державним та приватним партнером перебуває лише на етапі свого становлення [6]. На сучасному етапі соціально-економічного розвитку України виникає потреба створення нової організаційної моделі системи охорони здоров'я, яка б поєднувала приватну медицину і бюджетні медичні установи. В основу даної моделі покладено єдині принципи вітчизняної системи охорони здоров'я, які були сформовані і реалізовані на всіх етапах історичного розвитку країни. До них необхідно віднести наступні принципи [11, с. 21]:

– доступності медичної допомоги незалежно від територіальної, відомчої, віково-статевої та расової приналежності пацієнта;

– висококваліфікованої медичної допомоги, що забезпечує відповідну якість на основі медико-економічних стандартів;

– превентивної спрямованості лікувально-оздоровчих і реабілітаційних програм і дотримання технології диспансеризації окремих контингентів населення;

– розробки та використання високих медичних, організаційних та інформаційних технологій;
– здійснення стратегічного управління системою охорони здоров'я на основі пріоритетних цільових комплексних програм;
– досягнення найвищого рівня здоров'я і якості життя популяції.

Отже, запровадження партнерських стосунків між державною та приватною стороною зумовить залучування додаткових ресурсів для державної галузі охорони здоров’я. Розподіл функцій та зон впливу, на які спрямовується їхня діяльність у сфері охорони здоров’я має поширюватися на державний та приватний сегмент і на представників державно-приватного партнерства. Це впливатиме на інновації, що забезпечуються проектним менеджментом, сприятиме розвитку підприємства та зростанню попиту, вирішенню медико-соціальних проблем України.

Висновки з проведеного дослідження. Підсумовуючи усе вищесказане, можемо зробити висновок, що обмежений бюджет і підвищені потреби суспільства у медичних послугах спричинили невідповідність бюджетної форми державної відповідальності попиту соціальних благ, які б належно відтворювати людський потенціал. Попри наявність конституційно затверджених у нашій державі цінностей, системою охорони здоров’я не забезпечується рівноправний безкоштовний доступ населення до медичного обслуговування якісного рівня. Це супроводжується низькою якістю медичної допомоги та нерівній доступності суспільства до послуг, що надаються охороною здоров’я. З огляду на це, доцільним та необхідним є усунення перешкод на шляху до розвитку багатопрофільних приватних клінік.

Список використаних посилань

1. Биртанов Е. А. Пути развития частного здравоохранения (мировой опыт) [Электронный ресурс] / Е. А. Биртанов. - Режим доступа : http://www.rusnauka.com/5_PNW_2010/Economics/58673.doc.htm.

2. Державна служба статистики України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.ukrstat.gov.ua.

3. Дудка В. В. Переваги приватної медицини та вигоди держави у підтримці розвитку приватного сектора системи охорони здоров'я (до проблеми державного регулювання здоровоохоронної сфери) / В. В. Дудка // Електронне наукове фахове видання «Державне управління: удосконалення та розвиток». - 2012. - № 1. - Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Duur_2012_1_4.

4. Куренкова Д. Ценные лекари: есть ли будущее у рынка частной медицины Украины / Д. Куренкова [Электронный ресурс]. - Деловой информационно-новостной сайт «Дело». - 12 мая 2015. - Режим доступа : http://delo.ua/business/cennye-lekari-est-li-buduschee-v-rynka-chastnoj-mediciny-ukrainy296354/?supdated_new= 1445966974.23.

5. Меловатская Н. Ю. Статистический анализ и прогнозирование развития рынка платных медицинских услуг: автореф. дис. на получение науч. степени канд. эконом. наук: спец. 08.00.12 «Бухгалтерский учет, статистика» / Н. Ю. Меловатская. - Москва, 2011. - 20 с.

6. Методичні рекомендації для державних та комунальних закладів охорони здоров’я для працівників органів управління у сфері охорони здоров’я для впровадження проектів державно-приватного партнерства у сфері охорони здоров’я. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/1/7840-1234567890.pdf.

7. Музика Т. Ф. Розробка методичних засад з удосконалення організаційно-економічних схем фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів / Т. Ф. Музика // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2013. - № 3. - С. 129-131.

8. Національна стратегія побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2025 рр., м. Київ, листопад 2014 р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11.

9. Новіков В. Соціальні наслідки Євроінтеграції України. Система охорони здоров'я. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://library.fes.de/pdf-files/bueros/ukraine/09542.pdf.

10. Попкова Ю. В. Региональные тенденции развития негосударственного сектора здравоохранения: взгляд пациентов и медицинских работников [Электронный ресурс] / Ю. В. Попкова. - Режим доступа : http://attic.volgmed.ru/science/04/popkova.doc.

11. Разумовский А.В., Полина Н.А., Коптева Л.Н. Перспективы развития государственно-частного партнёрства в здравоохранении // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 19-23.

12. Урсол Г. М. Приватний сектор системи охорони здоров'я - активний резерв підвищення доступності та якості надання медичної допомоги: досвід Кіровоградської області / Г. М. Урсол, О. А. Скрипник, О. М. Василенко // Буковинський медичний вісник. - 2014. - Т. 18, № 4 (72). - С. 177-181.

Стоматология

УДК 616.31

ТРЕХМЕРНОЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ ЗУБОВ

Иванов Евгений Мартынович
к.т.н., доцент
Харьковский национальный автомобильно-дорожный университет «ХАДИ»
г. Харьков, Украина
Иванов Александр Евгеньевич
к.м.н., доцент
Харьковская медицинская академия последипломного образования
г. Харьков, Украина

Аннотация: описана разработанная математическая модель напряженно-деформированного состояния зуба. В основу положены методы классической теории упругости в трехмерной постановке при смешанных граничных условиях, для области со сложной граничной поверхностью. Решение дано в перемещениях. При этом определяются компоненты вектора упругих перемещений в произвольной точке области, а по ним - компоненты тензора напряжений в этой же точке с использованием дифференциальных зависимостей Коши и обобщенного закона Гука.

Ключевые слова: зуб, уравнения равновесия Ламе, обобщенный закон Гука, зависимости Коши, полиномы Лежандра, R-функции, метод Ритца, напряженно-деформированное состояние.

В данной работе сделана попытка в части разработки теоретических основ для определения напряженно-деформированного состояния зуба. В основу положены методы классической теории упругости в трехмерной постановке при смешанных граничных условиях, для области со сложной граничной поверхностью. Решение дано в перемещениях. При этом определяются компоненты вектора упругих перемещений в произвольной точке области, а по ним - компоненты тензора напряжений в этой же точке с использованием дифференциальных зависимостей Коши и обобщенного закона Гука.

Рис. 1. Граничные поверхности и области зубов

Одной из главных трудностей при решении поставленной задачи явилась проблема в представлении всей граничной поверхности и области зуба (рис. 1) [1] в виде неявной непрерывной функции непрерывного аргумента, что решающим образом определяет возможность применения методов теории упругости и построения граничных условий. Эту трудность удалось преодолеть благодаря вариационно-структурному методу, разработанному академиком В.Л. Рвачевым [2], что позволило на аналитическом уровне учесть геометрию зуба в виде неявной непрерывной функции непрерывного аргумента и сформировать смешанные краевые условия:

$$\vec{U}(x,y,z)\Big|_{\omega_1}=0, \quad T\left(\vec{U}\right)\Big|_{\omega_2}=-p\,\vec{\nu}, \quad T\left(\vec{U}\right)\Big|_{\omega_3}=0, \tag{1}$$

где $\vec{U}$ – вектор упругих перемещений, $T\left(\vec{U}\right)$ оператор напряжений, p – функция интенсивности распределения нагрузки, $\vec{\nu}$ - единичная внешняя нормаль к окклюзионной поверхности зуба [1], ω_1 - поверхность с ограниченным перемещением области, ω_2 - окклюзионная поверхность зуба, ω_3 - поверхность всей области без ω_1 и ω_2.

Решение задачи о НДС в наиболее общем виде в вариационной постановке основывается на использовании принципа возможных перемещений. Структура решения краевой задачи строится таким образом, чтобы автоматически удовлетворялась условие ограничения перемещения (1), а приближенное значение вектора упругих перемещений точнее аппроксимировало вектор реальных перемещений: $\vec{U} = \omega_1 \vec{\Phi}_0 + \omega\omega_1 \vec{\Phi}_1$, где $\vec{\Phi}_0, \vec{\Phi}_1$ – произвольные векторы. Структура решения, удовлетворяющая всем краевым условиям (1), имеет вид:

$$
\begin{gathered}
\vec{U} = \omega_1 \vec{\Phi}_0 + \omega \left\{ \frac{\omega_1}{\omega_1 + \omega_4} \left[\frac{\nabla\omega}{\lambda + 2\mu} \left(\vec{B} \nabla \omega \right) + \frac{1}{\mu} \nabla \omega \times \left(\vec{B} \times \nabla \omega \right) \right] \right\}, \\
\vec{B} = -2\mu (\nabla \omega \nabla)\left(\omega_1 \vec{\Phi}_0\right) - \lambda \nabla \omega div\left(\omega_1 \vec{\Phi}_0\right) - \mu\left[\nabla \omega \times rot\left(\omega_1 \vec{\Phi}_0\right)\right] - \frac{p\omega_3}{\omega_2 + \omega_3} \vec{v},
\end{gathered}
\tag{2}
$$

где $\omega_4 = \omega_2 + \omega_3, \omega$ – вся поверхность зуба.

Вектор $\vec{\Phi}_0$ выбрано в виде ограниченного ряда:

$$
\vec{\Phi}_0(x,y,z) \cong \sum_{i+j+k=0}^{n} \vec{C}_{ijk} \varphi_{ijk}(x,y,z), \ \vec{C}_{ijk} = C^1_{ijk} \vec{i} + C^2_{ijk} \vec{j} + C^3_{ijk} \vec{k} \ , \tag{3}
$$

где $\varphi_{ijk}(x,y,z)$ – элементы некоторого функционального пространства, содержащего $\vec{\Phi}_0$, которые образуют в нем полную последовательность; C^N_{ijk} $(N = 1,2,3)$ - произвольные параметры.

Численная реализация задачи построена на базе метода Ритца. При разработке координатных последовательностей (3) использована система полиномов Лежандра, что обеспечивает устойчивость процесса нахождения n–го приближения:

$$
\begin{gathered}
\vec{U}_n = \vec{U}_0 + \sum_{i+j+k=0}^{n} \left(C^1_{ijk} \vec{U}^1_{ijk} + C^2_{ijk} \vec{U}^2_{ijk} + C^3_{ijk} \vec{U}^3_{ijk} \right), \vec{U}_0 = u_0 \vec{i} + v_0 \vec{j} + w_0 \vec{k}; \\
\vec{U}^1_{ijk} = u^1_{ijk} \vec{i} + v^1_{ijk} \vec{j} + w^1_{ijk} \vec{k}; \vec{U}^2_{ijk} = u^2_{ijk} \vec{i} + v^2_{ijk} \vec{j} + w^2_{ijk} \vec{k}; \vec{U}^3_{ijk} = u^3_{ijk} \vec{i} + v^3_{ijk} \vec{j} + w^3_{ijk} \vec{k}
\end{gathered}
\tag{4}
$$

Произвольные параметры C^N_{ijk} $(N = 1,2,3)$ определяются из условия наилучшего приближения структуры вектору реальных упругих перемещений в энергетическом пространстве, которое соответствует минимуму потенциальной энергии системы:

$$\partial Э_n \Big/ \partial C_{ijk}^N = 0; \left(i + j + k = 0,1,...,n\right). \tag{5}$$

Разработанная методика численного определения объемных интегралов для развернутой системы Ритца, где при разработке координатных последовательностей использована линейно независимая ортонормированная система полиномов Лежандра, позволила с достаточной степенью точности учесть сложную пространственную область интегрирования.

Геометрия области учтена преобразованием геометрической информации зуба в аналитическую в виде неявной непрерывной функции непрерывного аргумента ω, используя теорию R-функций. Смоделированы статические краевые условия - нагрузка, моделирующая жевательное давление, при котором усилия p введено в задачу в таком виде, что учитывается конфигурация окклюзионной поверхности зуба. Усилия p моделируется, с возможностью вариации закона распределения по окклюзионной поверхности зуба, а также с учетом различных окклюзионных поверхностей зуба $L_p = \sum_1^K \omega_2$ (К - число статических краевых условий). Эти зависимости необходимы для вычисления интегралов на поверхности зуба, ограниченной окклюзионной поверхностью, что является правыми частями развернутой системы Ритца:

$$\iint\limits_{\omega_2} f_{ijk} \, cos\left(\nu, q_i\right) d\omega, \; \left(q_i = x, y, z\right) . \tag{6}$$

Использование теории *R*-функций упростило вычисления интеграла по поверхности.

Использование теории *R*-функций упростило формирование координатной сетки $\sum_1^i M_{K,L}^i \left(x_{K,L}^i, y_{K,L}^i, z_{K,L}^i\right)$ для определения составляющих тензора напряжений T_G в каждой расчетной точке.

Процесс вычисления компонент вектора упругих перемещений и компонент тензора напряжений построен в автоматическом режиме для численного анализа объемного НДС трехмерных математических моделей зубов.

Список литературы

1. Николаев А.И. Практическая терапевтическая стоматология; учебное пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. - 8-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.- 960 с.

2. Рвачев В.Л. Теория R-функций и некоторые ее приложения / В.Л. Рвачев. – Киев: Наук. думка, 1982. – 552 с.

УДК 616.31-085

АДАПТАТИВНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ НА ОРТОПЕДИЧНІ КОНСТРУКЦІЇ

Нідзельський Михайло Якович,
д. мед. н., професор
Цветкова Наталія Володимирівна,
Давиденко Вадим Юрійович,
Писаренко Олег Анатолійович,
Давиденко Ганна Миколаївна
к. мед. н., доценти
«Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава, Україна

Анотація: на сучасному етапі ортопедичного протезування стоматологічних хворих, питання щодо адаптації до конструкції зубних протезів являється доволі актуальним. Тому клінічні спостереження та опитування скарг пацієнтів у період адаптації до різних видів ортопедичних конструкцій є необхідними для можливості у подальшому зменшення тривалості звикання до зубних протезів.

Ключові слова: адаптація, повні знімні протези, звикання до протезів.

Стоматологічне ортопедичне лікування - це відчутне втручання в організм людини.

Для більшості пацієнтів період після установки зубних протезів найбільш важкий. Його тривалість залежить від декількох факторів:

- вік хворого, що впливає на швидкість загоєння м'яких тканин;
- стан нервової системи, імунітету, наявність хвороб кровоносних судин;
- розмір протеза, тип кріплення;
- матеріали, використані для виготовлення деталей (їх еластичність і м'якість).

Деякі пацієнти дуже тяжко переносять будь-який дискомфорт і біль, тому адаптація до зубних протезів може протікати від 2 тижнів до півроку [3].

Існує декілька видів протезування у клініці ортопедичної стоматології, а саме знімне та незнімне протезування. Звикання до різних видів ортопедичних конструкцій пов'язане з величиною дефекту, який вони заміщують, матеріалу, з якого виготовлений протез, тканин протезного ложа, на які конструкція спирається та безпосередньо способу фіксації протезу [5].

