

Львівський медичний інститут

Lviv's medical institute

***АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2016 року
Засновник: Львівський медичний інститут

№2

Львів-2018

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал

**Головний редактор,
д.мед.н., проф.
М.С. Регеда**

**Заступник головного редактора,
к.мед.н., доц.
І.Г. Гайдучок**

Наукові редактори:

Помічник ректора з видавничої діяльності, к.мед.н. М.М. Регеда-Фурдичко,
к.б.н., с.н.с. О.Л. Баїк

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

член-кор. НАМНУ, д.м.н., проф. Кресюн В.Й. (Одеса)

д.м.н., проф. Корда М.М. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Бойчук Т.М. (Чернівці)

д.м.н., проф. Фрайт В.М. (Львів)

д.м.н., проф. Роговий Ю.Є. (Чернівці)

д.м.н., проф. Смоляр Н.І. (Львів)

д.м.н., проф. Венгер І.К. (Тернопіль)

проф. Федорів Я.М. (Львів)

д.м.н., проф. Ковальські М. (Лодзь)

д.м.н., проф. П'ятночка І.Т. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Заяць Л.М. (Івано-Франківськ)

д.м.н., проф. Бондаренко Ю.І. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Мисула І.Р. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Іфтодій А.Г. (Чернівці)

д.м.н., проф. Гнатюк М.С. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Федоров Ю.В. (Львів)

д.м.н., проф. Плешанов Є.В. (Львів)

д.м.н., проф. Гнатейко О.З. (Львів)

д.м.н., проф. Боднар Я.Я. (Тернопіль)

д.м.н., проф. Борис В.М. (Львів)

д.м.н., проф. Полянський І.Ю. (Чернівці)

д.м.н., проф. Бажора Ю.І. (Одеса)

Автори наукових праць несуть повну відповідальність за вірогідність наведених фактів, цитат, дат та імен.

Засновник: Львівський медичний інститут

Друкується за ухвалою Вченої Ради Львівського медичного інституту
(Протокол №1, від 06.09.2016 року).

УДК: 612.017.3.616-056.42

ISBN – 966-665-010-X

Адреса редакції: 79015 м.Львів, вул. Поліщука, 76

Тел./факс (032) 239-37-06, 239-37-05

ЗМІСТ

О. Л. Баїк, Н. Я. Кияк Сезонна динаміка низькомолекулярних антиоксидантів моху *BRYUM CAESPITICIUM* HEDW на девастрованих територіях видобутку сірки.....4

М. М. Галун, А. А. Мостовий, Н. М. Мостова Коды α -АБ та інгібіторів 5 α -Р, їх комбінацій, фітопрепаратів у лікуванні хворих на АПЗ у відповідності до системи Anatomical therapeutic chemical classification system (АТС).....18

І. В. Всяка Урогенітальний хламідіоз - аналіз поширення та складнощі діагностики.....29

В. Б. Пиндус, І. В. Пиндус Особливості змін прооксидантно-антиоксидантних процесів у легенях при формуванні експериментального алергічного альвеоліта і адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція тіотриазоліном34

О. М. Маланчук Створення реєстру жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології серед вагітних жінок самбірського та бродівського районів львівської області43

М. М. Галун, А. А. Мостовий Місце та межі консервативного лікування та оперативного втручання у хворих на аденому передміхурової залози53

Ювілеї та пам'ятні дати

Біографії ювілярів.....67

А. В. Циснецька З нагоди ювілейної дати Сороновича Ігоря Івановича.....67

До відома авторів.....68

УДК 582. 32. 575. 17

**СЕЗОННА ДИНАМІКА НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ
АНТИОКСИДАНТІВ МОХУ *BRYUM CAESPITICIMUM* HEDW НА
ДЕВАСТОВАНИХ ТЕРИТОРІЯХ ВИДОБУТКУ СІРКИ**

О.Л. Байк, Н.Я. Кияк

Медичний інститут. Львів

Інститут екології Карпат НАН України

Ключові слова: мохи, аскорбінова, дегідроаскорбінова, дикетогулонова кислоти, глутатіон, феноли, флавоноїди, антоціани, каротиноїди, сезонна динаміка, відвали видобутку сірки

У рослин адаптація забезпечується численними фізіолого-біохімічними механізмами. Під час стресу відбувається перебудова метаболічних і фізіологічних процесів, синтез ряду біологічно активних речовин, що допомагають подолати стресовий вплив.

Антиоксидантний комплекс, що складається з ферментних і низькомолекулярних антиоксидантів належить до стрес-протекторних систем, задіяних у формуванні стійкості рослин, у тому числі й до гіпертермії [3, 13].

Ключову роль в антиоксидантній системі рослин відіграють аскорбінова кислота та глутатіон, які безпосередньо взаємодіють з активними формами кисню, а також беруть участь у відновленні інших низькомолекулярних антиоксидантів шляхом неферментативних і ферментативних реакцій [4, 6]. Глутатіоно-аскорбатний цикл є основним механізмом усунення надлишку пероксиду водню у клітинах.

Однією з особливостей формування стійкості рослин до абіотичних факторів є здатність до синтезу вторинних метаболітів, до яких належать фенольні сполуки (ФС). Вони беруть участь у різних фізіологічних процесах:

у регуляції фотосинтезу та дихання, захисних реакціях за дії екстремальних температур та інших стресових чинників. Відомо, що ФС протидіють оксидативному стресу: знешкоджують АФК, підтримують внутрішнє середовище клітин у відновленому стані та позитивно впливають на активність антиоксидантних ферментів. Антиоксидантні властивості фенолів зумовлені їх високою донорною здатністю і здатністю їх радикалів стабілізувати та делокалізувати неспарений електрон, що зупиняє ланцюгові реакції. Тобто, пристосування рослин до зміни екологічних факторів забезпечується функціонуванням низькомолекулярних компонентів антиоксидантної системи. У цьому аспекті унікальним об'єктом для досліджень є девастровані території Новояворівського державного гірничо-хімічного підприємства (ДГХП) „Сірка” з контрастними кліматичними умовами (нестабільним водним та температурним режимами, високою інсоляцією). Мохоподібні одними з перших поселяються на субстратах відвалів, з часом утворюють рясні, багатовидові обростання, тому важливим є пізнання особливостей їх адаптивної стратегії у несприятливих мікрокліматичних умовах.

У зв'язку з цим, метою роботи було дослідити сезонні зміни вмісту компонентів глутатіоно-аскорбатного циклу та ФС у пагонах моху *Bryum caespiticium* Hedw. залежно від інтенсивності світла і температури на території відвалу видобутку сірки.

Матеріали і методи досліджень

На території відвалу № 1 Язівського сірчаного родовища, підпорядкованого ДГХП „Сірка”, для досліджень було відібрано домінуючий вид моху *Bryum caespiticium* Hedw. Для аналізу зразки моху збирали на різних трансектах відвалу північної експозиції (основа, плато, схил та вершина) упродовж вегетаційного сезону.

У свіжозібраному рослинному матеріалі визначали вміст аскорбінової (АК), дегідроаскорбінової (ДАК) та дикетогулонової кислот (ДКГК) за

методом Г.М. Чупахіної, що базується на використанні 2,4-динітрофенілгідразину [6]. Вміст АК, ДАК, ДКГК розраховували за різницею поглинання при 520 нм на спектрофотометрі Specord 210 Plus і виражали у мкг/г маси сухої речовини. Вміст відновленого та окисленого глутатіону оцінювали спектрофотометрично із застосуванням 5,5-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти [17]. Проби фотометрували за довжини хвилі 412 нм протягом 4 хв. Вміст відновленого та окисленого глутатіону виражали в мкМ НАДФН₂ на 1 г маси сухої речовини.

Сумарний вміст фенолів визначали фотометричним методом за довжини хвилі 765 нм із використанням реактиву Фоліна-Деніса й калібрувальної залежності за хлорогеновою кислотою [8]. Визначення вмісту антоціанів здійснювали за модифікованим методом А. Бегса і С. Велмана за довжини хвилі 530 нм. Вміст каротиноїдів визначали за методом О. Арнона [9]. Вміст білка у зразках визначали за методом М. Бредфорд [10].

Інтенсивність освітлення на дослідних ділянках визначали за допомогою люксметра Ю116.

Усі досліди повторювали тричі, одержані цифрові результати опрацьовували статистично [4].

Результати та їх обговорення

Відомо, що в клітинах рослин присутні усі три компоненти аскорбатної системи – АК, ДАК, ДКГК. За фізіологічних умов рівновага між ними сильно зміщена в бік АК [2]. Однак, внутрішньоклітинний пул аскорбату може зменшуватися внаслідок його окиснення до дегідроаскорбінової кислоти. Остання дегідроаскорбатредуктазою відновлюється до аскорбінової кислоти або піддається незворотній гідролітичній дециклізації з утворенням 2,3-дикетогулонової кислоти [4]. Досліджували вміст компонентів аскорбатної системи у пагонах моху *B. caespiticium* залежно від інтенсивності світла і температури на території відвалу видобутку сірки та виявили чітку сезонну динаміку їх розподілу. Максимальну кількість АК визначали у весняний та

осінній період, що, імовірно, пояснюється сприятливими гідротермічними умовами середовища, які створювалися за середньомісячної температури повітря +14,2 – +17,9 °С і поверхні субстрату +13,5 – +22,4 °С та інтенсивності світла 70 – 80 тис. лк. *V. argenteum* 388,8–493,2 мкг/ г маси с. р. Для *V. caespiticium* вміст АК становив – 140,2–348,9 мкг/ г маси с. р., вміст ДАК та ДКГК був досить низьким (табл. 1, рис. 1). Тобто, в сприятливих умовах у клітинах моху рівновага між компонентами аскорбатного циклу зміщена до АК і цей стан характеризує резервні можливості антиоксидантної системи мохів, її потенційну здатність стабілізувати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу у стресових умовах.

Таблиця 1.

Сезонна динаміка вмісту аскорбінової та дегідроаскорбінової кислот у пагонах моху *Bryum caespiticium*, мкг/г маси сухої речовини

Місце збору зразків мохів	квітень-травень			липень-серпень			вересень-жовтень		
	АК	ДАК	АК/ДАК	АК	ДАК	АК/ДАК	АК	ДАК	АК/ДАК
вершина	316,8±22,1	102,8±9,7	3,1	111,7±9,6	189,2±33,5	0,6	181,3±13,6	113,9±9,7	1,6
схил	348,9±31,6	117,8±10,6	2,9	142,7±13,2	207,8±8,7	0,7	140,2±12,6	141,3±11,8	1,0

У літні місяці, коли середньомісячна температура становила +22,6 – +23,2 °С, поверхня субстрату на схилах відвалу прогрівалася до +37,5 °С, на вершині – до +40,5 °С, а інтенсивність світла підвищувалася до 100-110 тис. лк, зафіксовано зміни у співвідношенні компонентів аскорбатного циклу. Спостерігали зменшення вмісту АК до 111,7 мкг/ г маси с.р., натомість, відзначено збільшення кількості ДАК у 1,5 рази, що свідчило про посилення окиснювальних процесів у клітинах моху.