За даними багатьох досліджень було доведено, що найкраще адаптація відбувається за умов протезування незнімними конструкціями [1]. Найчастіше пацієнти, що мають незнімні конструкції протезів, відмічають незначне зменшення температурної чутливості, яке пов'язане з покриттям відпрепарованого зуба коронкою. Також зниження чутливості опорних зубів відбувається через необхідність депульпування зубів для протезування певними видами незнімних конструкцій. Звикання до незнімних протезів у більшості пацієнтів займає від декількох днів до одного тижня [2]. Найбільш вагомим фактором впливу на процеси адаптації до даного виду конструкції протезів, з точки зору самих пацієнтів, є відчуття дещо більшої форми зуба, яке виникає у них внаслідок необхідності перебування без протезу в період виготовлення самої конструкції. Пришвидшити звикання до незнімних конструкцій можливо за рахунок виготовлення тимчасових коронок або тимчасових мостоподібних протезів [6].

До другого виду ортопедичних конструкцій за тривалістю та єфективністю звикання можна віднести часткові знімні протези [4]. Такі протези мають більш тривалий період звикання до них. Це пояснюється більшою величиною дефекту, який необхідно замістити, а також способом фіксації самого протезу. Відчуття дискомфорту пов'язані в основному з передачею тиску на слизову оболонку протезного ложа, погіршенням сприйняття температурних подразників під протезом. За даними спостережень проведених за тривалий період часу співробітниками кафедри було відмічено, що часткові знімні протези на високому рівні відновлюють функції мови, жування, фонетики, проте, за рахунок наявності базису протезу та передачі жувального тиску через слизову оболонку, пацієнти не можуть на 100% бути задоволеними даним видом конструкції.

Серед часткових знімних протезів слід відзначити бюгельні протези. Ці протези значно краще сприймаються пацієнтами під час звикання, оскільки мають ряд переваг перед класичними частковими знімними протезами з утримуючими кламерами. Бюгельні протези мають кращий розподіл жувальної ваги, в результаті чого значно менша частина тиску прилягає на слизову оболонку протезного ложа, також бюгельні протези мають меншу площу перекриття слизової оболонки (особливо верхньої щелепи) за рахунок чого у пацієнтів майже не відбуваються зміни у сприйнятті температурних та хімічних подразників.

Останнім за складністю звикання та ефективністю відновлення функцій є повний знімний протез.

Зубний протез є незвичайним подразником і сприймається пацієнтом як стороннє тіло [7]. Одночасно з цим посилюється слиновиділення, а у деяких хворих виникають позиви до блювоти. Посилення слиновиділення, яке виникає через невеликий проміжок часу після накладення протеза, вказує на виникнення рефлексу внаслідок передачі збудження по рефлекторній дузі від рецепторів слизової оболонки порожнини рота через центральну нервову систему. За характером цей рефлекс є безумовним. Потрібно пам'ятати, що протез в значній мірі змінює фізіологію органів жувального апарату. Протез змінює звичні взаємини органів, оскільки зменшує обсяг власне порожнини рота, одночасно порушуючи топографію артикуляційних пунктів, необхідних для утворення різного роду звуків [8]. Нові оклюзійні взаємини між штучними зубами можуть змінювати характер жувальних рухів нижньої щелепи. При зміні висоти прикусу створюються нові умови для діяльності жувальних м'язів і скронево-нижньощелепного суглоба. Накладення протеза майже завжди супроводжується зміною утворення звуків і чіткості їх вимови. Це пояснюється зникненням звичних артикуляційних пунктів, ділянок артикуляції мови при моделюванні звуків. Поступово в результаті тренувань ці недоліки зникають і вимова стає нормальною.

За час відповідна реакція на роздратування починає стихати: відчуття чужорідного тіла зменшується: зменшується салівація, зникає блювотний рефлекс. Пацієнт перестає відчувати протез, забуває про його існування і навіть відчуває незручність, коли на деякий час знімає його. В основі затихання описаних реакцій лежать складні нейрорефлекторні процеси, пояснити які можна при використанні даних І. П. Павлова про коркове гальмування. У дослідах на тваринах було встановлено, що незвичайний подразник викликає в корі півкуль головного мозку збудження окремих центрів. Це збудження проявляється у вигляді рефлекторних реакцій (слиновиділення, відчуття чужорідного тіла, блювота). Якщо подразник в майбутньому не підкріплюється, то розвиваються процеси гальмування, які проявляються в зниженні збудливості і провідності. Відомо, що адаптацію людини до зубного протезу контролює кора головного мозку (психологічно фізіологічний рівень), і одним з головних факторів є тип вищої нервової діяльності і лабільність нервових центрів пацієнта. Типи вищої нервової діяльності і особливості темпераментів Меланхолік - спостерігається важкість звикання до зубних протезів (слабкий тип НС, переважають процеси гальмування). Так як вони більш уразливі, процеси адаптації в них можуть ускладнюватися відсутністю причин звикання. Такі хворі більше вірять «сусідам», а не лікарям. Сангвінік - (сильний тип НС, урівноважені процеси збудження і гальмування), як правило, добре співпрацюють з лікарем, виконуючи його вказівки. Звикання до зубних протезів зазвичай настає швидко, без ускладнень. Флегматик - повільні, дисципліновані, іноді недовірливі (сильний тип

НС, урівноважений, але інертні процеси збудження і гальмування). В основному добре переносять незручності, пов'язані з адаптацією до зубних протезів. Характерна для них стійкість настрою дозволяє досить повільно, але позитивно закінчити період звикання. Холерик - сильний тип НС, неврівноважені нервові процеси з переважанням збудження над гальмуванням). Лікар повинен бути чітким у своїх рекомендаціях і вказівках, непоступливим в спілкуванні.

Щоб розібратися в фізіологічному процесі адаптації до протезів потрібно з'ясувати чи протез умовним або безумовним подразником і чи в сну адаптації лежить умовний або умовно - рефлекторний механізм? Протез безпосередньо (контактно) діє на рецептори, його роздратування є адекватним, відповідно протез є безумовним подразником і на нього виробляються безумовні рефлекси. За даними проф. А.Б. Шилової (1967) протез безсумнівно можна розглядати в перші дні користування як чужорідне тіло і тільки потім від стає невід'ємним «органом». Це можна об'єктивно простежити за даними записів жувальної функції - мастікаціограм і жувальних проб. Спочатку протез більше заважає, ніж допомагає приймати їжу. Хворий робить багато зайвих неповноцінних рухів, але поступово цілеспрямовано руху закріплюються, а неповноцінні затихають, жувальна функція стає все більш ритмічної, з'являються все більш повноцінних, бічних жувальних рухів. Протез є безумовним подразником тривалої дії. Тривале роздратування рецепторів призводить до їх адаптації та одночасно до зниження їх чутливості в результаті виникнення безумовного зберігає гальмування, а не умовного коркового. У процесі звикання до часткового знімного протезу хворого потрібно підготувати до того, ще не відразу, а поступово протягом місяця буде виникати звикання. Якщо він вперше користується знімними протезами, то звикання буде виникати протягом 6 місяців. Якщо ж пацієнт похилого віку, то часом протягом року виникає звикання і зникає відчуття дискомфорту під час прийому їжі. Уповільнюють звикання до протезів - біль під час користування, погана фіксація та стабілізація. Тому щоб настало прискорене звикання, потрібно прибрати ці дефекти. У процесі звикання до протезу потрібно рекомендувати приймати їжу разом з ним. людини. На 2-3 тижні краще відмовитися від твердих продуктів, тимчасово перейти на рідку дієту, вживати їжу в вигляді пюре, їсти без поспіху, часто і маленькими порціями, намагатися розподіляти їжу на дві сторони щелепи.

Після прийому їжі необхідно обов'язково прополоскати рот, а протез промити кип’яченою водою або антисептичним розчином.

Нерідко після установки зубних протезів порушується дикція, хворий може вимовляти слова нечітко і незрозуміло для оточуючих. Для більш швидкого відновлення дикції пацієнту необхідно кілька разів на день вголос читати уривки з улюбленої книги, ретельно промовляючи кожне слово, надувати і втягувати губи, робити різні рухи язиком.

Чим швидше зменшиться тонус жувального апарату, тим швидше відбудеться відновлення чистоти мови.

Звикнути до знімних протезів і легше перенести протезування допомагає підтримання водного балансу в роті. При зменшенні кількості виділеної слини рекомендується кожні 15-30 хвилин пити чисту воду маленькими ковточками. На кілька днів краще відмовитися від солі, солодких і газованих напоїв, які додатково підсушують слизову і погіршують її стан.

Стан ясен впливає на те, як довго доведеться звикати до зубних протезів. У перші дні пацієнт часто встановлює конструкцію з порушеннями, натирає слизову базисом протезу або травмує її фіксуючими елементами. Тому процедуру фіксації краще проводити перед дзеркалом без поспіху, чистими руками. Якщо травмування слизової уникнути не вдалось то пацієнту необхідно на декілька днів припинити користуватись протезом і в цей період дати можливість травмованим ділянкам слизової загоїтись. Для більш швидкого загоєння ран або зменшення запального процесу доктор повинен рекомендувати пацієнту наступні препарати:

- кора дуба;
- ромашка;
- шавлія;
- зелений чай;

- солкосерил;
- масло шипшини;
- екстракт прополісу.

В аптеці можна придбати готові склади для полоскання рота на екстрактах трав і натуральних маслах: Стоматофіт, Тантум Верде, Ротокан.

Однією з проблем, що виникає під час звикання повних знімних протезів на верхній щелепі є блювання. У перші дні можна розсмоктувати ментолові льодяники або цукерки, полоскання відваром м'яти. Допомагають зменшити неприємні симптоми ротові ванночки з міцним соляним розчином, який необхідно тримати на яснах 1 хвилину. Під час нападу слід глибоко і розмірено дихати через ніс.

Також більш швидкій адаптації до повних знімних протезів сприяє носіння їх у нічний період часу. Так відбувається пришвидшене звикання слизової оболонки до протезу. Але перед сном протез обов'язково очищають від залишків їжі, промивають чистою водою або антисептичним розчином. Це допоможе запобігти розвитку стоматиту і хворобливих виразок.

Список літератури:

1. Пожилова Е. В., Евсеева О. А., Новиков В. Е., Евсеев А. В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – №3. – С. 101-108.

2. Малолеткова А.А., Шемонаев В.И. Хронофизиологические основы адаптации пациентов к съемным зубным протезам // Современные наукоемкие технологии. - 2012. - №7. - С. 9-11.

3. Миликевич В.Ю., Клаучек С.В., Михальченко Д.В. Психофизиологические аспекты прогнозирования адаптации человека к ортопедическому стоматологическому вмешательству // Стоматология. - 1998. -№6. - С. 61-62.

4. Таценко Е.Г., Лапина Н.В., Скорикова Л.А. Прогнозирование адаптации пациентов к съемным зубным конструкциям // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. -№2. - С. 182-188.

5. Руководство по ортопедической стоматологии. Протезирование при полном отсутствии зубов / под ред. И.Ю. Лебеденко, Э.С. Каливраджияна, Т.И. Ибрагимова. - М., 2005. - 400 с.
6. Чиркова Н.В., Комарова Ю.Н. Комплексный подход к анализу факторов, влияющий на период адаптации у пациентов со съемными пластиночными протезами // Организационные и методологические основы учебно-воспитательной работы в медицинском ВУЗе: сборник научных статей. - Воронеж, 2011. - Вып.3. - С. 221-224.
7. Пономарёва Н. А., Шлезанкевич В. М., Зенова В. В. Адаптация к зубным протезам // Молодой ученый. — 2018. — №21. — С. 177-179.
8. Адаева И. А. Сравнительная характеристика перекрывающих съемных протезов с различными способами фиксации и стабилизации : дисс. на присв. науч. ступени канд. мед. наук : 14.00.21 / И. А. Адаева – Смоленск, 2003. – 142 с.

УДК 616.314 – 76

МЕТОДИ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

Соколовська Валентина Михайлівна,
к.мед.н., асистент
Цветкова Наталія Володимирівна,
к.мед.н., доцент
Кафедра післядипломної освіти лікарів стоматологів-ортопедів
Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава, Україна

Анотація: Існуючі теорії пристосування організму хворого до зубних протезів говорять про те, що протез діє на організм як безпосередній подразник тканин і психо-емоційний фактор. Наведені ознаки процесів, які супроводжують звикання до зубних протезів, наближають їх до такої загальнобіологічної

категорії як стрес. Проведені дослідження свідчать про наявність ознак стресу у пацієнтів, який проявляється в залежності від типу нервової системи.

Ключові слова: стрес, ортопедичні конструкції, невро-психологічні розлади.

Провідне місце психологічної адаптації до протезів було відзначено великою кількістю дослідників [1, с. 128]. Підсумовуючи їх погляди з цього питання Н.В. Калініна і В.А. Загорський [1990] визначають психологічну адаптацію як суму складних умовно-рефлекторних реакцій хворого, котрі належать до сфери людських емоцій і визначають ступінь задоволеності хворого протезами.

Таким чином, існуючи теорії пристосування організму хворого до зубних протезів єдині в тому, що протез незалежно від його конструкції діє на організм як безпосередній подразник тканин і психо-емоційний фактор. Наведені ознаки процесів, що супроводжують звикання до зубних протезів, наближують їх до такої загальнобіологічної категорії як стрес [3, с.7].

Стрес – це сукупність неспецифічних біохімічних фізіологічних та психологічних реакцій організму у відповідь на вплив надзвичайного подразника [Сельє, 1939]. Його визначають також як неспецифічний компонент фізіологічних й патологічних реакцій, що характеризують стан напруження, міру активації систему гомеостазу.

Розрізняють два види стресу: соматичний (біологічний) стрес у відповідь на безпосередній вплив подразника на тканини тіла і психоемоційний – без контакту зі стресором, а в наслідок дистантної рецепції або дії негативних емоцій [Ведеев Ф.П., 1992].

Згідно з класичною концепцією Сельє, загальний адаптаційний синдром (ЗАС), або стрес у своєму розвитку проходить три стадії:

1.Стадія тривоги.

2.Стадія резистентності.

3.Стадія виснаження.

В стадії тривоги відбувається перебудова режиму функціонування на роботу в екстремальних умовах, мобілізація резервів і тимчасове зниження загальної резистентності. Стадія резистентності характеризується активацією регуляторних і виконавчих систем, підвищенням опірності до інших подразників. У стадії виснаження знижується загальна резистентність організму і виникають пошкодження клітин і органів.

Ключовим моментом у розвитку стресу вважають порушення нейромедіаторної інтеграції центральної нервової системи під впливом подразника. Безпосередньо чи опосередковано ці сигнали активують структуру гіпатоламусу, стимулюють виділення кортикотропін-релізінг гормону і вазоприсіну, запускають комплекс вегето-соматичних виявів стресу.

В патогенезі стресу велику роль відводять змінам інтенсивності відьнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантному захисту як у центральній нервовій системі так і в ефекторних органах [2, с. 73].

Активація вільно радикального окислення ліпідів аварійний викид антиоксидантів, ініціює реакцію інших стресреалізуючих систем. Гуморальними продуктами цих систем є катехоламіни і особливо глюкокортикоїди.

Вважають що, саме посилення перекісного окислення ліпідів при тривалій або інтенсивній стрес-реакії відіграє ключову роль у перетворенні адаптивного характеру стрес-реакції на пошкоджуючий [3, с. 24]. Наведені вище закономірності мають широку експериментальну базу і здебільш стосуються соматичного стресу. Водночас для людини великого значення набуває стрес викликаний емоційними стресорами.

Симптоматика психо-емоційного напруження в стоматологічних хворих досить різноманітна і визначається їх індивідуальними типологічними особливостями регуляції гемодинаміки, станом ноцицентивної і актикоцентивної системи, властивостями особистості [1, с. 129].

Окремі дослідження стосуються біохімічних зрушень в організмі, зумовлених гострим емоційним стресом у стоматологічних хворих.

Проведений аналіз літератури демонструє, що проблема стресу не посідає чинного місця в стоматології. Особливо це стосується ортопедичної стоматології, де звикання до протезів має всі ознаки стрес орної ситуації.

Мета дослідження: вивчити наявність зв'язку між адаптацією до протезів і стресом за показниками вегетативних реакцій організму та невро-психологічних розладів пацієнтів в залежності від поведінкового типу хворого.

Матеріали та методи дослідження: для вивчення невро-поведінкових розладів пацієнтів, яким за медичними показаннями були виготовлені стоматологічні конструкції, було досліджено їх здатність концентрувати увагу за методикою Мюнстерберга [1934]. Визначали стан вегетативних реакцій організму: АТ, частоту сердцевих скорочень, акрогідроз долоней [1, с. 130]. Визначення ЧСС та АТ проводили за загальноприйнятою методикою. Дослідження проводили до та після фіксації стоматологічних конструкцій. Тип поведінкової реакції визначали за методикою Рожнова [1988].

Результати дослідження. Перед дослідом усі хворі були розподілені на три групи в залежності від типу поведінки: «спокійні» - 8 осіб, «тривожні» - 8 осіб, «неспокійні» - 9 осіб. Отримані результати свідчать про істотні відмінності здатності концентрувати увагу у пацієнтів зі «спокійною», «тривожною» і «неспокійною» поведінкою. У хворих з «неспокійною» поведінкою здатність до концентрації уваги знизилася на 60%., у хворих з «тривожною» поведінкою – на 47%, у хворих зі «спокійною» поведінкою істотних змін не спостерігалось.

При обстеженні «спокійних» хворих систолічний АТ становив 133 мм.рт.ст., діастолічний – 81 мм.рт.ст., ЧСС дорівнювала 70уд\хв. Маніпуляції, пов'язані з припасуванням протезу не викликали істотних змін зазначених показників. Слабкий гіпергідроз долонь було відмічено лише в 10% хворих. Пацієнти з «тривожною» поведінкою виявляли роздратованість при незначних незручностях. При дослідженні вегетативних реакцій до початку користування протезами систолічний АТ становив 135 мм.рт.ст., діастолічний АТ – 83мм.рт.ст. ЧСС – 73 уд\хв. Гіпергідроз зареєстровано у 2,4% хворих. Накладання протезу викликало підвищення АТ на 15%, ЧСС – 30%. Зростала кількість осіб з гіпергідрозом. При обстеженні третьої групи на початку лікування відмічали, що показники АТ та ЧСС істотно не вирізнялися від осіб із «спокійним» і «тривожним» типом поведінки. Але вегетативні реакції «неспокійних» пацієнтів під час накладання та пристосування протезу характеризувалися підвищенням систолічного АТ на 25% порівняно з базальним рівнем. За цих умов частота серцевих скорочень зростала на 38%. Значно збільшилась кількість осіб із вираженим гіпергідрозом долоней. Ці зміни зберігалися на протязі 30 діб.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про наявність ознак стресу у пацієнтів, який проявляється в залежності від поведінкового типу нервової системи.

Висновок. Адаптація до стоматологічних конструкцій має всі ознаки стресорної ситуації. Вона проявляється подразнюючим впливом протезу на тканини порожнини рота, емоційним напруженням, вегетативними реакціями.

Список літератури

1. Кручинин Ю.К. Психологическая характеристика пациентов с частичной потерей зубов при первичном обращении и после ортопедического лечения/Кручинин Ю.К.// Казанский медицинский журнал. – 2014. – Том 95, № 3. – С. 128-130

2. Жуков Д.А. Психогенетика стресса/ Жуков Д.А. – Спб., 1997. – 176 с.

3. Нідзельський М.Я. Механізм адаптації до стоматологічних протезів/ Нідзельський М.Я. – Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс», 2003. – 116 с.

Технология лекарств (промышленная и экстемпоральная)

УДК 615.014.2:615.454.1:615.262.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХЕЙЛІТУ

Котенко Олександр Михайлович,
д. фарм. н., проф.
Живора Наталія Василівна,
к. фарм. н., доц.
Національний фармацевтичний університет
м. Харків, Україна

Анотація: Запропонований крем типу олія/вода для лікування та профілактики хейліту, який включає ліпофільний комплекс обніжжя бджолиного, антиоксидант – бутилоксаніазол, консервант – бронітрол. Крем має термічну та колоїдну стабільність, рН водної дисперсії крему відповідає рН шкіри людини, кількісне визначення суми каротиноїдів відповідає кількості введеного ліпофільного комплексу.

Ключові слова: крем, хейліт, ліпофільний комплекс обніжжя бджолиного, каротиноїди, токофероли.

Майже кожному в Україні знайомий метеорологічний хейліт, спричинений контрастними кліматичними умовами нашої країни. Взагалі, хейліт – це запальне захворювання губ, їх червоної облямівки, слизових оболонок та безпосередньо шкіри [1, с. 36]. Значна поширеність найпростіших різновидів хейліту висуває особливі умови перед науковцями, оскільки потрібен безпечний засіб як для профілактики так і лікування простих форм хейлітів, так і для збільшення вибору засобів для лікування ускладнених форм.

Нами запропоновано крем, де в якості діючого компонента застосовується природна речовина – ліпофільний комплекс обніжжя бджолиного. В своєму складі ліпофільний комплекс обніжжя бджолиного має суму каротиноїдів, токоферолів та ненасичених жирних кислот. Фармакологічні дослідження довели, що ліпофільний комплекс обніжжя бджолиного при місцевому застосуванні має репаративну та протизапальну дії, також доведена відсутність загально токсичної, алергізуючої та місцево подразнюючої дії [2, с. 88].

Враховуючи високу ліпофільність субстанції, його добру розчинність у мінеральних маслах, при створенні м'яких лікарських і косметичних засобів ми зупинились на використанні емульсійних основ типу олія/вода з розчиненням ліпофільного комплексу обніжжя бджолиного в олійній фазі. Крім забезпечення високої біологічної доступності, носії найкращі для забезпечення стабільності каротиноїдів субстанції: уведення ліпофільного комплексу в олійну фазу емульсії першого роду практично повністю захищає субстанцію від доступу кисню та квантів світла за допомогою плівки абсорбційного шару емульгатора. В якості антиоксиданта застосовували бутилоксаніазол, вводячи його до олійної фази емульсії, бронітрол використовували як консервант.

Запропонований крем світло-жовтого кольору однорідної м'якої консистенції з приємним специфічним запахом обніжжя бджолиного. Дослідження отриманого крему показали, що він має термічну та колоїдну стабільність, pH водної дисперсії крему відповідає pH шкіри людини. Зелене забарвлення під час якісного випробування свідчить про присутність каротиноїдів, кількісне визначення суми каротиноїдів відповідає кількості введеного ліпофільного комплексу. Дослідження стабільності крему показали, що він є стабільний на протязі року.

Підсумовуючи, запропоновано лікувально-профілактичний крем з ліпофільним комплексом обніжжя бджолиного в якості як монопрепарата, так і для комплексного лікування хейлітів.

Список літератури

1. Рабинович, О. Ф. Современные возможности лечения хейлита / О. Ф. Рабинович [и др.] // Клиническая стоматология. - 2016. - №3, - с. 36-38.

2. Яковлєва, Л. В. Фармакологічне вивчення нового репаративного засобу з обніжжя бджолиного / Л. В. Яковлєва, О. В. Ткачова, О. М. Котенко // Вісник фармації. – 1998. – № 1. – С. 86 – 88.

Фармакоэкономические исследования, менеджмент и маркетинг

УДК 378:005.6:615.1

МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ ФОРМУВАННЯ СКЛАДОВИХ ІМІДЖУ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО (ФАРМАЦЕВТИЧНОГО) ПРОФІЛЮ

Посилкіна Ольга Вікторівна
д.фарм.н., професор, завідувач кафедри
Лісна Анастасія Геннадіївна
к.фарм.н., викладач
Національний фармацевтичний університет
м. Харків, Україна

Анотація: На сьогоднішній день імідж закладу вищої освіти (ЗВО) є однією з найважливіших умов в забезпеченні його конкурентоспроможності на ринку освітніх послуг. У даному дослідженні визначено основні складові іміджу ЗВО медичного (фармацевтичного) та охарактеризовано їх властивості. На прикладі Національного фармацевтичного університету проаналізовано зміст кожної складової іміджу та виявлено найбільш значиму.

Ключові слова: імідж, імідж закладу вищої освіти, конкурентоспроможність закладу вищої освіти, складові іміджу закладу вищої освіти медичного (фармацевтичного) профілю, ринок освітніх послуг.

Сучасний етап розвитку системи вищої освіти характеризується кардинальними змінами в діяльності вищої школи. Ринкові умови, посилення конкуренції в сфері вищої освіти, а також проблеми, пов'язані з змістовної стороною професійної підготовки кадрів, обумовлюють необхідність дослідження додаткових можливостей підвищення конкурентоспроможності ЗВО та формування системи заходів щодо її забезпечення. Вище зазначені ринкові умови змушують ЗВО використовувати весь спектр маркетингових заходів, що забезпечують його ефективне позиціонування на ринку освітніх послуг, в тому числі - за рахунок нецінових факторів, серед яких провідну роль відіграє імідж організації [3]. Таким чином, сформований імідж ЗВО фармацевтичного (медичного) профілю є одним із засобів посилення його привабливості в очах потенційних споживачів і педагогічної громадськості.

Уявлення про ЗВО складається з зовнішніх характерних ознак, таких як корпоративний стиль ЗВО, зовнішній і внутрішній інтер'єр, а колір, форма та поєднання знаків в абревіатурі є інструментами формування іміджу [7].

Імідж ЗВО повинен бути побудований відповідно до очікувань, інтересів і потреб цільових аудиторій. Повинні бути враховані особливості соціальної психології та психології особистості, ідеологічних поглядів, культури, традицій. Критерієм успішності формування позитивного іміджу ЗВО є оригінальність, активність, поєднання раціональних та емоційних аспектів [1].

Фахівці виділяють два види іміджу: внутрішній і зовнішній. Зовнішній – характеризується проявом у зовнішньому середовищі та орієнтується споживачів. Він складається з наступних складових:

1) Імідж ректора ЗВО, який включає ціннісні орієнтації, зовнішність, соціально-демографічну приналежність, правильність мови, комунікабельність та показники основної діяльності. Завдяки механізму персоніфікації ЗВО, як і будь-яка інша організація, цілком може ідентифікуватися через сформований імідж його керівника.

2) Бізнес-імідж ЗВО, компонентами якого є: ділова репутація; можливість підвищення освіти (докторантура та аспірантура); успішні випускники; різноманіття факультетів і різних напрямків; використання інновацій; історія та корпоративна культура ЗВО; присутність ЗВО в міжнародних рейтингах оцінювання тощо [2].

3) Імідж ЗВО як соціально-відповідальної організації, який визначає роль закладу в соціальному, економічному і культурному житті суспільства (можливість

створення належних умов для навчання осіб з інвалідністю та інших маломобільних груп населення; соціальна захищеність студентів і викладачів тощо).

4) Візуальний імідж ЗВО, який представляє собою уявлення про заклад, що формується на підставі зорових відчуттів, які фіксують інформацію про інтер'єр і екстер'єр будівель (корпусів, кабінетів, лекційних, спортивних і актових залів). Також до цих складових іміджу можна віднести символіку та привабливий і зручний інтернет-сайт ЗВО [4].

Внутрішній імідж ЗВО формується завдяки визначенню норм, цінностей, характеру відносин у закладі між співробітниками та студентами. Уявлення про ЗВО у персоналу і студентів складається під впливом корпоративної культури та соціально-психологічного клімату [6]. Роль внутрішнього іміджу ЗВО полягає в тому, що під його впливом формується згуртований колектив, який відрізняється своїми правилами, структурами та ідеями.

Внутрішній імідж ЗВО є похідною від:

—іміджу освітньої послуги, що виражається в відмінних характеристиках і властивостях, які формуються у споживачів: якості працевлаштування випускників ЗВО; якості освіти та її вартості; престижності одержуваної професії; рівня взаємодії ЗВО із зарубіжними університетами; матеріально-технічної бази освітнього процесу тощо;

—іміджу споживачів освітніх послуг, який базується на підставі інформації про суспільний статус споживачів, їх особистісні характеристики та стиль життя;

—іміджу науково-педагогічного персоналу ЗВО, елементами якого є: рівень професійної компетентності; точність виконання посадових обов'язків; висококваліфікована підготовка; комунікабельність; соціально-демографічні характеристики; зовнішній вигляд тощо [5].

Розглянемо зміст складових іміджу ЗВО медичного (фармацевтичного) профілю на прикладі Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

НФаУ – це найстаріший вищий навчальний заклад України (1805 р.) з найбагатшим досвідом підготовки фармацевтичних кадрів і є визнаним лідером фармацевтичної освіти, ідеологом розвитку фармацевтичної галузі України.

НФаУ втілює образ сучасного ЗВО, який асоціюється з якісними освітніми послугами, стабільністю функціонування та розвитком: динамічним, толерантним, надійним, творчим та відкритим освітнім середовищем; високою якістю освіти; дипломом державного зразка; доступною вартістю освітніх послуг; можливістю якісного працевлаштування після закінчення навчання у провідних вітчизняних та закордонних фармацевтичних компаніях та ін.

Освітній процес в університеті здійснюється за 6 галузями знань та 8 спеціальностями, десятками освітньо-професійних програм за освітньо-кваліфікаційними рівнями «молодший спеціаліст», «спеціаліст», освітніми ступенями «бакалавр», «магістр», освітньо-науковим ступенем PhD.

В університеті, окрім 6 факультетів і 46 кафедр, функціонують: Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Коледж НФаУ, 5 науково-дослідних лабораторій, Клініко-діагностичний центр з лабораторією клінічної діагностики, Науково-методична лабораторія з питань фармацевтичної освіти МОЗ України, 24 тренінгові лабораторії, центр дистанційних технологій навчання, наукова бібліотека, центр здоров’я, спорту та відпочинку, харчувальний комплекс.

Ректор вузу – молодий, енергійний керівник-лідер. Його авторитет багато в чому ґрунтується на розумінні проблем кожного студента, на впровадженні студентоорієнтованої моделі управління.

Професорсько-викладацький склад НФаУ має високу кваліфікацію: понад 95% викладачів – доктори і кандидати наук, у закладі працюють визнані фахівці-практики, члени громадських об’єднань і творчих спілок та ін. Викладач НФаУ – це творча людина з високим культурним і професійним рівнем, який вільно володіє інноваційними технологіями, кількома мовами, сучасними комп’ютерними технологіями.

Студент НФаУ віддає перевагу активному стилю життя, опановує професійні знання та вміння, має належний культурний рівень. Випускники НФаУ мають активну громадську позицію, високу мотивацію та прагнення до саморозвитку. Роботодавці відзначають широкі професійні компетентності випускників закладу.

У НФаУ реалізується низка соціальних програм:

— сприяння працевлаштуванню молоді за допомогою проведення заходів «ФармаХакатон» та «Ярмарок вакансій»;

— формування програми підтримки науково-дослідницької діяльності студентів (Студентські наукові товариства);

— створення первинної профспілкової організація студентів, яка покликана відстоювати та захищати права студентів у НФаУ;

— створення студентського самоврядування, діяльність якого спрямована на вдосконалення навчального процесу НФаУ, підвищення його якості, забезпечення виховання духовності та культури студентів, зростання у студентської молоді соціальної активності (Студентський парламент);

— створення умов для всебічного розвитку студентів (студентські конференції та олімпіади; спортивні змагання – «Кубок ректора» та «Битва потоків»; творчі студії в культурному центрі НФаУ – ансамблі естрадного танцю «Paradise» та народної пісні «Гердан», студії бального танцю «Non Stop» та естрадної пісні «Ексклюзив», театр студентських мініатюр «Імідж», КВН тощо).