У таких умовах істотно накопичувалася ДКГК. Тому значне збільшення її вмісту у спекотні літні місяці – результат інтенсивного використання пулу АК на ліквідацію наслідків негативного впливу факторів середовища. Максимальні показники вмісту ДКГК визначали у пагонах мохів на вершині

відвалу 341,8 мкг/ г маси с.р., де найменше сприятливі умови для росту рослин (рис. 1).

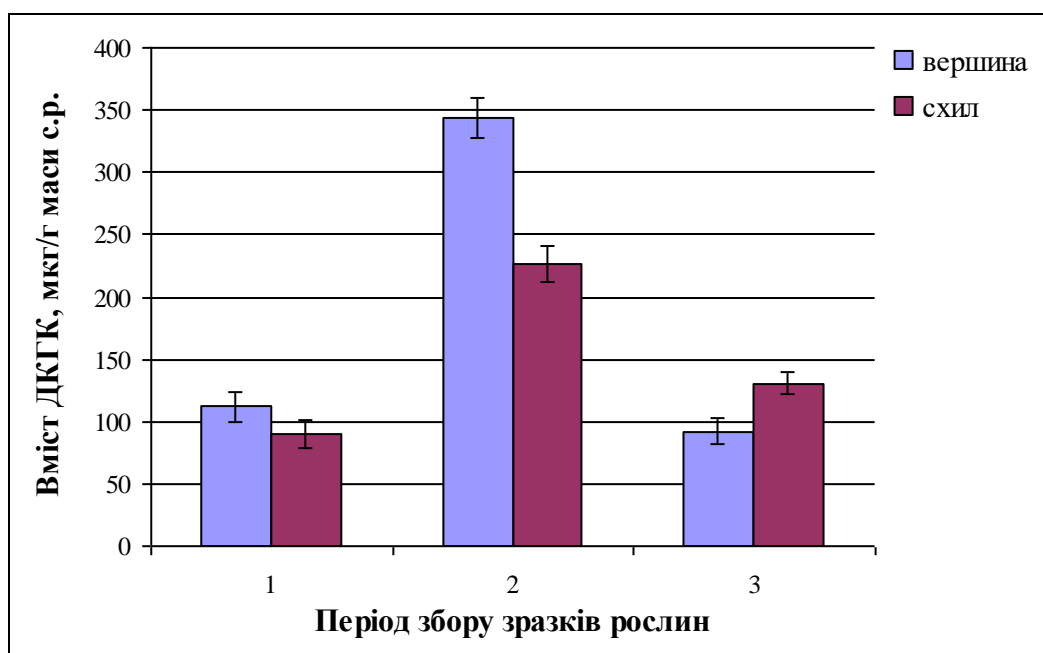


Рис. 1. Сезонні зміни вмісту дикетоглулонової кислоти у пагонах моху *Bryum caespiticium*. Умовні позначення: 1 – квітень-травень; 2 – липень-серпень; 3 – вересень-жовтень.

Вміст компонентів аскорбатзалежної системи також залежав і від місцезнаходження рослин на схилах відвалу, насамперед у літній період, оскільки простежувалася тенденція до зниження вмісту АК та збільшення кількості її дегідроформ від основи до вершини відвалу.

Співвідношення АК/ДАК у клітинах мохів також є важливим параметром їх окисно-відновного статусу. Упродовж вегетаційного періоду цей показник змінювався у широких межах 0,6-3,1 і свідчив про фізіологічний стан рослинного організму залежно від мікрокліматичних умов: більша величина АК/ДАК була результатом високої інтенсивності процесів життєдіяльності мохів у сприятливих умовах середовища, а її зниження відбувалося унаслідок нагромадження дегідроформ аскорбату у клітинах та, відповідно, наростання окиснювальних процесів. Можливо, це пояснюється тим, що співвідношення АК/ДАК у клітинах рослин має значний вплив на процеси дихання, оскільки ДАК інгібує активність дегідрогеназ,

пригнічує інтенсивність відновлювальних процесів, утворення макроергічних зв'язків [16]. Тому підвищення величини АК/ДАК за рахунок зменшення вмісту ДАК супроводжувалося посиленням дихання і росту рослинних клітин. У наших досліджах мінімальні значення величини АК/ДАК були зафіксовані у пагонах *B. caespiticium* на вершині відвалу у серпні, що було свідченням того, що рослини перебували у стані пригнічення процесів життєдіяльності.

Таким чином, визначено узгодженість функціонування аскорбатзалежної антиоксидантної системи, що стабілізує прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в клітинах мохів у мінливих екологічних умовах навколишнього середовища.

Експериментально доведено, що стійкість мохів до абіотичних стресових чинників чітко корелює із високим вмістом глутатіону у клітинах, а зміни у його концентрації можуть впливати на регуляцію генів, пов'язаних із стрес-толерантністю бріофітів [12, 15].

Досліджували вміст відновленого (G-SH) та окисленого (GSSG) глутатіону у пагонах *B. caespiticium* залежно від мікрокліматичних умов на території відвалу сірчаного видобутку. Виявлено зміни у їх співвідношенні протягом вегетаційного сезону. У весняні місяці за сприятливого гідротермічного режиму відзначено максимум вмісту G-SH – 453,7 мкмоль НАДФН₂/ г маси с.р. та найнижчий вміст його окисленої форми – 108,3 мкмоль НАДФН₂/ г маси с.р. У літній період зафіксовано зменшення вмісту G-SH до 210,0 мкмоль НАДФН₂/ г маси с.р., насамперед, у рослинах *B. caespiticium* із вершини відвалу (табл. 2).

Таблиця 2.

Сезонна динаміка вмісту глутатіону відновленого та окисненого у пагонах моху *Bryum caespiticium*, мкмоль НАДФ Н₂/г маси сухої речовини

Місце збору зразків мохів	квітень-травень		липень-серпень		вересень-жовтень	
	$\frac{GSH}{GSSG}$	GSH/GSSG	$\frac{GSH}{GSSG}$	GSH/GSSG	$\frac{GSH}{GSSG}$	GSH/GSSG
вершина	$\frac{453,7 \pm 41,4}{108,3 \pm 9,1}$	4,2	$\frac{210,0 \pm 19,4}{154,2 \pm 14,3}$	1,4	$\frac{223,0 \pm 9,4}{71,0 \pm 5,8}$	3,1
схил	$\frac{443,2 \pm 39,8}{121,2 \pm 9,8}$	3,7	$\frac{283,6 \pm 24,8}{148,4 \pm 12,7}$	1,9	$\frac{318,7 \pm 26,1}{112,5 \pm 12,1}$	2,8

Зменшення пулу відновленого глутатіону свідчить про його інтенсивне використання для інгібування вільнорадикальних реакцій за несприятливих мікрокліматичних умов. Оцінено співвідношення G-SH/GSSG, що є індикатором окисно-відновного стану клітин у стресових умовах. Навесні та восени цей показник був у межах 2,8-4,2, у літні місяці знижувався до 1,4-1,9 унаслідок значної активації окиснювальних процесів. Отже, динаміка вмісту G-SH у клітинах мохів упродовж вегетаційного сезону вказує, що стійкість мохів до несприятливих умов корелює з рівнем низькомолекулярного антиоксиданту глутатіону у клітинах.

Відомо [1; 11], що в стресових умовах рослини накопичують велику кількість фенолів, які інгібують ростові процеси та сприяють підвищенню їхньої стійкості до несприятливих умов. Встановлено, зростання вмісту фенолів у зразках моху *B. caespiticium* від основи до вершини відвалу в літній період, коли температура досягала 35-38 °С, а інтенсивність освітлення – 100-110 тис. лк. Вміст фенолів на вершині відвалу становив 3,59±0,04 мг/г с.м., на північному схилі – 2,91±0,05 мг/г с.м., на плато 2,55±0,06 мг/г с.м., а в основі 2,06±0,05 мг/г с.м. Восени за нижчих температур (10-15 °С) та інтенсивності освітлення 70-80 тис. лк вміст фенолів зменшувався майже вдвічі на всіх дослідних трансептах (рис. 2). Отже, у стресових умовах у пагонах моху накопичувалася значна кількість фенольних сполук, як компонентів АОС, що сприяло підвищенню стійкості до несприятливих умов.

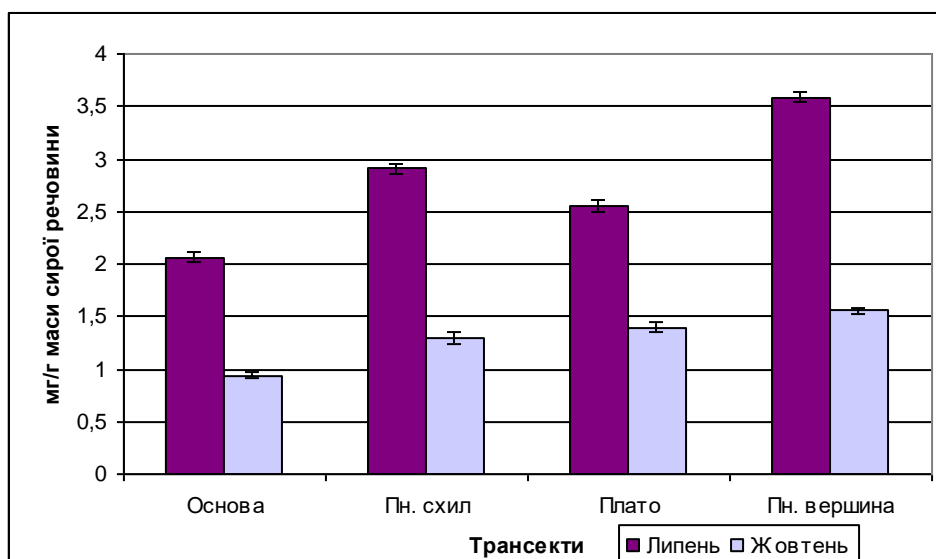


Рис. 2. Вміст фенолів (мг/г сирової маси) у пагонах моху *Bryum caespiticium* з різних місцевиростань відвалу видобутку сірки

Виявлено, що влітку за високих температур, інтенсивності освітлення та різко вираженого дефіциту вологи вміст флавоноїдів зростає від основи до вершини відвалу. Так, на вершині відвалу вміст флавоноїдів становив $19,56 \pm 0,21$ мг/г с.м., на північному схилі – $17,61 \pm 0,21$ мг/г с.м., на плато – $18,21 \pm 0,30$ мг/г с.м., а в основі – $14,51 \pm 0,21$ мг/г с.м. В осінній період у відповідь на зниження температур також відбувався інтенсивний біосинтез флавоноїдів, зокрема на вершині – $17,09 \pm 0,11$ мг/г с.м., на північному схилі та плато – $14,23 \pm 0,23$ мг/г с.м. та $17,19 \pm 0,20$ мг/г с.м. відповідно, а в основі відвалу $12,30 \pm 0,18$ мг/г с.м. (рис. 3). Очевидно, зростання вмісту флавоноїдів восени супроводжувалося підвищенням стійкості клітин до зниження температур, оскільки вуглеводні залишки флавоноїдів, аналогічно крохмалю, затримують кристалізацію води, а їхні гідроксильні групи можуть формувати водневі зв'язки з молекулами води. На основі отриманих даних щодо вмісту флавоноїдів виявлено сезонну динаміку їх накопичення. Показано взаємозв'язок між вмістом флавоноїдів та негативним впливом екстремальних факторів на рослини. У відповідь на високу інсоляцію влітку та зниження температур в осінній період спостерігалось накопичення флавоноїдів, спрямоване на адаптацію моху *B. caespiticium*.