При формуванні позитивного іміджу НФаУ використовувалися такі інструменти, як: логотип (знак); слоган («Освіта з традиціями!»); документація з елементами фірмового стилю (бланки, конверт, залікова книжка, студентський квиток, папка для паперів); одяг з фірмовою символікою; POS-матеріали (листівки, буклети, плакати); сувенірна продукція - предмети довгострокового користування (пакети, CD-диски, календарі, блокноти, ручки, значки); Інтернет-сайт та засоби Інтернет-реклами (банери, спливаючі вікна); рекламні ролик про університет, елементи професійної підтримки (іменні стипендії, подячні листи, грамоти) і корпоративні заходи (День відкритих дверей, Посвячення в студенти, Урочисте вручення дипломів випускникам, фестивалі студентської творчості «Міс НФАУ» та ін.) [8].

Для виявлення найбільш значимої складової іміджу ЗВО було проведено вибіркове, анкетування студентів НФаУ. Респондентами виступили понад 100 студентів і 50 випускників.

Ступінь узгодженості висновків експертів, який вимірювався за допомогою коефіцієнта конкордації (W = 0,908), можна визнати як високий. Значущість коефіцієнта конкордації оцінювалася за допомогою розрахунку критерію Пірсона (χ^2) і порівняння його з табличним значенням для ступенів свободи $n - 1$. Оскільки розрахункове значення χ^2 значно перевищує табличне значення 197.211, то це підтверджує не випадковість узгодженості висновків експертів.

За результатами дослідження зроблено наступні висновки. Ключовою складовою іміджу НФаУ є бізнес-імідж. Добра репутація для багатьох студентів (53%) грає важливу роль. Однак, велике значення студенти віддають наявності бюджетних місць (21%). У 2018 р. НФаУ вибрала значна кількість абітурієнтів, які отримали максимальну кількість балів за результатами зовнішнього незалежного оцінювання (ЗНО) з різних регіонів країни. За якістю прийому НФаУ – в числі лідерів серед ЗВО медичного (фармацевтичного) профілю. 34% опитаних віддали перевагу НФаУ через наявність особливих спеціальностей, яких немає в інших ЗВО Харківської області. Для 29% важливим фактором є належна якість навчання, для 14% - візуальний імідж НФаУ.

Студентське співтовариство характеризується сильною корпоративною культурою, переважна частина студентів (понад 63%) бажає брати активну участь у житті університету, шанують традиції та цінності НФаУ. Значна частина студентів (54%) збирається продовжити навчання в магістратурі та аспірантурі і як можна довше підтримувати відносини з університетом.

Таким чином, формування іміджу НФаУ здійснюється через цілеспрямовану програму, яка реалізується при активній співпраці всіх суб'єктів освітнього процесу. Вона є складовою частиною розвитку та підтримки іміджу ЗВО на тривалу перспективу і сприяє створенню позитивного уявлення про НФаУ у різних цільових аудиторій і підвищенню лояльності споживачів освітніх послуг.

Список літератури

1. Бачинська О.М. Роль іміджу в структурі забезпечення конкурентоспроможності ВНЗ. URL: www.confcontact.com / 20130214_econ / 4_bachinska.htm (Дата звернення: 16.10.2019).

2. Беккер Е. Г. Бренд и экономическая устойчивость вуза : монография / Е. Г. Беккер, Т. Н. Бурделова, А. Ю. Юданов. М. : КНОУС, 2012. 208 с.

3. Василенко В.Ю. Система рейтингування як складова процесу формування іміджу закладу вищої освіти. URL: file:///D:/Downloads/175882-389913-2-PB.pdf (Дата звернення: 16.10.2019).

4. Горбенко Н. В. Особливості формування іміджу сучасного університету. Освітологічний дискурс. 2014. № 1(5). С. 36-43.

5. Гуреева А.В. К вопросу о формировании эффективного имиджа высшего учебного заведения. МедиаАльманах. 2014. № 5. С. 38-43.

6. Какоткина Е.А. Формирование и использование имиджа регионального вуза на основе концепции имиджевой политики вуза // Вестник экономики, права и социологии, 2016. №3, с. 152-156.

7. Павлов С.Н. Основные положения концепции формирования эффективного имиджа вуза // Педагогические науки, 2013. № 4, с. 1216-1221.

8. http://nuph.edu.ua/.

Фармакологическая коррекция патологических процессов, доклинические исследования

УДК 615.322:582.683.2:615.243:001.891.5

STUDY OF ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF CABBAGE GARDEN

Kononenko Nadiia
MD, Professor, Head of Department
of Pathological Physiology
Mirzaliev Mirzachan
Postgraduate student
Department of Pathological Physiology
National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine

Abstract: the study of antiexudative activity of dry extract of cabbage garden on models of acute aseptic inflammation. It was found that in the model of carrageenan edema, the phytoextract exhibits the greatest anti-inflammatory activity at a dose of 50 mg/kg at 1 and 2 hours of the experiment. The anti-inflammatory mechanism is associated with inhibition of the release of serotonin, histamine and kinins, which affect vascular microcirculation. A high level of the biological effect of the phytoextract on the zymosan model of inflammation can be associated with the presence of flavonoids in its composition, which are characterized by antilipoxygenase activity. Flavonoids inhibit lipid peroxidation processes, which are one of the pathogenetic links of inflammation, and thus inhibit the conversion of arachidonic acid along the lipoxygenase pathway and, accordingly, the formation of leukotrienes.

Key words: dry extract of cabbage garden, inflammation, edema, activity.

Acid-dependent diseases deserve special attention and remain one of the most common diseases of the digestive system. An active change in the socio-economic structure of modern society, manifested by rapid urbanization, an increase in the pace of life and the negative stressful influence of the environment, a sharp deterioration in nutrition, directly affects the health status of the population and makes its own adjustments to the overall picture of morbidity in Ukraine.

Relevant and pathogenetically justified is the use for peptic ulcer drugs of plant origin, as they are complex pharmacodynamics and high security [1, p. 179].

One of the promising directions is the study of medicines derived from biologically active substances of cabbage garden (Brassica oleraceae L.), which is widely used in folk medicine for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract, disorders of metabolism. The presence in this plant of a combination of biologically active substances (flavonoids, organic acids, polysaccharides, sulfur-containing glycosides - glycobrasidine, neoglycobrasidin, vitamins C, P, PP, B1, B2, B6, K, D, E and U, carotene, pantothenic and folic acids, indole-3-carbinol, lysozyme, trace elements - potassium, calcium, sodium, magnesium, phosphorus, etc.), causes a large number of its pharmacological effects: antioxidant, membrane-stabilizing, reparative and antimicrobial.

The aim of this work was to study the antiexudative activity of dry extract of cabbage garden in vivo.

Materials and research methods. The study of the antiexudative activity of the dry extract of cabbage garden was carried out on white nonlinear rats weighing 180-200 g on models of acute aseptic inflammation - carrageenan and zymosan edema. This allows us to evaluate the effect of potential antiphlogists on the main factors of inflammation - the activity of cyclooxygenase and lipoxygenase. Acute aseptic inflammation was reproduced by subplant implantation of a 1% solution of carrageenan and a 2% solution of zymosan in a volume of 0,1 ml per animal 1 hour after administration of the studied extract [2, p. 321-333]. Measurement of paw edema in rats during acute exudative inflammation was carried out in dynamics: with carrageenan edema - after 1, 2, 3, 4, and 24 hours, with zymozan - after 0,5, 1, 2, and 3 hours after administration of the corresponding phlogogenic agent with using a mechanical oncometer. Dry extract of cabbage garden was administered at doses of 30, 40, 50 and 60 mg/kg.

The anti-inflammatory drug of plant origin altan in an effective dose of 1 mg/kg was chosen as a comparison drug. Anti-inflammatory activity was evaluated as a percentage of the degree of suppression of edema of the foot in experimental rats compared with the control.

Results and discussion. Anti-inflammatory drugs can affect individual pathophysiological and biochemical mechanisms of inflammation or several at the same time. M. Di Rosa et al [3, p. 15-29], having conducted a series of experiments, established the following mechanism of carrageenan edema: in the first 30-90 minutes, histamine and serotonin are involved in the pathogenesis of inflammation; in the interval between 1,5-2,5 hours - kinins, and between 2,5-5,5 hours - prostaglandins. For this model of experimental aseptic edema, its gradual increase was characteristic: in the first hour of the study, a 2-fold increase in the paw volume in the control group without treatment was noted; at the second hour - an increase of 2,5 times; peak edema was observed at 4 hours.

At a dose of 30 mg/kg, the antiexudative activity of the dry extract of cabbage garden after 1, 2, 3, 4, 24 hours was 16.7, 24, 30, 31, and 13%, respectively, the activity of the comparison drug was 20, 25, 37, 32 and 21%. The antiexudative activity of the dry extract of cabbage garden in the first two hours of the experiment was at the level of the reference drug, but after 24 hours the effect of the cabbage extract was slightly inferior to altan.

At a dose of 40 mg/kg, the antiexudative effect of the studied extract at 1 and 2 hours of inflammation was 35% and 38%, which was 1,2 times higher than the effect of altan. After 24 hours, the antiexudative effect of the dry extract of cabbage garden decreased to 22%, which indicates a inhibitory effect mainly in the first two hours of the experiment.

When the dry extract of cabbage garden was introduced at a dose of 50 mg/kg throughout the experiment, the antiexudative activity was 42, 46, 45, 39, and 25%, respectively, and at a dose of 60 mg/kg, the extract also inhibited the inflammatory response (antiexudative activity was 43, 45, 42, 38 and 25%, respectively), but the dose increase did not contribute to the growth of the anti-inflammatory effect.

Since leukotrienes are involved in triggering the inflammatory reaction, it was advisable to study the mechanism of anti-inflammatory action, which allows us to determine whether the cabbage extract belongs to inhibitor substances of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion [4, p. 23-32]. Zymosan is a yeast polysaccharide that specifically binds to the membrane of phagocytic leukocytes and, as a result of activation of the latter, provokes a local inflammatory reaction. In the early stages of the development of the inflammatory reaction, the phlogotropic effect of zymosan is realized due to the formation and release of leukotrienes.

On a model of zymosan edema in the range of doses studied, dry extract of cabbage garden showed the greatest effect at a dose of 50 mg/kg at 30 minutes of the experiment. The anti-inflammatory activity of the phytoextract was not inferior to the activity of altan and exceeded it 30 minutes after the administration of zymosan 1,6 times.

This is probably due to the inhibition of lipoxygenase activity, which plays a key role in the early stage of zymosan inflammation.

Experimental data indicate that in the range of doses studied, the largest percentage inhibition of the development of carrageenan edema in rats was observed with phytoextract at a dose of 50 mg/kg at 1 and 2 hours of the experiment. That is, the anti-inflammatory mechanism of the dry extract of cabbage is associated with inhibition of the release of serotonin, histamine and kinins, which affect the microcirculation of blood vessels. A high level of the biological effect of the phytoextract on the zymosan model of inflammation can be associated with the presence of flavonoids in its composition, which are characterized by antilipoxygenase activity. Flavonoids inhibit lipid peroxidation processes, which are one of the pathogenetic links of inflammation, and thus inhibit the conversion of arachidonic acid along the lipoxygenase pathway and, accordingly, the formation of leukotrienes.

References

1. Lucija Kuna. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – № 8(2). – P. 179.

2. Яковлєва Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгінова Л.П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С. 321– 333.

3. Di Rosa M. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J.P. Giroud, D.A. Willough // The Journal of pathology. – 1971. – V.1, №104. – P. 15-29.

4. Hanna V.S. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review //Journal of Advanced Research. – 2018. – № 11. – P. 23–32.

UDC 547.455.623´233.1:616.61-008.64-036.12

ANTIOXIDANT EFFECT OF N-ACETYLGLUCOSAMINE IN RATS WITH MERCURIC CHLORIDE NEPHROPATHY

Shebeko Sergii Kostiantynovych
PhD in Pharmacy, Associate Professor
Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy
National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine

Annotation: the paper presents the results of the study of antioxidant effect of the N-acetylglucosamine in rats with kidney injury caused by mercury chloride. During the experiment the test drug decreased the content of primary and secondary

products of lipid peroxidation in the blood and kidney homogenate of rats and showed a pronounced antioxidant effect.

Key words: N-acetylglucosamine, antioxidant effect, renal failure, mercuric chloride nephropathy, rats.

Topicality. Improving the efficacy of the treatment of chronic kidney disease (CKD) is an important problem in medical and pharmaceutical practice. CKD is the most common pathology of the kidneys and has a great medical and social importance for the clinical practice in various countries [1, p. 121]. Prevalence of CKD is 8-16% of the total population [2, p. 905] and reaches 47% among people over 70 years old [3, p. 455]. At the same time, this pathology affects more than 500 million adults in the whole world [2, p. 905]. The course of CKD leads to the inevitable development of severe complications, such as chronic renal failure, resulting in patients becoming rapidly disablement and losing their social activity.

Renal failure, which is the main clinical manifestation of CKD, is accompanied by the development of free radical oxidation and formation of the kidney oxidative stress. Therefore, in the search for effective drugs for CKD treatment with nephroprotective action, it is expedient to study their antioxidant effect under conditions of renal failure development.

A promising approach in the solution of this problem may be the implementation of new drugs based on membrane protection and antioxidants of natural origin, among the properties of which reveal their nephroprotective effects on different mechanisms of action are present.

For this purpose, it is promising to study the amino sugar N-acetylglucosamine (NAG), which is a natural metabolite of the human body. NAG is a part of glycosaminoglycans and glycoproteins of biological membranes, including the glomerular basement membrane [4, p. 215]. Consequently, potentially NAG may have an expressed nephroprotective effect. Taking into account the aforementioned facts, a great scientific interest was to study the antioxidant properties of NAG under development of renal failure.

Aim. The aim of this experiment was to study the antioxidant effect of NAG in rats with renal failure caused by mercuric chloride to substantiate the feasibility of its using in CKD therapy.

Materials and methods. The study was conducted on the model of renal failure in rats caused by subcutaneous administration of mercury chloride (0.1% solution at a dose of 4 mg/kg for three days) [5, p. 13]. NAG was administered intragastrically daily for 3 weeks at a dose of 50 mg/kg. In order to evaluate the intensity of the lipid peroxidation (LPO) processes in rats, the determination of the primary and secondary products of LPO: conjugated dienes (CD) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in the blood and kidney homogenate was performed. The CD were determined spectrophotometrically at a wavelength of 233 nm in a cyclohexane medium, with the prior extraction of chloroform: methanol (2:1) [6, p. 304; 7, p. 465]. TBARS were determined by the reaction of thiobarbituric acid with heating in a water boiling bath with the following spectrophotometric determination of colored products at 532 nm [6, p. 304; 8, p. 171]. The kidney homogenate was assayed for protein concentration according to the Lowry method [9, p. 7]. All the results were correlated with the concentration of protein in the homogenate and counted on 1 mg of protein. Statistical analysis were performed by one-way ANOVA method followed by Dunnett`s post-hoc test and using computer software IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., USA). The level of statistical significance was considered as $p < 0.05$.

Results. The results of experiment indicate that severe renal failure develops within 3 weeks under the nephrotoxic influence of mercury chloride in untreated animals. The development of nephropathy was accompanied by the activation of free radical oxidation and formation of kidney oxidative stress. Accumulation of primary and secondary LPO products was determined in the blood and kidneys of untreated animals. The blood CD and TBARS levels were 2.1 and 1.5 times higher ($p<0.05$) than in intact rats, respectively. In the kidney homogenates, CD and TBARS indices were 2.5 and 2.0 times higher, respectively.

At the same time, NAG exhibited a pronounced antioxidant effect. Under its influence, the LPO products in blood and kidney tissue were lower compared to untreated animals. The level of blood CD was significantly decreased ($p<0.05$) by 19.2% and blood TBARS – by 7.5%. Kidney homogenate CD was significantly decreased ($p<0.05$) by 30.3% and kidney TBARS – by 11.3%.

The basis of antioxidant action of NAG is the protective effect on the kidney membranes, which prevents their LPO, decline of the kidney antioxidant system and contributes to the preservation of its enzymes activity. This kind of NAG pharmacodynamics has a great importance in the CKD treatment, since free radical oxidation and oxidative stress are a significant link in the pathogenesis of this pathology.

Conclusions. NAG has a balanced pharmacodynamic complex for the CKD treatment, in which nephroprotective, hypoazotemic and antioxidant effects should be distinguished. In this regard, the results have a great significance for clinical nephrology, since they discover wide perspectives for the use of NAG as a new nephroprotective agent.

References

1. Lerma E., Sparks M., Topf J. Nephrology Secrets, 4th edition. – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 654 p.
2. Feehally J., Floege J., Johnson R. J., Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology, 6th edition. – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 1570 p.
3. Gilbert S. J., Weiner D. E., Bomback A. S. et al. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, 7th edition. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – 680 p.
4. Baynes J. W., Dominiczak M. H. Medical Biochemistry, 5th edition. – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 712 p.
5. Shtryhol S. Yu., Lisovyi V. M., Zupanets I. A. et al. Methods of experimental modeling of kidney injury for pharmacological research: methodical recommendations. – Kharkiv: Vydavnytctvo NFaU, 2009. – 48 p.
6. Devasagayam T. P. A., Boloor K. K., Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: An analysis of merits and demerits // Indian Journal of Biochemistry & Biophysics. – 2003. – Vol. 40. – P. 300-308.

7. Sen C., Packer L., Hänninen O. Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise. Amsterdam: Elsevier, 2000. – 1220 p.
8. Grotto D., Santa Maria L., Valentini J. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification // Química Nova. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 169-174.
9. Waterborg J. H. The Lowry Method for Protein Quantitation. In: Walker J. M. The Protein Protocols Handbook. – Totowa, New Jersey: Humana Press, 2002. – P. 7-9.

УДК 616.61-085.254-092.9

ДИНАМІКА МАРКЕРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПОКСАНТА НАТРІЄВОЇ СОЛІ ПОЛІ-(2,5-ДИГІДРОКСИФЕНІЛЕН)-4-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Єрмоленко Тамара Іванівна,
д.фарм.н., професор
Шаповал Ольга Миколаївна,
к.біол.н., доцент
Кривошапка Олександр Викторович,
к.мед.н., доцент
Харківський національний медичний університет
м.Харків, Україна

Анотація: Отримані результати дослідження свідчать про те, що антигипоксанти ПДТ-Na та референтні препарати нефропротектор рослинного походження хофітол й синтетичний антиоксидант тіотриазолін в умовах гострого пошкодження нирок, викликаного такими нефротоксинами, як етиленгліколь, гліцерол та гентаміцин, однією з ланок механізму дії яких є активація процесів

ПОЛ, чинять значущі антиоксидантні властивості. Антигипоксант ПДТ-Na та антиоксидант тіотриазолін проявляють антиоксидантну активність на одному рівні та за вираженістю антиоксидантної дії мають перевагу над хофітолом. Отже, в умовах гострого пошкодження нирок ПДТ-Na сприяє зниженню первинних і вторинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів відповідно, які є маркерними показниками активності ПОЛ клітинних мембран. Вищенаведене вказує на те, що препарат фармакологічної групи антигіпоксантів ПДТ-Na зі встановленою раніше нефропротекторною активністю проявляє антиоксидантні і цитопротекторні властивості в експерименті, що є перспективним в комплексному лікуванні гострих захворювань нирок.

Ключові слова: натрієва сіль полі-(2,5-дігідроксіфенілен)-4-тіосульфокислоти, антигіпоксант, нирки, нефропротекція, перекисне окиснення ліпідів, маркерні показники, дієнові кон’югати, малонові альдегіди (ТБК-АП), антиоксидантна дія.

Доведено, що однією з основних патогенетичних ланок багатьох захворювань, в тому числі і гострих уражень нирок, є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин, що є провідним ланцюгом клітинного механізму пошкодження локальної гемодинаміки та клубочкової фільтрації [1, с.542; 2, с.42; 3, с.29]. Первинними продуктами ПОЛ є дієнові кон'югати (ДК), що відносяться до токсичних метаболітів, які чинять шкідливу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти [2, с.42; 3, с.29]. Ліпоперикиси є вельми нестійкими і піддаються подальшій окисній дегенерації. При цьому накопичуються вторинні продукти окислення, такі як ненасичені альдегіди – малоновий діальдегід або ТБК-активні продукти (ТБК-АП) [2, с.42; 3, с.29].

Як відомо, малоновий діальдегід утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками, йому належить важлива роль в синтезі простагландинів, прогестерону і інших стероїдів [2, с.42; 3, с.29]. Негативна роль малонового діальдегіду полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує щільність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою.

Порушуються процеси, пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. Наслідком чого є розвиток функціональної недостатності органу, в тому числі і нирок.

З вищевикладеного витікає, що потенційний препарат для лікування гострого пошкодження нирок в механізмі своєї нефропротекторної дії поряд з антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, протизапальною діями повинен мати антиоксидантну складову. В цьому сенсі представляє інтерес антигіпокасант полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти (ПДТ-Na), що має експериментально доведену нефропротекторну дію в умовах гострої патології нирок [4, с. 130; 5, с. 161]. Тому, мета даного дослідження – вивчення впливу ПДТ-Na на стан перекисного оксинення ліпідів у щурів на моделях етиленгліколевого й гліцеролового гострого пошкодження нирок (ГПН) та гентаміцинової нефропатії.

Моделі патології нирок у лабораторних тварин відтворювали згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України [6, с. 48; 7, с. 528]. Тварини були розподілені на 13 груп (по 4 групи на кожну модель і одна інтактна група) по 6 щурів в групі: тварини дослідних, референтних та груп контрольної патології (1) отримували відповідний нефротоксин. В кожній моделі для лікування групи щурів отримували: дослідні (2) – ПДТ-Na, референтні – хофитол (3) й тіотриазолін (4). Після завершення дослідження тварин виводили з досліду згідно з методичними рекомендаціями, збирали кров й забирали нирки для приготування біологічних субстратів для біохімічних досліджень [6, с. 48; 7, с. 528; 8, с. 51].

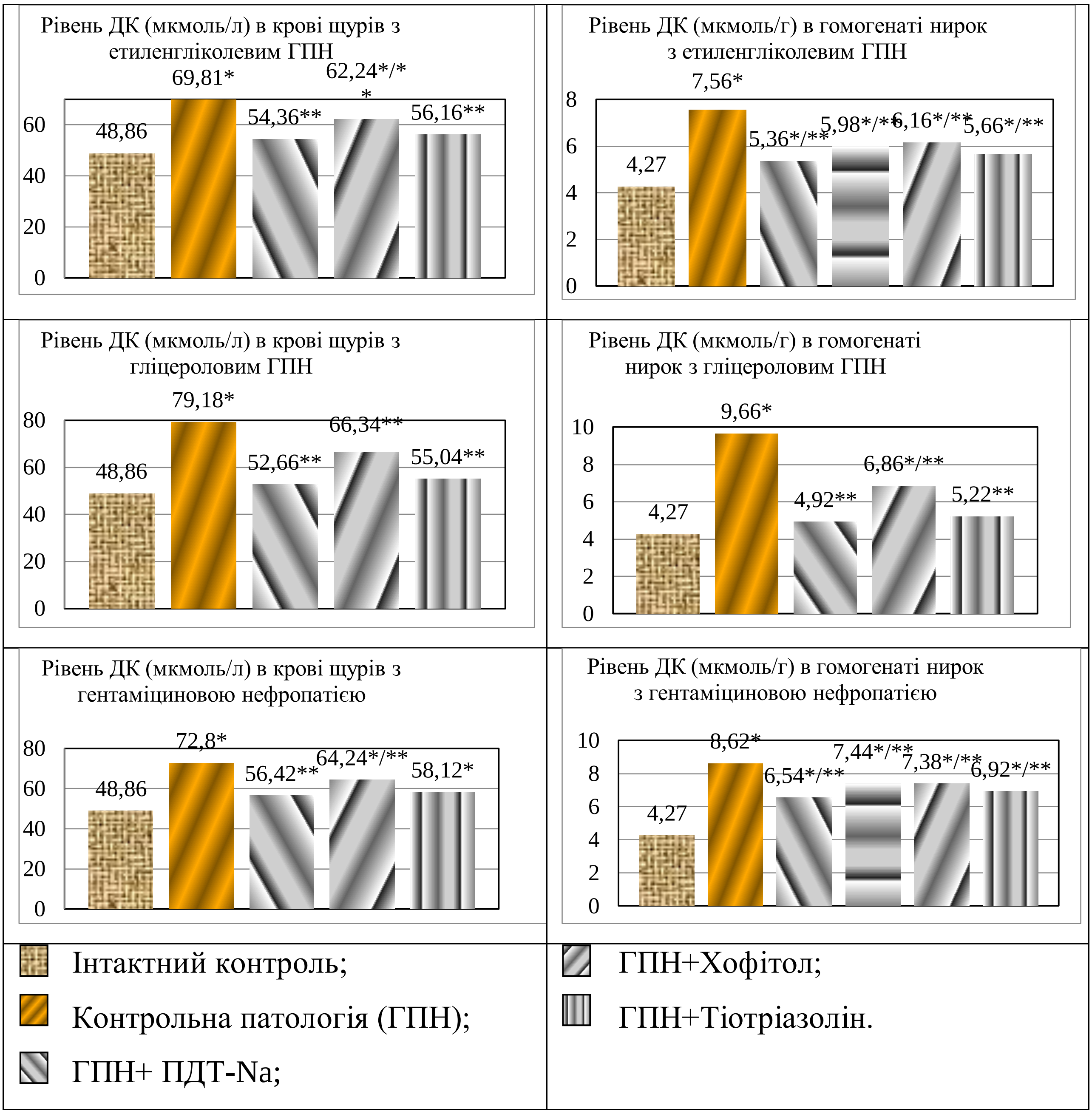
Поводження з тваринами було відповідним до директиви ЄС 86/609 ЄЄС «Про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети» (Strasbourg, 1986) [7, с. 528; 8, с. 51].

Стан перекисного окиснення ліпідів у щурів на тлі патології та під впливом ПДТ-Na й референтних препаратів оцінювали за рівнем в крові та в гомогенаті нирок продуктів перекисного окиснення ліпідів: первиних – дієнових кон'югатів (ДК) та вторинних або кінцевих – малонових альдегідів (МА або ТБК-активних продуктів) [9, с. 104]. Вміст ДК визначали після екстракції ліпідів сумішшю гептану та ізопропілового спирту. Концентрацію ДК виражали в мкмоль/мг білка (у гомогенаті нирок) або мкмоль/л (в крові) [9, с. 104]. Вміст ТБК-АП визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Концентрацію ТБК-АП виражали в мкмоль/мг білка (у гомогенаті нирок) або мкмоль/л (в крові) [9, с.104].

Цифровий матеріал оброблено загальноприйнятим в медико-біологічних дослідженнях методом варіаційної статистики з використанням компъютерної програми «Statistica 6,0», при цьому для оцінки вірогідності одержаних результатів Р використано критерій t Стьюдента [6, с. 48; 7, с. 528] . Результати дослідження представлені на рисунках 1 та 2.

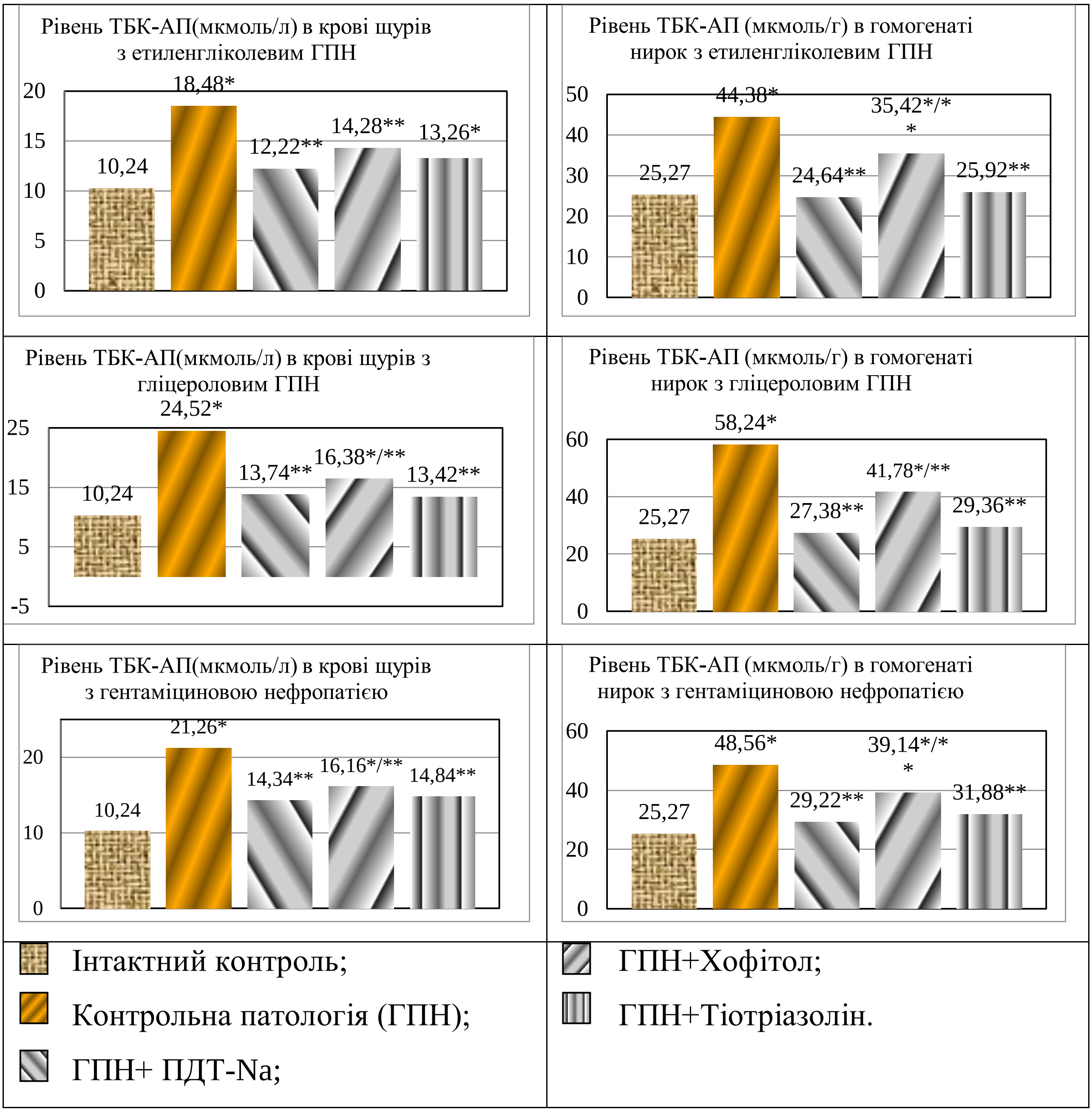
Аналіз отриманих результатів, що характеризують стан ПОЛ в крові та в гомогенаті нирок у щурів з етиленгліколевим ГПН свідчить про те, що введення експериментальним тваринам етиленгліколю активує процеси перекисного окиснення ліпідів, що віддзеркалилось змінами рівня продуктів ПОЛ первинних – ДК (Рис.1) та кінцевих – ТБК-АП (рис. 2). Під дією етиленгліколю достовірно відносно інтактного контролю збільшується рівень ДК в крові щурів у 1,5 рази та в гомогенаті нирок – у 1,8 рази (рис. 1) та вміст ТБК-АП в крові щурів у 1,8 рази та в гомогенаті нирок – у 1,75 рази (рис. 2). Отже, етиленгліколь викликає накопичення первинних та кінцевих продуктів ПОЛ в крові та в тканині нирок, що свідчить про розвиток патологічного процесу в нирках та в організмі в цілому.