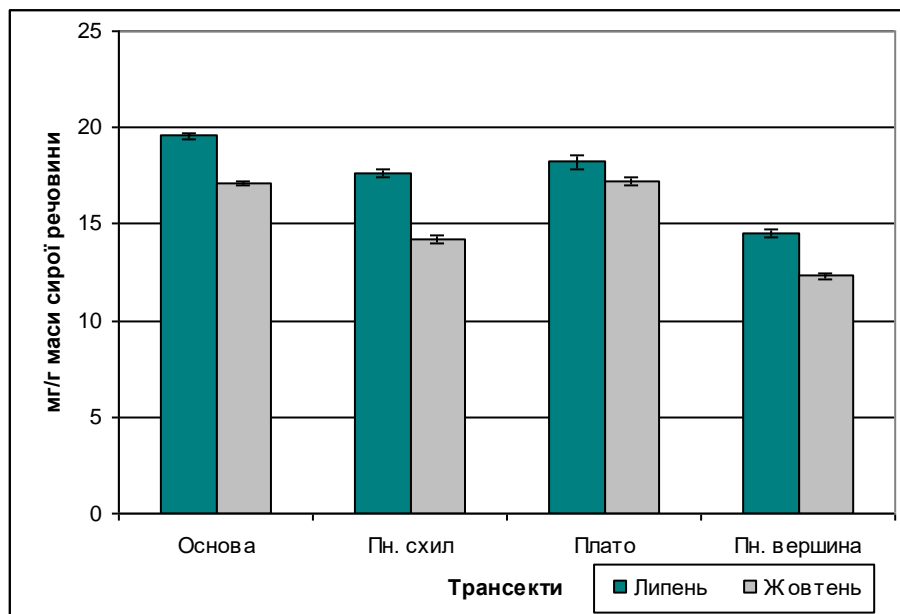


Рис. 3. Вміст флавоноїдів (мг/г сирової маси) у пагонах моху *Bryum caespiticium* з різних місцевиростань відвалу видобутку сірки

Окремою групою ФС, які мають виражені антиоксидантні властивості є антоціани, які є домінуючим компонентом фенольного комплексу. Вважають, що антоціани беруть участь у захисті мембран тилакоїдів в умовах стресу [14]. Нами виявлено тенденцію нагромадження антоціанів за умов високих температур та інтенсивності освітлення в літній період, особливо, на вершині відвалу ($8,83 \pm 0,44$ мг/г с.м) та північному схилі відвалу ($8,41 \pm 0,40$ мг/г с.м), порівняно з основою ($6,34 \pm 0,38$ мг/г с.м). Восени вміст антоціанів дещо зменшувався в 1,2-1,3 рази на усіх дослідних трансектах, хоча тенденція зростання їх вмісту від основи до вершини зберігалася (табл. 3). Високий вміст антоціанів у відповідь на температурний стрес та високу інсоляцію свідчить про важливу їхню роль для подолання оксидативного стресу у рослин. Таким чином, вміст антоціанів є домінуючим компонентом фенольного комплексу.

Сезонна динаміка вмісту низькомолекулярних метаболітів у пагонах моху,
мг/г сирої маси

Трансекти	Антоціани (мг/г сирої маси)		Каротиноїди (мг/г сирої маси)	
	липень	жовтень	липень	жовтень
Основа	6,34±0,38	5,96±0,30	0,41±0,05	0,38±0,02
Пн. схил	8,41±0,40	6,81±0,35	0,45±0,05	0,50±0,05
Плато	8,83±0,44	6,93±0,26	0,55±0,03	0,44±0,03
Пн. вершина	9,44±0,24	7,83±0,21	0,73±0,02	0,61±0,05

Відзначено сезонну мінливість вмісту каротиноїдів у *B. caespiticium* як компонентів пігментного комплексу та низькомолекулярних антиоксидантів терпеноїдної природи. Встановлено зростання вмісту каротиноїдів на всіх трансектах за високої інтенсивності освітлення та температури влітку та восени. Так, вміст каротиноїдів на вершині відвалу влітку становив $0,73 \pm 0,02$ мг/г с.м, а восени – $0,61 \pm 0,02$ мг/г с.м. Таке підвищення вмісту каротиноїдів свідчить про розвиток захисних реакцій, що сприяють розсіюванню надлишкової світлової енергії та знешкоджують АФК. Найнижчим був вміст каротиноїдів *B. caespiticium* в основі відвалу за більш оптимальних умов: влітку – $0,41 \pm 0,03$ мг/г с.м та восени – $0,38 \pm 0,05$ мг/г с.м (табл. 3).

Отже, встановлено індукцію синтезу низькомолекулярних метаболітів в гаметофорах моху *B. caespiticium* у відповідь на високу інтенсивність освітлення та сильний температурний стрес, які беруть участь у формуванні стрес-толерантності до оксидативного стресу, особливо в літній період на девастованих територіях видобутку сірки, спричинюючи сигналінг для експресії захисних генів. Враховуючи антиоксидантні властивості фенольних сполук і речовин терпеноїдної природи (каротиноїдів), можна припустити їх роль у знешкодженні АФК в умовах оксидативного стресу на посттехногенних територіях. Очевидно, посилений синтез фенольних сполук у моху *B. caespiticium* є генетично обумовленим і необхідною умовою виживання в умовах абіотичного стресу.

Дослідження сезонних змін аскорбату, глутатіону та їх метаболітів в умовах водного дефіциту вказує на високу фізіолого-біохімічну пластичність *B. caespiticium* та узгодженість роботи низькомолекулярних компонентів антиоксидантного захисту, що забезпечує адаптацію рослин до широкого діапазону інтенсивності світла та нестабільного гідротермічного режиму й сприяє швидкій нормалізації метаболічних процесів у клітинах за сприятливих мікрокліматичних умов. Співвідношення відновлених та окиснених форм аскорбату та глутатіону у клітинах мохів є важливим показником окисно-відновного статусу та біомаркером їх фізіологічного стану в стресових умовах.

**СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
АНТИОКСИДАНТОВ МХА *BRYUM CAESPITICIUM* HEDW НА
ДЕВАСТИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ДОБЫЧИ СЕРЫ**

О.Л. Баук, Н.Я. Кияк

Исследованно сезонные изменения низкомолекулярных антиоксидантов в побегах мха *Bryum caespiticium* Hedw. на территории отвала добычи серы. Установлено, что в оптимальных микроклиматических условиях равновесие между компонентами глутатионо-аскорбатного цикла в клетках мха смещено в сторону накопления аскорбиновой кислоты и восстановленного глутатиона, что свидетельствует о резервных свойствах антиоксидантной системы мха. Выявлено, что соотношение восстановленных и окисленных форм аскорбата и глутатиона является важным показателем окислительно-восстановленного статуса клеток мха и биомаркером физиологического состояния растительного организма в условиях инсоляционного и температурного стресса.

Установлено индукцию синтеза низкомолекулярных метаболитов (фенолов, флавоноидов, антоцианов и каротиноидов) у мха, которые берут участие в формировании стресс-толерантности к оксидативному стрессу,

вызывая сигналинг для экспрессии защитных генов. Учитывая антиоксидантные свойства фенольных соединений и веществ терпеноидной природы, можно допустить их роль в нейтрализации АФК в условиях оксидативного стресса на посттехногенных территориях. Вероятно, усиленный синтез фенольных соединений у мха *B. caespiticium* является генетически обусловленным и необходимым условием выживания при абиотическом стрессе.

**SEASONAL DYNAMICS OF THE LOW MOLECULAR WEIGHT
ANTIOXIDANTS IN MOSS *BRYUM CAESPITICIUM* HEDW ON THE
DEVASTATED TERRITORIES OF SULFUR DEPOSITS**

O.L. Baik, N.Ya. Kyyak

Seasonal changes of the low molecular weight antioxidants in shoots of the moss *Bryum caespiticium* Hedw. on the area of sulfur deposits dump were investigated. It was established that under favourable microclimatic conditions in the moss cells an equilibrium between components of the glutathione-ascorbate cycle is displaced to the ascorbic acid and reduced glutathione accumulation, that reveal reserve properties of the bryophytes antioxidative system. It was indicated that correlation between reduced and oxidized forms of the ascorbate and glutathione is the important indicator of moss cells redox status and biomarker of the physiological state of plant organism under the conditions of insolation and temperature stress.

It was established induction of synthesis of the low molecular weight metabolites (phenols, flavonoids, anthocyanins and carotenoids), which involved in stress-tolerance formation to the oxidative stress, causing signaling for the protective genes expression. Taking into account the antioxidant properties of phenolic compounds and substances of terpenoid nature, we can assume their role in the ROS detoxification under conditions of oxidative stress on the post-technogenic areas. Obviously, the enhanced synthesis of phenolic compounds in

the moss *B. caespiticium* is genetically determined and necessary requirement for survival under abiotic stress conditions.

Список літератури

1. Гащишин В., Грохольська О., Пацула О., Терек О. Вплив іонів важких металів і регулятора росту трептолему на загальний вміст фенольних сполук у рослинах ріпаку та соняшнику // Біологічні Студії / *Studia Biologica*. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 109–116.

2. Духовский П., Юкнис Р., Бразайтите А., Жукаускайте И. Реакция растений на комплексное воздействие природных и антропогенных стрессоров // *Физиология растений*. 2003. Т. 50, № 2. С. 165–173.

3. Обозный А.И., Колупаев Ю.Е., Швиденко Н.В., Вайнер А.А. Динамика активности антиоксидантных ферментов при кросс-адаптации проростков пшеницы к гипертермии и осмотическому шоку // *Вісн. Харк. нац. аграрн. ун-ту. Сер: Біологія*. – 2012. – Вип. 2(26). – С. 71–84.

4. Плохинский Н. А. Биометрия. М.: Изд-во МГУ, 1970. 367 с.

5. Чупахина Г. Н. Система аскорбиновой кислоты. Калининград: Изд-во Калининград. гос. ун-та, 1997. 130 с.

6. Чупахина Г. Н. Физиологические и биохимические методы анализа растений: практикум. Калининград: изд-во Калининград. гос. ун-та, 2000. 59 с.

7. Шорнинг Б. Ю., Полещук С. В., Горбатенко И. Ю., Ванюшин Б. Ф. Действие антиоксидантов на рост и развитие растений // *Известия РАН. Сер. биол.* 1999. № 1. С. 30–38.

8. Anahita A., Asmah R., Fauziah O. Evaluation of total phenolic content, total antioxidant activity, and antioxidant vitamin composition of pomegranate seed and juice // *International Food Research Journal*. – 2015. – Vol. 22, №3. – P. 1212–1217.

9. Arnon D. Copper enzymesw in isolated chloroplasts. Polyphenol pxidase in *Beta vulgaris* // *Plant physiol.* – 1949. – №24. P. 1–15.

10. Bradford W. A simple method for protein test // *Annal. Biochem.* 1976. № 72. – P. 248–252.
11. Dai J., Mumper R.J. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties // *Molecules*, 2010. – Vol. 15. – P. 7313-7352.
12. Foyer C. H., Lopez-Delgado H., Dat J. F., Scott I. M. Hydrogen peroxide and glutathione associated mechanisms of acclamatory stress tolerance and signaling // *Plant Physiol.* 1997. Vol. 100. P. 241–254.
13. Helena M., Calvalho C. Drought stress and reactive oxygen species. Production, scavenging and signaling // *Plant Signal Behav.* – 2008. – V. 3. – P. 156–165.
14. Neill S.G., Gould K.S., Kilmartin P.A., Antioxidant activities on red versus green leaves in *Elatostema rugosum* // *Plant, cell and environment.* – 2002. – Vol. 25. – P. 539–547.
15. Rouhier N., Lemaire S. D., Jacquot J. P. The role of glutathione in photos. Rouhier ynthetic organisms: emerging functions for glutaredoxins and glutathionylation // *Ann. Rev. Plant Biol.* 2008. Vol. 59. P. 143–166.
16. Smifnoff N. Ascorbic acid: metabolism and functions of a multi-faceted molecule // *Curr. Opin. in Plant Biol.* 2000. Vol. 3. P. 229–235.
17. Yenne S. P., Hatzios K. Influence of oxime ether on glutathione content and glutathione-related enzyme activity in seeds and seedlings of grain sorghum // *Z. Naturforsch.* 1990. Vol. 45. P. 96–106.

УДК 616.65-006.55-02-085

**КОДИ α -АБ ТА ІНГІБІТОРІВ 5 α -Р, ЇХ КОМБІНАЦІЙ,
ФІТОПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АПЗ У
ВІДПОВІДНОСТІ ДО СИСТЕМИ ANATOMICAL THERAPEUTIC
CHEMICAL CLASSIFICATION SYSTEM (АТС)**

М. М. Галун, А. А. Мостовий, Н. М. Мостова

Медичний інститут. Львів

Ключові слова: кодифікація різноманітних α -АБ та інгібіторів 5 α -Р у відповідності до системи АТС.

На сьогоднішній день у лікуванні хворих на Аденому передміхурової залози (АПЗ) в розпорядженні лікарів-урологів є широкий вибір різноманітних методів – від відкритої аденомектомії, трансуретральної резекції аденоми простати (ТУРАП) та її модифікацій (інцизія, вапоризація тощо), ендоскопічної лазерної хірургії аденоми простати (АП) до медикаментозної терапії альфа 1-адреноблокаторами (α_1 -АБ) та інгібіторами 5 альфа-редуктази (5 α -Р) [1].

В медикаментозному лікуванні хворих на АПЗ α_1 -АБ та інгібіторами 5 α -Р широке визнання отримали два стратегічні напрями: перший – направлений на зниження підвищеної активності α -АР гладкої мускулатури простати, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри і другий – спрямований на пригнічення (інгібіцію) простатичних андрогенів як причини збільшення АП [17]. Широка популяризація медикаментозної терапії у хворих на АПЗ ґрунтується, з одного боку – логічним бажанням пацієнтів уникнути операції, з іншого – виясненням деяких аспектів етіопатогенезу даного захворювання, зокрема природи інфравезикальної обструкції (ІФВО). Так, поряд з механічним її компонентом (61%) [13], зумовленим збільшеною аденомою, виявлено динамічний її компонент (39%) [15], обумовлений

наявністю підвищеної активності α -АР, розташованих у гладкій мускулатурі вище наведених анатомічних структур АПЗ [8]. Механізм дії α -АБ (тамсулозин, доксазозин, альфузозин, терарозин та ін.) зводиться до розслаблення гладкої мускулатури передміхурової залози (ПЗ) внаслідок блокади її α -АР, а відтак до зменшення розладів сечовипускання: ноктурії, полакіурії, странгурії; збільшення об'ємної швидкості потоку сечі, зменшення кількості залишкової сечі, покращення параметрів уродинаміки. Отож, довготривале лікування хворих на АПЗ α -АБ призводить до значного зменшення як суб'єктивних, так і об'єктивних проявів захворювання, тобто нівелювання динамічного компонента ІФВО [16].

Узагальнені дані медикаментозного лікування хворих на АПЗ α -АБ засвідчують про зменшення клінічних проявів захворювання в середньому на 35-50%, покращення уродинамічних показників: збільшення максимальної швидкості потоку сечі на 30-47%, зменшення кількості залишкової сечі в середньому на 50%. Довготривале медикаментозне лікування α_1 -АБ зменшує ймовірність виникнення гострої затримки сечі (ГЗС), але не змінює об'єму ПЗ і рівня ПСА в сироватці крові. Безперервне, впродовж від 6-ти міс. до 5-ти років, медикаментозне лікування різноманітними α -АБ вказує на майже практично однакову їх клінічну ефективність, безпечність, рівно ж як і спектр побічних реакцій [14]. Побічні реакції при лікуванні α_1 -АБ реєструють у 10-15% хворих, як от: нездужання, слабкість, запаморочення, тахікардія, ретроградна еякуляція [12]. α -АБ з успіхом застосовуються у пацієнтів відносно молодого віку, позитивно впливаючи на статеву функцію за рахунок зменшення прогресування еректильної дисфункції [11].

Одним із чинників збільшення АПЗ є перетворення тестостерону (Т) у дегідротестостерон (ДГТ) під дією внутрішньоклітинного ферменту простати 5α -Р [20]. Тому, патогенетичне лікування цієї патології спрямоване на інгібіцію цього ферменту, тобто пригнічення, зупинку перетворення Т в ДГТ, а відтак призупинення росту аденоми, зменшення її об'єму, що в кінцевому

рахунку призводить до зниження проявів механічного компонента ІФВО, покращуючи в т.ч. і якість сечовипускання [23].

Відомі 2 типи ферментів 5 α -Р: тип 1-й, розповсюджений у всіх тканинах, і тип 2-й – представлений переважно в репродуктивних тканинах, у т.ч. і в простаті [5]. Для блокування цих ферментів застосовують фінастерид (проскар), дутастерид (аводарт). Фінастерид селективно інгібує 5 α -Р 2-го типу, тобто пригнічує перетворення Т у ДГТ на рівні ПЗ; препарат не зв'язується з адренорецепторами (АР) і не володіє побічними ефектами гормонів [9].

Інгібітор 5 α -Р – дутастерид (аводарт) має подвійний пригнічуючий вплив на обидва типи 5 α -Р, що повністю пригнічує продукцію ДГТ, тобто зовсім виключає перетворення Т в ДГТ. Так, уже через 4 тижні прийому препарату у 85% хворих було відмічено зниження рівня ДГТ в сироватці крові на 90% та більше [9, 21], тоді як в дослідженнях з застосуванням фінастериду, рівень ДГТ в сироватці крові знижувався приблизно на 70% і тільки у 50% пацієнтів [19], і як результат – повернення попереднього об'єму простати через 2 міс. після припинення прийому фінастериду [4].

Довготривале, безперервне лікування хворих на АПЗ інгібіторами 5 α -Р (фінастерид, дутастерид) призводить до зменшення об'єму ПЗ в середньому на 20-30%, а відтак зниження ризику прогресування захворювання, в т.ч. зменшення виникнення ускладнень у вигляді ГЗС і зменшення ймовірності оперативного втручання [10] та стихання іритативних проявів захворювання [6, 21].

Переваги віддалених результатів комбінованої терапії α -АБ та інгібіторами 5 α -Р у хворих на АПЗ очевидні. Так, покращення якості сечовипускання відзначали 96% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, 74% - інгібітор 5 α -Р і 84% пацієнтів - α -АБ. Показник IPSS знижувався на 45% проти 41 і 42% при монотерапії; позитивна динаміка за шкалою QOL (показник якості життя) була також більш вираженою при комбінованій терапії – 36% проти 33 і 23%. Максимальна швидкість потоку

сечі (Q_{max}) після комбінованої терапії збільшувалась на 44%, в той час, як після монотерапії інгібітором 5α -Р та α -АБ цей показник зазнавав менш позитивні зміни – 24 і 38% відповідно. Найбільш очевидні відмінності виявлялись в зміні об'єму ПЗ: на фоні комбінованого лікування простата поступово зменшувалась в об'ємі, сягаючи 25% до кінця 3-го року лікування; натомість, монотерапія α -АБ не впливала на об'єм простати. Комбіноване медикаментозне лікування знижує ризик виникнення ГЗС на 81% та оперативного втручання на 67%, тоді як після монотерапії інгібітором 5α -Р (дутастерид) ці дані зазнавали менш позитивних змін – 57 і 48% відповідно [10].

Ефективність і безпечність монотерапії обидвох вказаних вище груп препаратів загальновідомі. Тим не менш, окремо кожен з них, не в стані усунути всі складові патогенезу розладів сечовпускання у хворих на АПЗ. Тому, комбінована терапія α -АБ та інгібіторами 5α -Р одночасно, позитивно впливаючи на обидва компоненти ІФВО суттєво покращує його результати [18].

Таким чином, комбіноване медикаментозне лікування α -АБ та інгібіторами 5α -Р хворих на АПЗ є патогенетично виправданим та перспективним. Яскравим підтвердженням доцільності застосування комбінованої медикаментозної патогенетичної терапії хворих на АПЗ є поява на фармацевтичному ринку нових препаратів – дуодарту, комбодарту, які представляють собою комбінацію α -АБ тамсулозину 0,4 мг та інгібітора 5α -Р дутастериду 0,5 мг. Треба думати, що з часом, ми будемо свідками ще не одної, більш чи менш вдалої комбінації вказаних груп препаратів для лікування даного захворювання.

Нині можна констатувати, що АПЗ вже давно вийшла за межі поняття «хірургічного захворювання». Значна частина хворих в сучасному світі отримує позитивну консервативну медикаментозну терапію α -АБ та інгібіторами 5α -Р як альтернативу оперативному лікуванню даного захворювання, спрямовану на зменшення клінічних проявів хвороби,

зниження уродинамічних параметрів та об'єму АП, уповільнення прогресування процесу, покращення якості життя [3, 7, 22].