Застосування ПДТ-Na приводить до нормалізації функціонального стану нирок та активності ПОЛ за рахунок його антиоксидантних властивостей. Про антиоксидантну активність ПДТ-Na свідчить достовірне відносно групи контролю (ГПН) зниження рівня ДК та ТБК-АП в крові – в 1,3 рази й у 1,5 рази відповідно (рис. 1 - 2) та в гомогенаті нирок – у 1, 4 рази та 1,8 рази відповідно (рис. 1 - 2).



Примітка: 1. * - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p<0,05$. 2. ** - відхилення показника достовірно відносно контролю (ГПН), $p<0,05$.

Рис.1. Динаміка рівня ДК в гомогенаті нирок (мкмоль/г) та в крові (мкмоль/л) щурів.



Примітка: 1. * - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, p<0,05. 2. ** - відхилення показника достовірно відносно контролю (ГПН), p<0,05.

Рис.2. Динаміка рівня ТБК-АП в гомогенаті нирок (мкмоль/г) та в крові (мкмоль/л) щурів.

Також, нашими дослідженнями підтверджено виражену антиоксидантну активність референтного тіотриазоліну [5, с. 161], який в умовах етиленгліколевого ГПН пригнічував активність процесів ПОЛ майже до інтактного рівня. Так, в порівнянні з контролем (ГПН) тіотріазолін достовірно знижував рівень первинних та кінцевих продуктів ПОЛ ДК та ТБК-АП в крові – в 1, 2 рази та в 1,4 рази відповідно (рис. 1 - 2) та в гомогенаті нирок – у 1,3 рази та 1,7 рази відповідно (рис. 1 - 2).

Інший препарат порівняння хофітол, будучи нефропротектором рослинного походження, проявив меншу за синтетичні ПДТ-Na та тіотриазолін антиоксидантну дію. Хофітол викликав достовірне в порівнянні з контролем (ГПН) зниження первинних продуктів ПОЛ ДК в крові та гомогенаті нирок в 1,2 рази та в 1,3 рази відповідно (рис. 1), й вторинних – ТБК-АП в крові та гомогенаті нирок в 1,3 рази та в 1,25 рази відповідно (рис. 2).

В умовах гліцеролового ГПН установлено, що введення гліцеролу, який є більш потужним нефро- та мембранотоксином, одним з механізмів дії якого є активація процесів ПОЛ, призводить до достовірного в порівнянні з інтактними тваринами зростання рівня ДК в крові та гомогенаті нирок щурів в 1,6 рази та 2,2 рази відповідно (рис. 1) та ТБК-АП в крові та гомогенаті нирок щурів в 2,4 рази та 2,3 рази відповідно (рис. 2). Отже, в умовах гліцеролової моделі ГПН відбувається більш жорстка, ніж в умовах етиленгліколевої ГПН (рис. 1-2), активація процесів ПОЛ.

Застосування досліджуваного ПДТ-Na викликає терапевтичний ефект, складовою якого є антиоксидантна дія, про що свідчить їх здатність пригнічувати накопичення первинних та кінцевих продуктів ПОЛ в крові та гомогенаті нирок ДК та ТБК-АП відповідно (рис. 1-2). Під дією ПДТ-Na достовірно в порівнянні з контролем та майже до інтактного рівня знижується рівень в крові та гомогенаті нирок рівень ДК – в 1,5 рази та в 2 рази відповідно (рис. 1), та вміст ТБК-АП – в 1,8 рази та 2,1 рази відповідно (рис. 2).

Рослинний препарат порівняння хофітол з доказаною нефропротекторною активністю проявив антиоксидантну активність, яка дещо поступається ПДТ-Na (рис. 1-2). Хофітол сприяв достовірному в порівнянні з контролем (ГПН) зниженню в крові та гомогенаті нирок концентрації ДК – в 1,2 рази та 1,4 рази відповідно (рис.1) й рівня ТБК-АП – в 1,5 рази та 1,4 рази відповідно (рис. 2). Але, під впливом хофітолу показники активності ПОЛ не сягали інтактних значень і мали достовірні відмінності від таких групи інтактного контролю (рис. 1-2), що підтверджує наш висновок про те, що ПДТ-Na має перевагу над хофітолом за вираженістю антиоксидантної дії.

Референтний антиоксидант тіотриазолін проявив аналогічну ПДТ-Na терапевтичну дію, яка за рахунок антиоксидантного компонента сприяла в умовах гліцеролового ГПН пригніченню активності процесів ПОЛ майже до інтактного рівня. В порівнянні з контролем (ГПН) тіотріазолін достовірно сприяв зниженню в крові та гомогенаті нирок рівня ДК – в 1,4 рази та 1,9 рази відповідно (рис. 1) та ТБК-АП – в 1,8 рази та 2 рази відповідно (рис. 2).

В умовах гентаміцинової нефропатії установлено, що гентаміцин чинить токсичну дію на організм та нирки – зокрема, активуючи процеси ПОЛ, та сприяючи накопиченню в крові та нирках їх первинних та кінцевих продуктів – ДК та ТБК-АП відповідно (рис. 1-2). Гентаміцин достовірно в порівнянні з інтактними тваринами збільшував накопичення первинних продуктів ПОЛ – ДК в крові та гомогенаті нирок щурів в 1,5 рази та в 2 рази ($p<0,05$) відповідно (рис. 1), й кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-АП в крові та гомогенаті нирок щурів в 2,1 рази та в 1,92 рази відповідно (рис. 2).

В умовах гентаміцинової нефропатії ПДТ-Na, проявляючи антиоксидантну дію, сприяв достовірному в порівнянні з контролем (ГПН) та майже до інтактних значень зниженню концентрації в крові та гомогенаті нирок вмісту ДК – у 1,29 рази та в 1,31рази відповідно (рис. 1), та концентрації ТБК-АП – в 1,48 рази та в 1,66 рази відповідно (рис. 2).

Референтний рослинний нефропротектор хофітол, як і в умовах попередніх моделей (етиленгліковлеве та гліцеролове ГПН), проявив антиоксидантну дію, яка поступається ПДТ-Na. Хофітол викликає достовірне відносно контролю (ГПН) зниження в крові та гомогенаті нирок рівня ДК – у 1,25 рази та в 1,17 рази відповідно (рис. 1), та ТБК-АП – у 1,32 рази та в 1,24 рази відповідно (рис. 2).

Інший препарат порівняння синтетичний тіотриазолін також як і ПДТ-Na проявив значущий антиоксидантний ефект в умовах гентаміцинової нефропатії (рис. 1-2). Тіотріазолін достовірно відносно контролю (ГПН) сприяв зниженню в крові та гомогенаті нирок рівня ДК – у 1,25 рази та в 1,24 рази відповідно (рис. 1), та ТБК-АП – у 1,43 рази та в 1,52 рази відповідно (рис. 2).

Отже, наведені результати дослідження (рис.1-2) свідчать про те, що антигипоксанти ПДТ-Na та референтні препарати нефропротектор рослинного походження хофітол й синтетичний антиоксидант тіотриазолін в умовах гострого пошкодження нирок, викликаного такими нефротоксинами, як етиленгліколь, гліцерол та гентаміцин, однією з ланок механізму дії яких є активація процесів ПОЛ, чинять значущі антиоксидантні властивості. Антигипоксант ПДТ-Na та антиоксидант тіотриазолін проявляють антиоксидантну активність на одному рівні та за вираженістю антиоксидантної дії мають перевагу над хофітолом. Останній, будучи препаратом рослинного походження і містячи комплекс біологічно активних речовин, має більш м'яку та слабку дію, яка придатна переважно для лікування пошкодження нирок, що носять хронічний характер.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що в умовах гострого пошкодження нирок ПДТ-Na сприяє зниженню первинних і вторинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів відповідно. Вищенаведене вказує на те, що препарат фармакологічної групи антигіпоксантів ПДТ-Na зі встановленою раніше нефропротекторною активністю проявляє антиоксидантні і цитопротекторні властивості в експерименті, що є перспективним в комплексному лікуванні гострих захворювань нирок.

Список літератури

1. Зверев Д.В., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. Острая почечная недостаточность. В кн.: Детская нефрология. под. ред. Игнатова М.С. М., 2011. С. 542–557.

2. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неимунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина // Нефрология. - 2009. - Т.13. - № 3. - С. 42-48.

3. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина, О. В. Митрофанова // Нефрология. - 2007. - Т. 11. - № 3. - С. 29-47.

4. Єрмоленко Т.І., Киричок Л.Т., Александрова А.В., Карнаух Е.В., Гордійчук Д.О., Онашко Ю.М. Нефропротекторні властивості натрієвої солі полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти при експериментальному гострому токсичному пошкодженні нирок. Врачебное дело. 2016, № 3–4. С 130-134.
5. Iermolenko T. , Krivoshapka A., Shapoval O. Dynamics of indicators of antioxidant protection in response to the application of sodium poly-(2,5-dihydroxyphenilen)-4-thosulfate acid in experimental acute kidney injury. Gergian Medical News. 2018. № 6 (279). P. 161-171.
6. Shtryhol S.Yu., Lesovoy V.N., Zupanets I.A. et al. Methods of experimental kidney damage modeling for pharmacological studies. Kharkov, Pharmacy, 2009, 48.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. За ред. О. В. Стефанова. К..: Авіцена, 2001. 528 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of European, Strasbourg. 1986. № 123. 51 p.
9. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. реком. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.

УДК 615.015.42

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВИКЛИКАНОЇ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Кудіна Олеся Вікторівна,
к. фарм.н., доцент
Уланова Віра Анатоліївна,
к. фарм.н., доцент
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Анотація: На моделі плацентарної дисфункції викликаної тетрахлорметаном проведено дослідження антиоксидантних властивостей бурштинової кислоти. Встановлено здатність бурштинової кислоти вірогідно знижувати надмірний перебіг процесів ПОЛ та підвищувати захисні можливості антиокисдатної системи вагітних щурів за умов патології гестації.

Ключові слова: бурштинова кислота, плацентарна недостатність, антиоксиданти.

Останніми роками все більшу увагу фармакологів привертає бурштинова кислота, яка має широкий спектр фармакологічної активності. Їй притаманна ціла низка фармакологічних ефектів, а саме антигіпокисчна, антиокислювальна, нейротропна, антитоксична, цитопротекторна, антистресова, ноотропна і актопротекторна дії. Ефект препаратів, до складу яких входить бурштинова кислота реалізується за рахунок підвищення ефективності використання енергетичних субстратів та активації відновлювальних процесів [1, 2].

У патогенезі більшості захворювань одна з провідних ролей належить активації процесів вільнорадикального окислення з подальшим дисбалансом клітинного метаболізму. Гіпоксичні стани і відповідні метаболічні порушення також супроводжують низку патологій в акушерській практиці. Зокрема плацентарну недостатність, гестози, невиношування вагітності [3]. Враховуючи, що одним з напрямків лікування та профілактики гіпоксії фетоплацентарного комплексу є застосування антигіпоксантів, дослідження бурштинової кислоти на моделі плацентарної дисфункції є важливим та актуальним питанням.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

При постановці дослідів використовували самиць білих нелінійних щурів масою 200-220 г. Самок з встановленим естральним циклом у фазі еструс підсаджували до самок з розрахунку 2 самки на 1 самця. Дату фіксованої вагітності встановлювали після дослідження вагінальних мазків. Перший день вагітності визначали по наявності сперматозоїдів у мазках вагітних щурів [4, 5].

Гостру плацентарну недостатність у вагітних самок викликали введенням масляного розчину тетрахлорметану (1:1) на з 11-го по 14-й день вагітності. Ці терміни відповідають періоду органогенеза у щурів. Масляний розчин тетрахлорметану вводили тваринам в ранкову годину до прийому їжі внутрішньошлунково в дозі 0,4 мл на 100 г маси щура відповідно до методики Губського Ю.І. та Позднякова В.С. у нашій модифікації [6, 7]. Для експериментального дослідження тварини були розподілені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Перша група – інтактні тварини, друга група – група контрольної патології, тварини якої з 11-го по 14-й день вагітності отримували масляний розчин тетрахлорметану. Третій групі вводили бурштинову кислоту в умовно-терапевтичній дозі 7,5 мг/кг.

На 20-й день вагітності тваринам під наркозом проводили розтин. Для дослідження впливу показників перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) у тварин брали кров та печінку. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за результатами визначення кількості ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіона (ВГ) [8, 9].

Результати та їх обговорення

Гостра плацентарна недостатність супроводжувалась підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові вагітних щурів (табл. 1). Так, у групі тварин контрольної патології вміст ТБК-активних продуктів підвищився на 31 % по відношенню до інтактних тварин. Пригнічення перекісного окислення ліпідів спостерігали в групі тварин, які отримували бурштинову кислоту (рівень ТБК активних продуктів знизився на 32 % у порівнянні з контрольною патологією).

Рівень ВГ, який виступає показником захисних резервів організму, змінився під впливом тетрахлорметану. Так, у групі тварин контрольної патології цей показник знизився у 2,4 рази. При застосуванні бурштинової кислоти спостерігали тенденцію до підвищення ВГ, але статистично вірогідних даних отримано не було.

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону у сироватці крові щурів на моделі плацентарної дисфункції

	ТБК-активні продукти	Відновлений глутатіон
Інтакт	0,58 ± 0,08	2,01 ± 0,54
Контрольна патологія (КП)	0,76 ± 0,02*	0,84 ± 0,27*
КП + бурштинова кислота	0,52 ± 0,05**	1,35 ± 0,47

Примітки: * - відхилення статистично значуще по відношенню до тварин інтактної групи; ** - відхилення статистично значуще по відношенню групи тварин контрольної патології.

Має значення дослідження зміни перебігу процесів ПОЛ у печінці, оскільки функціональний стан печінки при вагітності дуже важливий. Вплив тетрахлорметану супроводжувався підвищення рівня ТБК-активних продуктів в 2 рази у порівнянні з інтактом , що є свідченням значного впливу токсиканту на цей орган-мішень (табл. 2). Вплив бурштинової кислоти нормалізував цей показник до рівня інтактних тварин.

ВГ знизився на 31 % у тварин групи контрольної патології у порівнянні з інтактом. Вплив бурштинової кислоти на цей показник виразився у вірогідному підвищенні ВГ на 42 %, що свідчить про її здатність відновлювати захисні можливості антиоксидантної можливості печінки на тлі тетрахлорметанової плацентарної недостатності.

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону у печінці щурів на моделі плацентарної дисфункції

	ТБК-активні продукти	Відновлений глутатіон
Інтакт	82,69 ± 16,12	0,80 ± 0,07
Контрольна патологія (КП)	174,36 ± 10,23*	0,55 ± 0,10*
КП + бурштинова кислота	83,76 ± 2,96**	0,78 ± 0,01**

Примітки: * - відхилення статистично значуще по відношенню до тварин інтактної групи; ** - відхилення статистично значуще по відношенню до групи тварин контрольної патології.

Висновки

В ході проведених досліджень встановлено виразні антиоксидантні властивості бурштинової кислоти на фоні тетрахлорметанової плацентарної недостатності. Встановлено гальмуючий вплив на інтенсивність процесів ПОЛ та відновлення захисних властивостей антиоксидантної системи організму вагітних щурів. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого поглиблення дослідження бурштинової кислоти на різних моделях плацентарної недостатності.

Список літератури

1. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiol succinate-containing antihypoxants / Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. - № 3. P. 336-339.

2. Succinic Acids – Advances in Research and application. General Editor Q. Ashton Acton. – ScholarlyEditions, 21 Jun. 2013 – 285 p.

3. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве.(Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – СП б.: Издательство ДЕАН, 2001. – 400 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, О. В. Стефанов (ред.). – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

5. Методичні рекомендації по експериментальному вивченню ембріотоксичної дії лікарських засобів. – Київ, 2000. – 42 с.

6. Губский Ю.И. АТФ-азная активность митохондрий печени крыс при остром отравлении тетрахорметаном // Укр. биохим. журн. – М.: Медицина, 1982. – Т. 54, № 1. – С. 46-50.

7. Поздняков В.С., Иванов Н.Г. Изменение функционального состояния у крыс при воздействии четыреххлористого углерода / Токсикология новых промышленных хим. веществ. – М.: Медицина, 1979. – вып. 15. – С. 87-90.

8. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Орехович В. Н., ред. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977: 66-8.

9. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука; 1972.

УДК 615.243:616.33–002.44:615.451.16:665.335.82:577.352.24

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ДІЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ВИКЛИКАНОГО ВВЕДЕННЯМ СТРЕПТОЗОТОЦИНУ НА ТЛІ НІКОТИНАМІДУ

Чікіткіна Валентина Василівна,
к.біол.н., доцент
Кононенко Надія Миколаївна
д.мед.н, професор
Національний фармацевтичний університет
м. Харків, Україна

Анотація: на моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного стрептозотоцином на тлі нікотинаміду встановлено виражені гіполіпідемічні властивості сухого екстракту імбиру лікарського. За здатністю нормалізувати рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів високої щільності досліджуваний фітозасіб достовірно перевершував препарати порівняння збір «Арфазетин» та метформін.

Ключові слова: сухий екстракт імбиру лікарського, цукровий діабет 2 типу, стрептозотоцин, нікотинамід, гіполіпідемічна дія.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу залишається глобальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено пандемічним характером розповсюдженості захворювання та високим ризиком інвалідизації та смертності. За останніми прогнозами Міжнародної федерації діабету у 2045 році кількість хворих на ЦД досягне 629 млн чоловік, що обтяжує у рівній мірі соціальну сферу як розвинених, так і країн, що розвиваються [1]. Головною причиною смертності серед хворих на ЦД 2 типу є серцево-судинні захворювання, які виникають у цих пацієнтів на 8-10 років раніше, ніж у загальній популяції і, на тлі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, супроводжуються прискореним розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) та її тяжких ускладнень [2].

Найбільш частим варіантом атерогенної дисліпідемії є «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищення фракції малих щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які відіграють роль атерогенного фактору внаслідок їх високої здатності до окиснення. При цьому кожна складова цієї тріади є незалежним фактором ризику ІХС, а наявність всіх компонентів у пацієнтів навіть без цукрового діабету 2 типу збільшує ризик ІХС в 3-5 разів [3]. Порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу виникають внаслідок інсулінорезистентності і недостатньої секреції інсуліну після їжі, що призводить до збільшення кількості вільних жирних кислот в крові, синтезу холестерину ЛПНЩ [3].

У зв`язку з цим сучасна профілактика серцево-судинних ускладнень при ЦД 2 типу передбачає суворий контроль глікемії, артеріального тиску, а також гіполіпідемічну та антитромбоцитарну терапію.

Слід зазначити, що в даний час відсутні переконливі дані про користь інтенсивного контролю глікемії для зниження серцево-судинного ризику при ЦД. Найбільш значний внесок в зростання ризику ІХС у цих хворих вносить дисліпідемія, тому провідне значення у профілактиці макросудинних ускладнень при ЦД 2 типу має корекція саме ліпідних порушень.

Номенклатура гіполіпідемічних лікарських засобів включає наступні групи:
- препарати, що перешкоджають всмоктуванню ліпідів у кишечнику: секвестранти жовчних кислот (аніонообмінні смоли – холестіра-хв, колестипол); неспецифічні ентеросорбенти, інгібітори абсорбції холестерину (езетіміба);
- препарати, які посилюють катаболізм тригліцеридів: фібрати (безафібрат, гемфіброзил, ципрофибрат, фенофібрат);
- препарати, що пригнічують синтез холестерину: статини {інгібітори 3- ГМГ-КоА-редуктази} (симвастатин, правастатин, ловастатин, флювастатіна, аторвастатин, розувастатин);
- препарати, що знижують вироблення ЛПНЩ і ЛПДНЩ: похідні нікотинової кислоти (нікофураноза, аципимокс, ендурацін) і препарати на основі омега-3-поліненасичених жирних кислот (ловаза, Омакор);

- стимулятори ендогенного ендоцитозу (пробукол) і прямі інгібітори протеїну, що транспортує естерифікований ХС (тор-цетрапіб) в даний час не рекомендовані для лікування гіперліпідемії.

Застосування вказаних препаратів обмежується необхідністю суворого дотримання спеціальної дієти, вони спричиняють серйозні побічні ефекти, що свідчить про актуальність пошуку та розширення номенклатури нових гіпоглікемічних засобів [4-6].

Перспективними гіполіпідемічними препаратами є засоби рослинного походження, які добре поєднуються з антидіабетичними засобами, посилюючи їх терапевтичний ефект, володіють антигіперглікемічними властивостями, покращують чутливість тканин до інсуліну, активізують репаративні процеси у β-клітинах підшлункової залозина тлі відсутності токсичності та ризику негативних побічних реакцій при тривалому застосуванні [7].

Мета дослідження – вивчення гіполіпідемічних властивостей сухого екстракту імбиру лікарського на моделі ЦД 2 типу, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі нікотинаміду.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальний ЦД 2 типу відтворювали у щурів масою 250-300 г одноразовим внутрішньовенним введенням стрептозотоцину (STZ) (Streptozocin, серія S0130, склянка, 1,5 г, «Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Німеччина) дозою 65 мг/кг. Розчин STZ готували в 0,1 М цитратному буфері pH 4,5. З метою зниження діабетогенної дії STZ за 15 хвилин до його введення, внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (Nicotinamide, субст., серія 100245, Afton Pharma, Індія) дозою 230 мг/кг. Превентивне введення нікотинаміду дозволяє зберегти до 40% запасів панкреатичного інсуліну у дослідних щурів, за рахунок чого, на відміну від інших стрептозотоцинових моделей, у тварин розвивається помірна та стабільна базальна гіперглікемія.

При роботі з тваринами дотримувався Міжнародний кодекс медичної етики (Венеція, 1983), «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями»

(Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parlament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3477-IV від 21.02.2006 р.

Щури були розділені на такі експериментальні групи: інтактний контроль; контрольна патологія – тварини, яким після уведення STZ та нікотинаміду протягом 28 діб уводили розчинник – дистильовану воду; група тварин, яким після моделювання патології протягом 28 діб уводили внутрішньошлунково сухий екстракт імбиру лікарського в умовнотерапевтичній дозі 80 мг/кг; група тварин, яким після моделювання патології протягом 28 діб уводили внутрішньошлунково препарат порівняння «Арфазетин» дозою 16 мл/кг; група тварин, яким після моделювання патології протягом 28 діб уводили внутрішньошлунково препарат порівняння метформін дозою 60 мг/кг.

Досліджувані засоби вводили один раз на день. Перше введення засобів починали через 24 години після індукції діабету. Група тварин контрольної патології (КП) за аналогічною схемою отримувала розчинник – дистильовану воду.

По закінченні експерименту щурів декапітували під ефірним наркозом та в сироватці крові визначали показники ліпідного обміну: вміст тригліцеридів (ТГ), ЛПНЩ та ЛПВЩ із використанням наборів реактивів «Філісіт-Діагностика (Україна).

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів Excel та Statistica 6.0 for Windows.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали, що за умови ЦД 2 типу щурів з групи контрольної патології відбувалися процеси активації ліпонеогенезу, що слугувало причиною розвитку інсулінорезистентності. Підтвердженням цього були суттєві зміни ліпідного профілю: вміст ТГ і ЛПНЩ підвищувався у 1,8 та 1,5 рази відповідно. Поряд з цим у сироватці крові знижувався рівень ЛПВЩ у 1,3 рази. Встановлені зміни метаболізму ліпідів на тлі стрептозотоцинового діабету відповідають стану атерогенної дисліпідемії, що вважається фактором високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Сухий екстракт імбиру лікарського пригнічував прояви атерогенної дисліпідемії, про що свідчило достовірне зниження рівня ТГ у сироватці крові на 35,2%, ЛПНЩ – на 26,3%. Підтвердженням лікувального впливу сухого екстракту імбиру лікарського було й вірогідне підвищення у сироватці крові рівня антиатерогенної фракції – ЛПВЩ на 37,4% порівняно з контрольною патологією. За умов введення препарату порівняння арфазетину спостерігали вірогідне зниження вмісту ТГ на 28,4% , в той час як його дія на рівень ЛПНЩ мала лише характер позитивної тенденції до зниження (21%). Препарат порівняння метформін також чинив тільки позитивну тенденцію до зниження вмісту ТГ та ЛПНЩ на 22% та 17% відповідно. Обидва препарати порівняння показали найнижчий результат щодо впливу на ЛПВЩ – підвищення на 19% та 18% відносно показників групи контрольної патології.

Слід зазначити, що за здатністю пригнічувати атерогенні процеси та активізувати механізми антиатерогенного захисту сухий екстракт імбиру лікарського достовірно перевершував арфазетин та метформін.

Отримані дані дозволяють припускати, що гіполіпідемічна та антиатерогенна дія досліджуваного екстракту імбиру та фітозбору «Арфазетин» є однотипною й реалізується за рахунок їх антиоксидантних властивостей, вплив метформіну, ймовірно, пов’язаний із нормалізацією вуглеводного обміну при ЦД 2 типу та опосередкованим впливом на ліпідний обмін.

Висновки. Таким чином, на моделі ЦД 2 типу встановлена виражена гіполіпідемічна дія сухого екстракту імбиру лікарського, за якою фітозасіб перевершував препарати порівняння арфазетин та метформін. Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого доклінічного вивчення сухого екстракту імбиру лікарського з метою створення ефективного фітопрепарату для корекції ліпідного обміну за умови ЦД 2 типу.

Список літератури

1. IDF. Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, 2017: 150 p. available at: http://www.idf.org.

2. Нарушения липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и характера поражения коронарных артерий / Л. В. Журавлёва, Н. А. Лопина, И. В. Кузнецов и др. // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 63–71.

3. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи / Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2017. – вип. 1 (55). – С. 168–177.

4. Журавлёва Л. В., Лопина Н. А. Есть ли место кардиометаболической терапии в лечении пациента с ишемической болезнью сердца и с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа? // Проблеми ендокринної патології. – 2016. – № 4. – С. 105–120.

5. Корж А. Н. Современные направления профилактики сахарного диабета и его осложнений: роль семейного врача // Проблеми ендокринної патології. – 2016. – № 3. – С. 60–68.

6. Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus / D. K. Chellappan et al. // Panminerva Med. – 2018. – № 60 (3). – P. 117–131.

7. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. К. : Вид. АСК, 2003. – 552 с.

Фармацевтический и химико-токсикологический анализ, стандартизация лекарств

UDC 615.9:615.07:615.212.7:54-438

DETERMINATION OF TERAZOSIN IN THE URINE BY CHROMATOGRAPHIC METHODS

Maмina Olena Oleksandrivna
doctor of pharmaceutical sciences,
professor, professor of department
of physical and colloid chemistry,
Kabachny Volodimir Ivanovich
doctor of pharmaceutical sciences,
professor, head of the department
of physical and colloid chemistry,
National Pharmaceutical University
Kharkov, Ukraine

Annotation. The technique of determination of terazosin in urine using unified analysis conditions by thin layer (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC) methods was developed. According to the results of the study it is established that during extraction of terazosin from urine by the developed methods it is possible to allocate 44,0 - 47,0% of substance ($\bar{\varepsilon} = \pm$ 3,2%, $RSD\bar{x}$ = 1,17%). The results of the study may be recommended for using into practice the work of the bureau of forensics, toxicological and narcological centers, clinical laboratories for the study of medicinal substances in biological objects.

Key words: Terazosin hydrochloride, extraction from urine, High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Thin–layer Chromatography (TLC).

Terazosin hydrochloride - alpha$_1$-adrenoceptor blocker, 1-(4-Amino–6,7–dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-[(tetrahydro-2-furanyl)-carbonyl]-piperazine hydrochloride, which used in medical practice in the treatment of hypertension and prostate hypertrophy [1].

Terazosin is characterized not only by pharmacological action but also by toxic effects: arrhythmia, orthostatic hypotension, vasodilation, peripheral edema, fainting, dizziness. In case of overdose or self-medication with terazosin, cardiovascular system is affected, CNS activity is suppressed, respiratory system is disturbed, which can cause intoxication of the organism and fatal cases, so the development of methods of its research in biological objects is an actual problem [2,3]. In connection with carrying out therapeutic monitoring when using terazosin, as well as for creating databases of forensic toxicological examination for arrays of investigated substances in biological objects, the purpose of this work is to develop a method for determination of the terazosin in the urine by modern highly sensitive and selective TLC- and HPLC -methods.

The disadvantage of the literature on HPLC methods of analysis of terazosin is the use of various conditions of chromatography (mobile phase composition, isocratic or gradient elution, detection at one or more wavelengths, the need to select a sensitive and selective detector) [3,4]. When using highly sensitive fluorescent methods of analysis it is possible to fix not only the test substance, but also biogenic impurities [5].

Model urine mixtures with terazosin hydrochloride were used for research: to 10,0 ml of biological fluid was added 500,0 μg of terazosin hydrochloride when using an aqueous solution of a medicinal substance containing 1000,0 μg / ml. Model mixtures and control samples were left for 1 h at room temperature.

Method of isolation of terazosin from urine: to 10,0 ml of a model mixture of urine with terazosin 5,0 ml of 0,1 M hydrochloric acid solution was added, was mixed and checked by universal indicator paper pH of the mixture − 2,0 - 2,5, left for 2 h with constant stirring. The mixture was centrifuged at 6000 rpm for 10 min, the supernatant was decanted and extracted three times with impurities of 5,0 ml hexane. The hexane phases were not investigated.