Досягнення сучасної фармакології – запорука цілеспрямованого пошуку та впровадження в лікарську практику нових різноманітних та ефективних лікарських засобів у т.ч. α -АБ та інгібіторів 5α -Р у медикаментозному лікуванні хворих на АПЗ. Стрімке зростання на фармацевтичному ринку України різноманітних лікарських засобів для лікування даного захворювання іноді випереджає достатню обізнаність практикуючих лікарів-урологів з даної проблеми. Отож, сьогодні світовий фармацевтичний ринок постійно поповнюючись новими різноманітними препаратами призводить до появи в аптечній мережі великої кількості відомих та маловідомих лікарських засобів даної групи.

Тому, з метою усунення цієї прогалини наводимо їх коди відповідно до системи АТС.

Коди лікарських препаратів, зокрема різноманітних α -АБ та інгібіторів 5α -Р, їх комбінацій в т.ч. середників рослинного походження (фітопрепарати) в лікуванні хворих на АПЗ, у відповідності до системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System WHO, 2012), виглядають наступним чином [2].

CO2C A – блокатори α -адренорецепторів

CO2C A04 доксазозин, Україна

доксазозин – ратіофарм, ratiopharm, Merckle

доксазозин – авант, Seda Pharma

дженокард, Genom Biotech Pvt Ltd, India

доксапрес, Micro labs limited, India

доксонекс SR, «Polpharma» С.А.

зоксон 1, 2, 4, Zentiva, Чеська Республіка

камірен, KRKA, Словенія

камірен XL, KRKA, Словенія

кардура, Pfizer Inc., Germany

кардура XL, Pfizer Inc., Germany
магурол, Medochemie Ltd., Cyprus, Europe
уромакс, «Pharmascience Inc.», Канада
GO4C – засоби, що застосовуються при АПЗ
GO4C A – антагоністи α -адренорецепторів
GO4C A01 альфузозин, Synthelabo, Франція
алфірум, Ranbaxy, India
дальфаз Ретард, Sanofi Winthrop industrie
дальфаз СР, Synthelabo Sanofi – Synthelabo
дальфузин, фармак, Україна
Антагоністи α -адренорецепторів
GO4C A02 тамсулозин
тамсулозин, Омнік Astellas Pharma Europe, Нідерланди
омнік ОКАС, Astellas Pharma Europe, Нідерланди
аденорм, Україна
альфатам, Канада
базетам, «Роттендорф Фарма Гмбх» Німеччина; «Фамар С.А.», Греція
омікс, Україна
омнімакс, Інтас фармасьютикалс Лтд., Індія;
ранопрост, Ranbaxy, Індія
сонізін, Гедеон Ріхтер, Румунія
тамекс, Есзасибаси, Туреччина; Балмарк а.с. Чехія
тамсін Форте, Barcelona, Spain
тамсол, Gedeon Richter / Угорщина, Румунія
тамсонік, Ципла Лтд., Індія
тамсулід, Україна
тамсулозин-Тева
тамсулостад, Німеччина, Актавіс Лтд., Мальта
таніз, KRKA, Словенія
теніза, Нідерланди

тулозин, Egis

урофрін, Ameda Pharma, Амеда Фарма Пвт. Лтд.

флосін, Berlin-Chemie AG Menarini Group Німеччина, Іспанія

фокусин, Zentiva, Чеська Республіка

GO4C A02 теразозин

сетегіс, Egis Угорщина

альфатер, «ABC Farmaceutici» S.p. A., Італія

корнам, Lek

хайтрин, Abbott laboratories (USA), Abbott laboratories (UK)

GO4C A04 урорек

урорек, силодозин, Рекордаті індастріа хіміка фармасетіка С.П.А.

Мілан, Італія

Інгібітори 5 α -редуктази

GO4C B01 фінастерид (проскар)

фінастерид, проскар, Marck Sharp & Dohme

пенестер, Zentiva, Чеська Республіка

аденостерид-здоров'я, Україна

простан, Україна

простерид, Gedeon Richter

фінаст, Dr. Reddy`s

фінпрос, KRKA, Словенія

GO4C B02 аводарт (дутастерид)

аводарт, дутастерид, GlaxoSmithKline Німеччина, Франція

Комбінація α - адреноблокаторія і інгібіторів 5 альфа – редуктази

GO4C A52

дуодарт (тамсулозин і дутастерид), Catalent Germany Schorndorf GmbH,

Germany

комбодарт (тамсулозин і дутастерид), KRKA, Словенія

GO4C X Фітопрепарати (середники рослинного походження)

GO4C X02 перміксон, P.i.e.r.r.e. Fabre, Франція

GO4C XI0 гентос, Richard Bittner

GO4C X02 простамол УНО, Berlin-Chemie A.G.

GO4C X02 простаплант, Schwabe

GO4C XI0 простаплант форте, Schwabe

GO4C XI0 афала, Україна

**Коды α -АБ ингибиторов 5α -Р, их комбинации, фитопрепаратов в
лечении больных АПЖ в соответствии с системой Anatomical therapeutic
chemical classification system (АТС)**

Н. М. Галун, А. А. Мостовый, Н. Н. Мостовая

Знакомство врачей-урологов с кодификацией большого количества различных, малоизвестных α -АБ и ингибиторов 5α -Р в лечении больных на АПЖ позволяет им (урологам), в каждом конкретном случае оптимизировать выбор того или иного препарата или их комбинации, в зависимости от клинических проявлений заболевания.

**Codes α -AB and inhibitors 5α -R, their combinations, phytomedicine in
patients on APG treatment accordingly to the Anatomical therapeutic
chemical classification system (АТС)**

M. M. Galun, A. A. Mostovyy, N. M. Mostova

Acquaintance of doctors-urologists with codification of big amount of different, not popular α -AB and inhibitors 5α -R in patients with APG treatment allows them (urologists), in every separate incident to optimize the choice of this or other medicine or their combinations, depending on clinical manifestation of the disease.

Список літератури:

1. Возіанов О.В., Гжегоцький М.Р., Щуляк О.В, Петришин Ю.С., Мисаковець О.Г., Строй О.О. Урологія. Підручник для медінститутів. – Львів: Світ 2003. -302с.
2. Компендиум – 2012. Лекарственные препараты. /Под ред. В.Н. Коваленко – к.: МОРИОН, 2012. -2320с.
3. Люлько А.В., Люлько А.А., Молчанов Р.Н. Современные методы лечения аденомы (доброкачественной гиперплазии) предстательной железы (обзор литературы и собственные данные). // Труды конференции научного общества уролога Украины. Современные методы лечения аденомы предстательной железы. Тезисы докладов. – Киев. 1997. – С. 29-46.
4. Переверзев А.С. Современные направления в диагностике и лечении доброкачественной обструкции предстательной железы // Здоровье мужчины. – 2004. - № 1 (8). – С. 87-93.
5. Bayne C.W., Donnelly F., Ross M., Habib F.K. A 5 α -reductase types I and II inhibitors-new evidence in a coculture model of BPH // The Prostate – 1999. – Vol. 40. – P. 232-241.
6. Bramson H.N., Hermann D., Batchelor K.W. et all unique preclinical characteristics of GG 745, a potent dual inhibitor of 5AR. J. Pharmacol. Exp. There. 1997; 282: 1496-1502.
7. Caine M., Pfau A., Perlberg S. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br. J. Urol. 1975; 47: 193-202.
8. Chapple C.R., Aubrey M.L., Lames S., Greengrass P.M., Burnstock G., Turner-Warwick R.T., Milroy E.J.G., Davey M.J. Characterization of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localization. Br. J. Urol., 1996, 29: 155-167
9. Clark R.V., Huffman C.S., Swerdloff R.S. et al. Potent DHT suppression by the novel dual 5-reductase inhibitor dutasteride does not affect bone density, bone metabolism or lipid profiles in healthy men. In: XVIII the congress of

European Association of Urology, Madrid, Spain, March 12-15, 2003. Madrid: 2003

10. Debruyne. F., Barkin J., van Erps P. et al. ARIA 3001, ARIA 3002, ARIB 3001 study investigators Efficacy and safety of a long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2004; 46; 488-494.

11. De Rose A.F., Carmignani G., Corbu C. Observational multicentral trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Urol. Int.*, 2002; 68: 95-98

12. Djavan B., Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptors antagonistic in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.*, - 1993; 36(1): 1-13.

13. Gup D. I., Shapiro E., Baumann M., Lepor H. Automatic receptors in human prostate adenomas. *J. Urol.* 1990; 143: 179-185.

14. Kirby R.S. A randomized, double-blind crossover study of tiamulin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol. Int.* – 2003; 91: 41-44.

15. Kirby R.S., Pool J.L. Alpha adrenoreceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *B.J. Urol.*, - 1997. – 89. – P. 521-532.

16. Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers from receptor biology to clinical medicine. *Eur. Urol.*, 1996; - Vol. 29 (Suppl. 1): 12-16.

17. McConnell J.D. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br. J. Urol.*, - 1995. – Vol. 76 (Suppl.1) – P. 5-10.

18. McConnell J.D. Roehrborn C.G., Bautista Q et al. For the MTOPS Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.*, - 2003; 349: 2385-2398.

19. McConnell J.D., Wilson J.D., Georges F.W. et al. Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *Jacalin. Endocrinal. Metal.*, - 1992. – Vol. 74 – P. 505-508.
20. Penning T.M., Barczynski M.E., Jez J.M. et al. Human 3 alpha-hydroxy steroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the also-keto reductase distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones. *Brioche J.*, - 2000; 351; 67-77.
21. Roehrborn C.G., Boyle, P., Nickle J.C., Heffner K., Andriol G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.*, - 2002; 60: 434-441.
22. Smith P.H., Marberger M., Consort P. et al. Other Non-Medical Therapies (Excluding lasers) in the Treatment of BPH: The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). – Paris, 1993, Proceedings, P. 451-491.
23. Stoner E., Guess H. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with 5 α -Reductase Inhibitors. *The Endocrinologist.* – 1995. – Vol. 5. - №2. – P. 140-146.

УДК: 618.85-005.54-02-034

УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ХЛАМІДІОЗ - АНАЛІЗ ПОШИРЕННЯ ТА СКЛАДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ

I.В. Всяка

Медичний інститут. Львів

Ключові слова: хламідіоз, цервіцит, безпліддя, сальпінгіт, скринінг, ускладнення, імунна відповідь, інфекція у ранньому неонатальному періоді.