The aqueous layer was alkalized with 0,1 M sodium hydroxide solution to pH 9,0-9,5 and extracted twice with terazosin-base chloroform in 10,0 ml portions followed by centrifugation at 6000 rpm for 10 min. Alkaline chloroform extracts were combined and filtered through a paper filter ("red tape") with 1,0 g of anhydrous sodium sulfate,. TLC purification of extracts was performed.

TLC method for clearing of urine extracts. The chloroform extracts were evaporated to a dry residue, which was dissolved in ethanol. The solution was quantitatively transferred to a volumetric flask with a capacity of 5,0 ml, brought to the mark with ethanol and examined by TLC method: 1,0 ml of ethanol solution of terazosin was evaporated to 0,3-0,5 ml and applied in the form of a strip of 2 cm in length to the start line of the chromatographic plate Sorbfil PTLC-AF-A. At a distance of 2 cm from the strip, 50,0 μg of the witness was applied using a standard ethanol solution (50,0 μg / ml) of terazosin. At a distance of 2 cm from the point, which corresponded to the witness, was applied extract from the control sample. Chromatography was carried out in a 500 cm3 chamber containing 50,0 ml of an organic solvent system, chloroform-methanol (90:10) followed by saturation of the chamber with solvent vapors of at least 30 min; the run length of the front of the mobile phase is 8 cm.

The chromatographic plate was dried at room temperature, then part of it with a witness and extract from the control sample was studied under the action of UV light (developer sensitivity – 0,5 μg of substance per sample) and the Dragendorf reagent in the Munier modification (developer sensitivity –1,0–3,0 μg of the substance in the sample); $R_{f\ \mathrm{terazosin}}$ = 0,50-0,55, impurities were located at the start line or at the finish line.

At the level of the spot of the standard solution of the test substance from the part of the plate that has not been processed developer, the sorbent layer was removed with an area of 4-5 cm², transferred to the filter and eluted with the substance three times with 5,0 ml ethanol and filtered through a filter ("red tape"). The ethanol solution was evaporated in a water bath to a volume of 2-3 ml, quantitatively transferred into a volumetric flask with a capacity of 5,0 ml, was brought to the mark with ethanol and used for HPLC quantification.

To confirm the data obtained TLC-identification of terazosin were used other chromatography conditions: chromatographic plates Sorbfil PTLC-AF-A in systems of organic solvents - ethyl acetate-methanol-25% ammonium hydroxide solution (85: 10: 5), methanol-n-butanol (60:40), Rf = 0,50-0,52.

HPLC method for identification and quantification. Investigations of terazosin by HPLC-method were performed on the basis of scientific-production association "Analytics" (Kharkov). Chromatography of terazosin was performed on microcolumn liquid chromatograph "Milichrome A-02" ("EcoNova" Novosibirsk, Russia) using standardized HPLC conditions: reversed-phase variant with using of metallic column with non-polar absorbent Prontosil 120-5C 18 AQ, 5 μm; mobile phase in the mode of linear gradient – from eluent A (5 % acetonitrile and 95% buffer solution - 0,2 M solution of lithium perchlorate in 0,005 M solution perchloric acid) to eluent B (100% acetonitrile) as during 40 min. Regeneration of column has been conducted during 2 min with mixture of solvents; the flow rate of the mobile phase has been formed 100 μl/min, injection volume – 4 μl. The detection of terazosin has been conducted by UV- detector at 8 wavelengths: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 nm; the optimal value of column temperature – 40°C and pressure of pump – 4,2 MPa. The results of the identification and quantitative determination of the HPLC method were calculated using the computer program "MultiChrom" (Ampersend, Closed Joint-Stock Company, Moscow, Russia), which was part of the chromatograph.

The identification of terazosin conducted with using absolute parameters of retention time (t_R = 14,41 ± 0,20 min) and retention volume (V_R = 1441,1 ± 0,2 μl). To ensure reliable detection of terazosin used spectral ratio values absorbance at wavelengths - from 220 to 300 nm - the values of absorbance at 210 nm, which are equal: 0,816; 0,833; 1,657; 1,899; 1,118; 0,278; 0,111. The detection limit of terazosin HPLC method was 5,0 μg / ml or 20,0 ng of sample.

For quantitative HPLC determination of terazosin by absolute calibration method using the calibration curve constructed in the coordinates: S, mm^2 (peak area) – C, μg / ml (concentration of solution of the substance). In applying the method of least squares regression coefficients were calculated corresponding equation S = вC + a.

The proposal the calibration curve meets equation of the line that has the form: $S = 4{,}4 \cdot 10^{-4}\ C - 5{,}1 \cdot 10^{-4}$, where S - area of peak drug, mm^2; C - concentration of solution of the substance, μg / ml. Established that the linearity of the calibration curve in coordinates (S, mm^2) - (C, μg / ml) was observed in the concentration range 5,0 – 100,0 μg / ml, which corresponds to terazosin content in the sample (4 μl) of 20, 0 ng to 400,0 ng respectively. The limit of detection of terazosin by HPLC method was 5,0 μg / ml, which corresponds to 20,0 ng of sample. In conducting HPLC analysis of terazosin in sample solutions using the proposed method relative uncertainty of the average results did not exceed ± 1,98 %. As a result of the metrological characteristics found no significant systematic errors HPLC analysis.

According to the results of the study it is established that during extraction of terazosin from urine by the developed methods it is possible to allocate 44,0 - 47,0% of substance ($\bar{\varepsilon} = \pm 3{,}2\%$, $RSD\bar{x} = 1{,}17\%$).

Conclusions

The technique of determination of terazosin in urine using unified analysis conditions by thin layer (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC) methods was developed. According to the results of the study it is established that during extraction of terazosin from urine by the developed methods it is possible to allocate 44,0 - 47,0% of substance ($\bar{\varepsilon} = \pm 3{,}2\%$, $RSD\bar{x} = 1{,}17\%$).

The results of the study may be recommended for using into practice the work of the bureau of forensics, toxicological and narcological centers, clinical laboratories for the study of medicinal substances in biological objects.

References

1. Comparative effectiveness of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis /P. Dahm [et al.] // Eur. Urol. − 2017. − Vol. 71, № 4. – P. 570 – 581.doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.032.

2. Seak. C.J. Acute intoxication with terazosin / C. J. Seak. C.C. Lin // Am J Emerg Med. – 2008. - Vol. 26, № 1. – P. 117. doi: 10.1016/j.ajem.2007.08.002

3. Clarke, E. J. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material / E. J. C. Clarke. – London : The Pharm. Press, 2011. – 2463 p.
4. Shrivastava, A. Stability-indicating RP-HPLC method for the simultaneous determination of prazosin, terazosin, and doxazosin in pharmaceutical formulations / A. Shrivastava, V.B. Gupta // Sci. Pharm. − 2012. − Vol. 80, № 3. – P. 619 – 631.
5. Highly Sensitive Fluorescence Methods for the Determination of Alfuzosin, Doxazosin, Terazosin and Prazosin in Pharmaceutical Formulations, Plasma and Urine / X. Guo [et al.] // Anal Sci.− 2016 − Vol. 32, № 7. – P. 763-768. doi: 10.2116/analsci.32.763.

УДК 615.246.2

ВИВЧЕННЯ СОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ ВІДНОСНО СОЛЕЙ КАДМІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД pH РОЗЧИНУ

Калитовська Мирослава Богданівна
к.фарм.н., старший викладач
Львівський національний університет
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького
м. Львів, Україна

Анотація: Багатий компонентний склад розторопші плямистої зумовлює пердумови для вивчення її сорбційних властивостей. Дослідження сорбції солей кадмію шротом розторопші плямистої надасть можливість використовувати сировину для зменшення токсичної дії іонів даного металу на організм. Результати досліджень показали таку можливість. В діапазоні pH 6-10,5 сорбується більше 80 % іонів кадмію.

Ключові слова: сорбція, кадмій, розторопша плямиста, pH, розчин.

Розторопша плямиста є однорічною або дворічною рослиною, що належать до сімейства айстрових (складноцвітих). В її склад входить понад 200 компонентів [1,2]. Серед них можна виділити білки, жири, вуглеводи, жирні кислоти, ефірні масла, флавоїди, клітковина, вітаміни групи В, Е та мінеральні речовини. Такий багатий склад зумовлює її лікувальні властивості. Здавна розторопшу плямисту використовують для лікування захворювань жовчного міхура та печінки. Встановлено, що унікальність лікувальних властивостей розторопші зумовлена потужним комплексом флавоноїдів, які згодом отримали назву “силімарин” [3].

Належачи до класу високотоксичних речовин, важкі метали, зокрема кадмій, негативно впливають на організм людини вже при досить низьких концентраціях. При надходженні в організм, вони утворюють комплекси з високомолекулярними сполуками (білками, нуклеїновими кислотами, полісахаридами) та іншими речовинами, блокують сульфідні, карбоксильні і аміногрупи, спричиняють зниження вмісту окремих фракцій білків крові, що супроводжується появою токсичних ефектів [3, с. 224-229]. Ряд хімічних перетворень, у яких беруть участь важкі метали, призводять до зміни ферментативних процесів в організмі та pH середовища, накопиченню продуктів обміну, порушень окисно-відновних процесів у клітинах та транспорту мікроелементів в організмі.

Акумуляція кадмію, що потрапив в організм інгаляційним чи парентеральним шляхом, проходить в основному у нирках, печінці, дванадцятипалій кишці. Середня концентрація цього токсиканту у нирках та печінці чоловіків та жінок значно відрізняється між собою. Відповідно виводиться кадмій з організму через кишківник. Однак за добу виводиться не більше 0,01 % кадмію, що міститься в організмі [5, с. 22].

Для дослідження сорбції водного розчину кадмію використовували його стандартний розчин (кадмію йодид) із вмістом 11,2 мкг досліджуваної солі в 1 мл розчину. Відбирали по 10 мл розчину із вмістом 112 мкг іонів кадмію. Далі в цей розчин вносили по 0, 5 г шроту розторопі плямистої. Кислотність розчину солі кадмію регулювали за допомогою 0,1 М та 1 М водних розчинів нітратної кислоти та натрію гідроксиду.

Сорбція проводилася у статичних умовах. Сорбент заливали 10 мл водного розчину солі кадмію із відповідним рН і струшували протягом 10 хв. В аліквоті рідини визначали залишок іонів кадмію, що не сорбувався за реакцією із сульфарсазеном [6, с. 223-229]. Оптичну густину забарвлених розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ 46 при довжині хвилі 510 нм. Використовували кювету із товщиною робочого шару 10 мм. За градуювальним графіком визначали масу кадмію в аліквоті відібраного розчину і розраховували його залишок в усій рідині. За різницею між введеним та залишковим вмістом розраховували масу сорбованого кадмію. Розрахунок відсотка сорбції проводили за наступною формулою:

$$R_C = \frac{m_{ads}}{m_0} \cdot 100(\%)$$

де m_{ads} – маса сорбованого кадмію;

m_o – маса кадмію у вихідному розчині.

Результати досліджень представлено у таблиці 1. та на рис. 1.

Таблиця 1

Залежність сорбції водного розчину кадмію шротом розторопші залежно від рН

pH	**Сорбція, %**
2,5	31,43
3,5	41,18
4,2	61,94
4,7	69,34
6,0	81,47
6,5	85,63
6,8	87,25
7,0	90,51

7,2	98,15
7,5	94,11
8,2	92,86
9,5	88,57
10,5	85,57
11,2	73,00
12,3	10,31
13,3	4,82

За результатами досліджень, максимальна сорбція кадмію розторопшою становить, в середньому, 98,15 % при pH 7,2. Хоча й в широкому діапазоні pH від 6 до 10,5 сорбція становить більше 80 %.

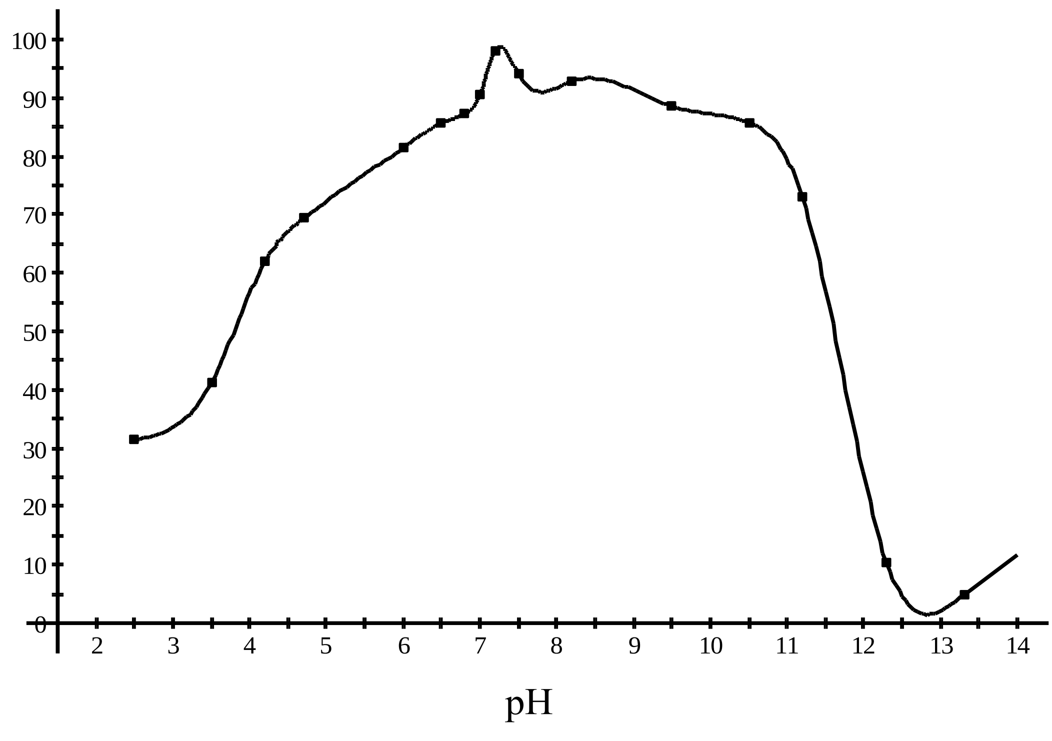


Рис. 1. Залежність сорбції водного розчину кадмію шротом розторопші залежно від pH

Отже, в нейтральному середовищі шрот розторопші плямистої проявлає максимальні очисні властивості відносно солей кадмію. Практично весь введений кадмій сорбується даною сировиною. Проте, за результатами досліджень, його можна використовувати і в слаболужному середовищі. Саме така кислотність є в кишківнику. Таким чином можна усунути всмоктування у кров і проникнення у тканини органів солей кадмію, що потрапили в організм.

Список літератури

1. Порошок розторпши – инструкция как зачем применять, польза и вред. http://fupiday.com/poroshok-rastoropshi.html. (дата звернення 29.05.2018).
2. Future directions for research on Silybum marianum for cancer patients. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548795. (дата звернення 29.05.2018).
3. Загальна антиоксидаційна властивість силіматину та його окремих компонентів. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115903. (дата звернення 29.05.2018).
4. Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis / P. Joseph // Toxicol Appl Pharmacol. − 2009. − № 27. − P. 224-229.
5. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health / J. Godt, F. Scheidig, C. Grosse-Siestruk [et al.] // J. Occup. Med. Toxicol. − 2006. − № 1. − P. 22.
6. Чернова С.П. Использование некоторых азореагентов при определении содержания ионов Pb(II), Cd(II) и Hg(II) / С.П. Чернова, Л.В. Трубачева // Химия. – 2006. – № 8. – С. 223-229.