=====

Вступ Хламідіоз - це одна з найбільш поширених бактеріальних інфекцій, що передається статевим шляхом у цілому світі, і жінки несуть основний тягар захворювання. Пацієнтки також є потенційним джерелом інфекції [1] для своїх партнерів, викликаючи уретрит у чоловіків і слизисто-гнійний цервіцит, уретрит, ендометрит у жінок [2]. Слизисто-гнійний цервіцит може привести до трьох типів поширення інфекційного процесу:

- внутрішнє поширення організму від шийки матки викликає запальні захворювання тазових органів;
- під час вагітності, що призводить до передчасного розриву мембрани, хоріоамніоніта, передчасних пологів і післяпологового і неонатальних інфекцій (кон'юнктивіт і, можливо, міжвузлева пневмонія);
- підвищений ризик розвитку раку шийки матки 4-кратне збільшення ризику передачі ВІЛ-інфекції є додатковим чинником [3].

Актуальність проблеми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 1, 101 млн хламідіоз виявляється щорічно у всьому світі. Клінічні прояви, ускладнення *Chlamidia trachomatis* нагадують гонококову інфекцію. Частота хламідійної інфекції у жінок різко зросла з 79 до 467 на 100000 за період між 1997 та 2016 роками [4].

Мета: Провести моніторинг результатів обстеження на хламідійну інфекцію в безсимптомній фазі. Даний моніторинг охоплює різні аспекти

генітальної хламідійної інфекції, як також клінічної картини, різні діагностичні методики, профілактики, лікування та заходи контролю.

Методика. Для висвітлення проблематики проведено аналіз літературних джерел та використано результати власних досліджень.

Результати та їх обговорення. Хламідіоз вважається основною причиною жіночого безпліддя у всьому світі. Понад 13,5 % жінок молодші ніж 25 років, старші, інфіковані *Chlamidia trachomatis*, мають інфекції нижніх відділів статевих шляхів [5]. У США, приблизно на 20-30 % випадків були віднесені до *Chlamidia trachomatis* [6]. Недавні дослідження, проведені в Індії, показали поширення інфекції *Chlamidia trachomatis* виявлено у 23 % пацієнтів поліклініки [7] і 19,9 % серед пацієнтів гінекологічних відділень [8].

Chlamidia trachomatis виявлена в 30-60 % випадків сальпінгіту хворих [9] в Індії. В результаті обстеження 15-40 % жінок, спостерігається цервікальна хламідійна інфекція [10]. Двадцять відсотків жінок, в наслідок перенесення інфекції стають безплідними, у 18 % відсотків розвивається хронічна біль в області тазу, а також 9% мають трубну непрохідність [11]. Новонароджені діти також піддаються ризику інфікування, при проходженні через забруднені родові шляхи під час пологів. За рекомендацією уряду США [12] проводять, обстеження жінок у віці ≤ 24 років, для отримання детального скринінгу на хламідіоз. В результаті проведеного моніторингу, було виявлено достатню кількість позитивних підтверджень, що показало необхідність детального обстеження на хламідійну інфекцію в безсимптомній фазі .

Практичні рекомендації. Проблема, з якими стикаються в боротьбі з хламідійною інфекцією є те, що 70-80% жінок і до 50% чоловіків мають безсимптомний перебіг [13]. Це призводить до утворення резервуару не виявлених, інфікованих людей, які здатні передавати інфекцію своїм сексуальним партнерам. Крім того, наслідки інфекції *C.trachomatis* у жінок супроводжується важкими наслідками такими як безпліддя, позаматкова вагітність, крім СНІДу [14]. Хламідійна інфекція є сильною до імуногенності, що стимулює як гуморальну, так і клітинно-осередкову імунну

відповідь. На додаток до імуногенних антигенів, результат хламідійної інфекції залежить від взаємодії і балансу цитокінів і секретуванні активованих лімфоцитів. Імунні зміни системи або порушення індукованих бактерій *S.trachomatis*, може сприяти його виживання серед інфікованих осіб і викликати хронічні інфекції.

Висновки. Найбільш поширеною демографічною кореляцією [15] хламідійної інфекції, це інфекції у жінок молодого віку (<20 років). Це можна пояснити анатомічними відмінностями шийки матки молодих жінок, неodrужений статус, відсутність пологів в анамнезі, несприятливе соціально-економічне становище [16]. Велика кількість сексуальних партнерів, новий сексуальний партнер, відсутність використання протизаплідних засобів бар'єру і одночасного зараження гонококовою та хламідійною інфекціями [17].

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ - АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ

И. В. Всяка

Провести мониторинг результатов обследования на хламидиозную инфекцию в бессимптомной фазе. Проблематика охватывает разные аспекты генитальной хламидиозной инфекции, а также клиническую картину, разные диагностические методы, профилактику, лечение и средства контроля.

URGENTIAL CHLAMIDIOSIS - ANALYSIS OF DISSOLUTION AND COMPOSITION OF DIAGNOSTICS

I.V. Vsyaka

This is monitoring our result diagnostic for Chlamidia trachomatis infections without symptomatic. This is problem show for us different aspects urgenital

chlamydiosis infection, also include clinic monitoring, different kind method of diagnostics, prophylactic, therapy and methods control this infection.

Список літератури:

1. Geneva: World Health Organization; 2011. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: Overview and estimates.

2. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. Hum Reprod Update. 1999;5:433–47. [[PubMed](#)]

3. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimate, 2000. Perspect Sex Reprod Health. 2004;36:6–10. [[PubMed](#)]

4. Sexually transmitted disease surveillance 2003 supplement. Division of STD Prevention 2004, Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta

5. Svensso'n LO, Mares I, Olsson SE, Norstorm ML. Screening for infection in women and aspects of the laboratory diagnostics. Acta Obstet Gynecol Scand. 1991;70:587–90. [[PubMed](#)]

6. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2010;116:419–28. [[PubMed](#)]

7. Patel LA, Sachdev D, Nagpal P, Chaudary U, Sonkar AS, Mendiratta LS, et al. Prevalence of Chlamydial infection among women visiting a gynaecology outpatient department: evaluation of an in-house PCR assay for detection of *Chlamydia trachomatis*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:24–33. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

8. Malhotra M, Bala M, Muralidhar S, Khunger N, Puri P. Prevalence of sexually transmitted infections in patients attending a tertiary care hospital in North India -a retrospective Study. Indian J Sex Transm Dis.2008;29:82–5.

9. Mittal A. Genital chlamydiasis. ICMR Bull. 1992;22:103–6.

10. Hills S, Black CM, Newhall J, Walsh C, Groseclose SL. New opportunities for chlamydia prevention: applications of Science to public health Practice. *Sex Transm Dis.* 1995;22:197–202. [[PubMed](#)]
11. Miller EK. Diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection. *Am Fam Physician.* 2006;73:1411–6. [[PubMed](#)]
12. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. 2010
13. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis*: progress and problems. *J Infect Dis.* 1999;179:S380–3. [[PubMed](#)]
14. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to Public health policy and Practice: the contribution of sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999;75:3–17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
15. Ward ME, Ridgway G. Chlamydia. In: Collier L, Balows A, Sussman A, editors. *Topley and Wilsons microbiology and microbial infection.* 9th ed. New York: Oxford University Press Inc; 1999. pp. 1331–6.
16. Novak M, Novak D. Risk factors for *Chlamydia trachomatis* infection among users of an internet-based testing service in Sweeden. *Sex Reprod Health.* 2013;4:23–7. [[PubMed](#)]
17. Stamm WE, Batteiger BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venerum and other Genital Infections) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.

УДК 616.1(523.41) (077.25)

Особливості змін прооксидантно-антиоксидантних процесів у легенях при формуванні експериментального алергічного альвеоліта і адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція тіотриазоліном

В. Б. Пиндус, І.В.Пиндус

Медичний інститут. Львів

Ключові слова: експериментальний алергічний альвеоліт, адреналінове пошкодження міокарда, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, тіотриазолін.

Екзогенний алергічний альвеоліт (АА) займає 2,4% від усієї патології бронхолегеневого апарату і щорічно зростає кількість виявлених його видів [1]. Це захворювання призводить до розвитку таких ускладнень як пневмосклероз, дихальна недостатність, спричиняє тимчасову чи навіть постійну втрату працездатності, особливо в умовах поєднання різних недуг.

Процеси перекисного окиснення ліпідів відбуваються в організмі людини та тварини як за фізіологічних, так і за патологічних станів і відіграють важливу роль в патогенезі як алергічних, так і серцево-судинних захворювань тому, що при алергії, гіпоксії, стресі, запаленні спостерігається активізація вільнорадикального окиснення та надмірне утворення продуктів ліпопероксидації, які зумовлюють пригнічення системи антиоксидантного захисту та сприяють і викликають алергічні і запальні процеси в організмі [2].

На сьогодні не до кінця вивченим залишається патогенез АА, зокрема роль процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) та стану антиоксидантного захисту (АОЗ) в механізмах розвитку цього захворювання. Також не з'ясовані механізми формування АА в умовах адреналінового пошкодження міокарда (АПМ), не встановлено дію тіотриазоліну на маркери

процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС) при цих двох поєднаних патологіях.

Тому метою наших експериментальних досліджень було визначити вміст продуктів ліпопероксидації і активність ферментів антиоксидантної системи в легенях у динаміці розвитку алергічного альвеоліту в умовах адреналінового пошкодження міокарда та встановити на них вплив препарату тіотриазолін.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення експериментальних досліджень тварин розподілили на п'ять груп. Першу (контрольну групу) склали інтактні морські свинки у кількості 8-ми особин. Друга група – (21 тварина) з експериментальним АА. Третя група – (21 тварина) з АПМ. Четверта група (21 морська свинка) з АА та АПМ. Усі тварини у другій, третій, четвертій групах були поділені на підгрупи по 7 мурчаків у кожній і виводились з експерименту відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби. П'ята група – 7 тварин з АА та АПМ на 24-у добу експерименту після застосування препарату тіотриазолін, який вводили впродовж 10 днів (з 14-ої по 24-у доби) внутрішньом'язово у дозі 50 мг/кг маси.

Тварин декапітували на 1-у, 14-у, 24-у доби після введення антигену та адреналіну під ефірним наркозом і забирали легені для приготування гомогенату для проведення біохімічних досліджень.

Всі експерименти на тваринах були проведені при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447/IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [3], адреналінове пошкодження міокарда - на основі методу О. О. Маркової [4].

Вміст діє нових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова [5], малоновий діальдегід (МДА) – Е. Н. Коробейнікова [6], супероксиддисмутазу (СОД) за методом R. Fried [7], каталазу (КТ) – за R. Holmes [8]. Визначення активності глутатіонпероксидази (ГПО) проводили за методом Архипової О.Г. [9].

Одержані цифрові результати обробляли статистичним методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати наших досліджень показали, що вміст ДК в легенях піддослідних тварин порівняно з контрольною групою зростає на 26,3 % ($p < 0,05$), 59,0 % ($p < 0,05$) і 91,9 % ($p < 0,05$) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку експериментального АА, що свідчить про надмірне утворення продуктів перекисного окислення ліпідів.

Дослідження іншого компонента ліпопероксидації – малонового діальдегіда виявило поступове підвищення його рівня в легенях на 70,6 % ($p < 0,05$), 112,5 % ($p < 0,05$) і 120,9 % ($p < 0,001$) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби формування АА.

Інтенсивне нагромадження продуктів прооксидантної системи зумовлювало порушення в системі антиоксидантного захисту за умов формування експериментального АА. Так на 1-у добу спостерігалось незначне підвищення активності СОД на 10,2 % ($p < 0,05$), а далі на 14-у і 24-у доби експерименту цей фермент зазнав достовірно інших, протилежних змін, зокрема відбулося відповідне зниження активності СОД на 22,7 % ($p < 0,05$) і 29,7 % ($p < 0,05$) порівняно з першою групою тварин.

Найбільш виражених змін зазнала активність глутатіонпероксидази. Встановлено, суттєве підвищення активності ГПО в легенях на 50,9 % ($p < 0,05$) на 1-у добу експерименту, далі активність цього ферменту була

зниженою на 26,5 % ($p < 0,05$) і на 48,4 % ($p < 0,05$) проти інтактної групи тварин відповідно на 14-у і 24-у доби розвитку АА.

Аналогічного напрямку зрушень зазнавала активність каталази. Вона на 1-у добу спочатку зростала на 21,5 % ($p < 0,05$) а згодом на 14-у і 24-у доби була відповідно зниженою на 25,3 % ($p < 0,05$) і 42,4 % ($p < 0,05$) відносно контролю.

У групі тварин з АПМ в усі періоди його формування, спостерігалось поступове зростанням рівня ДК в легенях відповідно на 34,1 % ($p < 0,05$), 66,2 % ($p < 0,05$) і 97,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Рівень МДА в легенях поетапно зростав на 1-у, 14-у і 24-у доби АПМ відповідно на 81,5 % ($p < 0,05$), 101,5 % ($p < 0,05$) і 130,2 % ($p < 0,05$) проти першої групи тварин.

Нами встановлено, що активність СОД в легенях на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку АПМ поступово знижується відповідно на 15,4 % ($p < 0,05$), 22,2 % ($p < 0,05$), 27,1 % ($p < 0,05$), КТ на 17,5 % ($p < 0,05$), 24,4 % ($p < 0,05$), 43,9 % ($p < 0,05$) та ГПО на 21,8 % ($p < 0,05$), 31,3 % ($p < 0,05$) і 50,9 % ($p < 0,05$) відносно контролю, що свідчило про депресію АОС в усі періоди спостережень, а особливо на 24-у добу експерименту.

Результати біохімічних досліджень показали, що за умов поєднання АА та АПМ відбувалося поступове надмірне утворення продуктів ПОЛ, зокрема зростав вміст ДК в легенях на 51,8 % ($p < 0,05$), 108,8 % ($p < 0,05$) і 118,6 % ($p < 0,05$) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби експерименту в порівнянні з інтактними тваринами (рис. 1).

Експериментальний АА, що розвинувся при АПМ супроводжувався зростанням концентрації МДА в легенях на 77,6 % ($p < 0,05$), 98,4 % ($p < 0,05$) і 134,3 % ($p < 0,05$) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби відносно першої групи тварин.

Активність СОД в легенях на 1-у добу експериментального АА та АПМ помірно зросла лише на 10,8 % ($p < 0,05$), а далі на 14-у і 24-у доби

експерименту відбувалося помітне зниження активності цього ферменту відповідно на 28,8 % ($p < 0,05$) і на 43,8 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

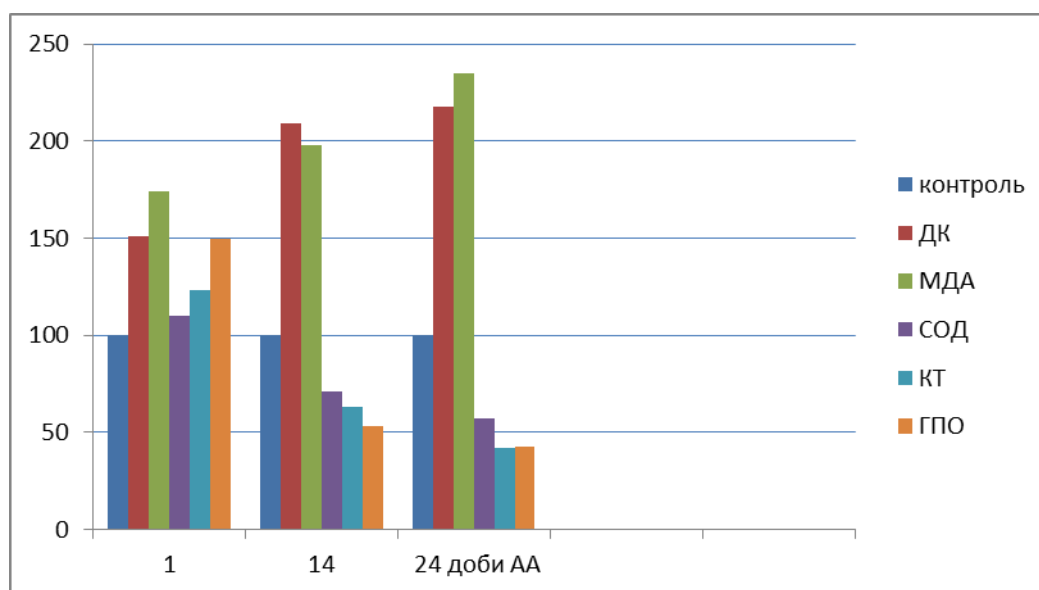


Рисунок 1. – Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в легенях при АА та АПМ (% від контролю)

Визначення іншого ферменту АОС- каталази в легенях за умов поєднаної патології показало незначне її підвищення на 23,3 % ($p < 0,05$) на 1-шу добу, а пізніше на 14-у і 24-у доби експерименту спостерігалось зниження активності КТ відповідно на 36,8 % ($p < 0,05$) і 58,3 % ($p < 0,05$) відносно контролю.

Аналогічного напрямку змін зазнавала активність ГПО. На першу добу експерименту спостерігалось зростання на 51,1 % ($p < 0,05$), а на 14-у і 24-у доби - зниження відповідно на 48,2 % ($p < 0,05$) і 62,8 % ($p < 0,05$) відносно контролю (рис. 1).

Таким чином, дослідження показників ПОЛ (ДК і МДА) та АОС (СОД, КТ і ГПО) в легенях тварин при формуванні АА і АПМ показало поступове зростання маркерів прооксидантної системи впродовж тривалості експерименту та спочатку підвищення на 1-у добу, а згодом (на 14-у і 24-у доби) помітне пригнічення антиоксидантної системи, що вказувало на формування оксидантного стресу, який очевидно може активізувати алергічний процес, викликати розвиток ускладнень та погіршити прогноз та терапію алергічного альвеоліту.

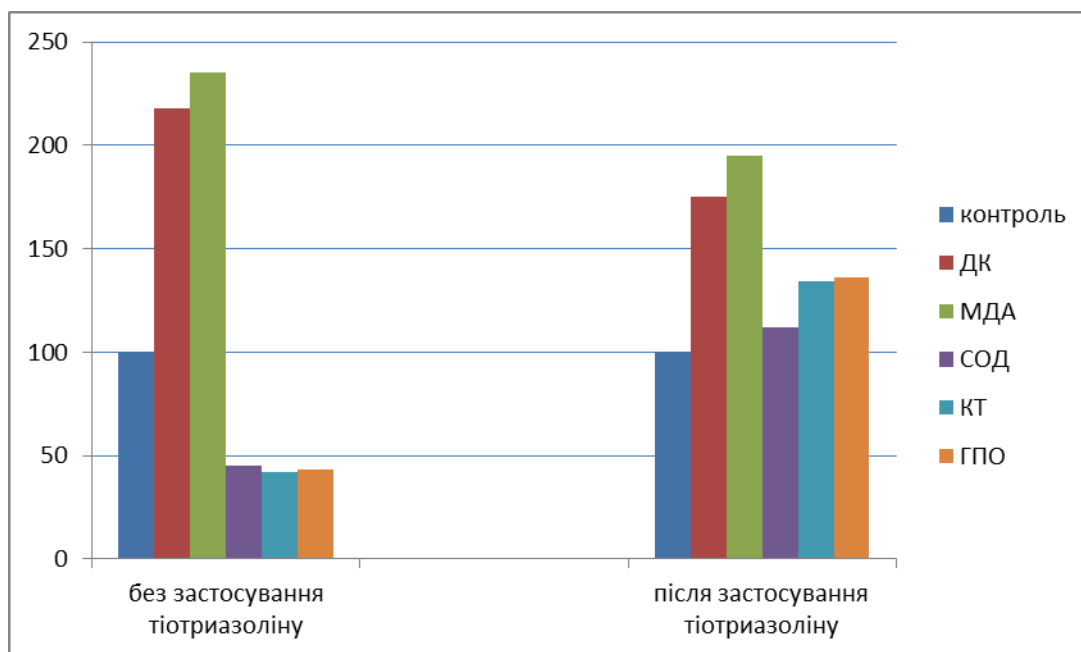


Рисунок 2– Вплив тіотриазоліну на показники ПОЛ і активність АОС в легенях при АА та АПМ (% порівняння без та після застосування тіотриазоліну на 24-у добу експерименту)

Застосування препарату тіотриазолін при АА та АПМ зумовлювало зниження в легенях вмісту ДК на 43,8 % ($p < 0,05$) і МДА на 40,5 % ($p < 0,05$) проти групи тварин з цими експериментальними моделями хвороб, які не піддавалися впливу лікарського засобу (рис. 2).

Використання тіотриазоліну спричинило помітне підвищення активності СОД на 57,6 % ($p < 0,05$), КТ на 91,8 % ($p < 0,05$) і ГПО на 92,8 % ($p < 0,05$) в легенях при АА на тлі АПМ проти групи тварин, яким не вводили цей препарат, що вказувало на його антиоксидантний вплив (рис. 2).

Висновки

Підсумовуючи вищевикладене можна зробити такі висновки: експериментальний АА та АПМ супроводжується надмірним поступовим нагромадженням в легенях продуктів ПОЛ (ДК і МДА) та пригнічення АОС особливо на 14-у і 24-у доби; за умов поєднання АА та АПМ відбувається розвиток оксидантного стресу, який проявляється підвищенням вмісту ДК і МДА та депресією активності СОД, КТ і ГПО в легенях особливо на 14-у і 24-у доби експерименту; застосування препарату тіотриазолін за умов

формування АА та АПМ зумовлює позитивний коригуючий вплив на порушенні маркери метаболічних процесів.

Особенности изменений прооксидантно-антиоксидантных процессов в легких при формировании экспериментального аллергического альвеолита на фоне адреналинового повреждения миокарда и их коррекция тиотриазолином

В. Б. Пиндус, И. В. Пиндус

В работе установлено, что экспериментальный аллергический альвеолит (ЭАА) в условиях адреналинового повреждения миокарда (АПМ) сопровождается постепенным возрастанием содержания диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (1-е, 14-е, 24-е сутки) и увеличением активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы (КТ) в легких морских свинок на 1-е сутки эксперимента с постепенным снижением активности исследуемых ферментов в поздние периоды (14-е и 24-е сутки) развития этих моделей заболевания. Применение тиотриазолина вызывало снижение уровня ДК и МДА и возрастание активности ферментов – СОД, ГПО и КТ в легких при ЭАА и АПМ.

Features of changes of prooxidant-antioxidant processes in the lungs in the formation of experimental allergic alveolitis and adrenal damage of the myocardium and their correction by thiotriazolinum.

V. B. Pyndus, I. V. Pyndus

It was found that experimental allergic alveolitis (EAA) under conditions of adrenaline myocardial damage (AMD) is accompanied by a gradual increase in the content of diene conjugates (DC) and malonic dialdehyde (MDA) (1st, 14th, 24th day) and superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO) and catalase

(CT) activities in guinea pig lungs on the 1st day of the experiment with a gradual decrease in the activity of the studied farmers in the late periods (14th and 24th) of the development of these disease models. The use of thiotriazolin caused a decrease in the level of DC and MDA and an increase in the activity of enzymes - SOD, GPO and CT in the lungs with EAA and AMD.

Список літератури:

1.Регеда М.С. Алергічні захворювання легенів / М.С. Регеда // Монографія. – Львів, 2009. С. – 342.

2. Байда М.Л. Активність супероксиддисмутази в трахеї мурчаків в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2012. Спеціальний випуск № 1. С. 241.

3.Орехов О.О., Кириллов Ю.А. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите // Архив патологии, 1985. - №10. – С.54-61.

4.Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова // Укрмедкнига, Тернопіль, 1998. - С. 152.

5.Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К.: Здоровье, 1989. – С.170 – 171.

6.Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н.Коробейникова // Лаб.дело. -1989. - №7. – С.8 – 10.

7.Fried R. Enzymatik and non-enzymatic assay of superoxide ifilii/ R.Fried//Biochemie. – 1975. – Vol.57,№5. – P. 657-660.

8.Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holms, C.Masters// FEBS Lett. – 1970. Vol. 11, №11. – P. 45-48.

9. Определение активности пероксидазы в крови / Под ред. Г. Архиповой. Методы исследования в профпатологии. М.: Медицина, 1988. С. 153.

УДК: 618.3(477.83)(088.27)

**СТВОРЕННЯ РЕЄСТРУ ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА РИЗИКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
СЕРЕД ВАГІТНИХ ЖІНОК САМБІРСЬКОГО ТА БРОДІВСЬКОГО
РАЙОНІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

О.М. Маланчук

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» Львів

Ключові слова: генетичні чинники, екстрагенітальні захворювання, перинатальні ускладнення, прекоцепційна профілактика.

Перебіг нормальної вагітності супроводжується значними змінами функціонування практично всіх фізіологічних систем і напруженням пристосувальних процесів до нових вимог. Ураховуючи напруженість механізмів адаптації організму матері під час вагітності та наявність факторів, здатних негативно вплинути на перебіг вагітності (екстрагенітальні захворювання, стреси та ін.), формуються ускладнення гестації та пологів, які супроводжуються дезадаптацією в системі “мати-плацента-плід” і, як наслідок порушенням функціонального стану і розвитку плода [5,8].

У структурі антенатальної охорони плода протягом усього терміну гестації, плід є об’єктом турботи про стан його здоров’я [4,6]. Спостереження за станом здоров’я плода є складним і далеко не вирішеним питанням, як з медичних і з технічних аспектів, так і з етичних міркувань [4,8]. Ефективне спостереження за станом здоров’я плода вимагає вдосконалення програми пренатальної діагностики з урахуванням технологічних та етичних аспектів. При цьому, ефективне запобігання перинатальним втратам потребує профілактичних заходів задовго до народження дитини в межах програми прекоцепційної профілактики.

Ефективна профілактика генетично детермінованих репродукційних втрат є вагомим внеском в покращання демографічної ситуації у країні і

повинна розроблятися з урахуванням регіональних особливостей техногенного забруднення довкілля та генетичної структури популяції. В Україні ще не створена єдина 3-х рівнева система попередження вродженої і спадкової патології, за якою ВООЗ поділила світ на розвинуті та нерозвинуті країни. Але підстави для реалізації такої системи реальні. Так, аналіз частоти та спектру генетично детермінованих репродукційних втрат, оцінка ефективності прекоцепційної профілактики і пренатальної діагностики, вдосконалення медико-генетичної допомоги населенню можуть бути основою для її створення. Усі ці напрямки спрямовані на безпечну вагітність, вдалі роди й народження здорової дитини [7].

В Україні стан соматичного здоров'я жінки має негативний вплив на рівень репродукційного здоров'я і у жінок репродукційного віку (15 - 49 років) характеризується сьогодні розповсюдженістю захворювань системи кровообігу, частота яких суттєво вища, чим в економічно розвинутих країнах [1,9].

Зниження частоти народження хворих дітей можливе тільки при комплексному послідовному проведенні діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, починаючи з планування сім'ї [2,8].

Актуальність роботи полягає у використанні доступних методів дослідження функціонального стану організму вагітних, які дозволять своєчасно проводити профілактичні заходи з метою попередження тяжких акушерських ускладнень та перинатальних втрат.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проводились експедиційні виїзди в Самбірський та Бродівський райони Львівської області з метою створення реєстру жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології серед вагітних жінок. Проводилось вивчення первинної документації та формування потоку пацієнтів для медико-генетичного консультування в умовах Львівського міжобласного медико-генетичного центру.

Критеріями відбору при формуванні реєстру жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології в групу ризику були:

- наявність обтяженого репродуктивного анамнезу (самовільні викидні, померлі діти, антенатальна загибель плода, позаматкова вагітність, передчасні роди, непліддя, діти з ПВР);
- ускладнений перебіг даної вагітності (ПВР плода, підозра на ПВР плода (ультразвукові та біохімічні маркери), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП), багатовіддя, тривала загроза переривання вагітності);
- наявність певної екстрагенітальної патології, а саме: вроджені вади системи кровообігу, цукровий діабет та патологія сечовидільної системи;
- вік матері понад 35 років.

У Самбірському районі на обліку перебувало 1116 вагітних, з яких до групи ризику увійшло 130 (11,6%). У Бродівському районі – 600 вагітних, з них до групи ризику увійшло 51 (10,2%). Вік жінок, що обстежували був у межах від 18 до 45 років.

Вікова характеристика вагітних жінок групи ризику представлена в табл.1.

Таблиця 1.

Вікова характеристика вагітних жінок групи ризику

Вікова група	< 20		20-24		25-29		30-35		>35	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Самбірський район (n=130)	23	17,7	25	19,2	41	31,5	27	20,8	14	10,8
Бродівський район (n= 51)	11	21,5	9	17,7	20	39,2	9	17,7	2	3,9

Як видно з табл. 1, за віковим цензом переважну більшість серед вагітних групи ризику склали жінки віком від 25 до 29 років (31,5 та 39,2% відповідно).

Дані про репродуктивний анамнез у жінок групи ризику представлені в табл. 2.

Таблиця 2.

Характеристика репродуктивного анамнезу у вагітних жінок групи ризику

Репродуктивний анамнез	Самбірський район		Бродівський район	
	Абс.	%	Абс.	%
Самовільні викидні	36	40,0	16	37,2
Артифіційний аборт	16	17,8	5	11,6
Аntenатальна загибель плода	6	6,7	3	7,0
Позаматкова вагітність	6	6,7	5	11,6
Передчасні пологи	16	17,8	8	18,6
Непліддя	8	8,8	6	14,0
Діти з ПВР	2	2,2	-	-
Ускладнений репродукційний анамнез	90	69,2	43	70,5
Неускладнений репродукційний анамнез	40	30,8	18	29,5
Всього	130	100	51	100

Як видно з показників, наведених у табл.2, значна більшість серед жінок групи ризику мала ускладнений репродукційний анамнез - 69,2 та 70,5% відповідно. Найбільшу частку серед репродукційних втрат у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології склали самовільні викидні 40,0 та 37,2% відповідно.

При формуванні реєстру у 34,6% жінок групи ризику Самбірського та у 31,4% жінок групи ризику Бродівського району виявлена екстрагенітальна патологія. Дані про нозологічний спектр екстрагенітальної патології у жінок групи ризику наведені у табл.3.

Таблиця 3.

Екстрагенітальна патологія у вагітних жінок групи ризику

Екстрагенітальна патологія	Самбірський район (n= 130)		Бродівський район (n=51)	
	Абс.	%	Абс.	%
ПВР системи кровообігу	8	6,2	5	9,8
Цукровий діабет	2	1,5	1	2,0
Патологія сечовидільної системи	35	26,9	10	19,6
Всього	45	34,6	16	31,4

Серед нозологічного спектру екстрагенітальної патології жінок Самбірського району: 26,9% становить патологія сечовидільної системи, 6,2% - ПВР системи кровообігу, 1,5% - цукровий діабет. А серед жінок Бродівського району: 9,8% становлять ПВР системи кровообігу, 19,6% - патологія сечовидільної системи, 2,0% - цукровий діабет.

Особливості гінекологічного анамнезу у жінок групи ризику подано у табл.4.

Таблиця 4.

Особливості гінекологічного анамнезу у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології

Показники	Самбірський район		Бродівський район	
	Абс.	%	Абс.	%
Міома матки	10	21,74	2	12,50
Апоплексія	20	43,48	5	31,25
Ерозія шийки матки	10	21,74	5	31,25
Позаматкова вагітність	6	13,04	4	25,0
Ускладнений анамнез	46	35,4	16	31,3
Неускладнений анамнез	84	64,6	35	68,7
Всього	130	100	51	100

Як видно з даних табл. 4, у 46 (35,4%) жінок Самбірського району з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології був обтяжений гінекологічний анамнез: відмічалось 20 випадки апоплексії яєчників, по 10 випадків ерозії шийки матки та міоми матки, 6 випадків позаматкової вагітності. У 16(31,3%) жінок Бродівського району був обтяжений гінекологічний анамнез: відмічалось по 5 випадків апоплексії яєчників та ерозії шийки матки, 4 випадки позаматкової вагітності та 2 випадки міоми матки. Неускладнений гінекологічний анамнез відмічено у 84 (64.6%) та 35 (68,7%) жінок даних груп відповідно.

Нами проведено вивчення перебігу вагітності у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології. Отримані результати представлені у табл. 5.

Таблиця 5.

Характеристика перебігу вагітності у жінок групи ризику

Ускладнення вагітності	Самбірський район		Бродівський район	
	Абс.	%	Абс.	%
Загроза переривання вагітності	27	30,0	10	25,6
Ранній гестоз	15	16,7	5	12,8
Анемія вагітних	13	14,4	6	15,4
Прееклампсія вагітних	15	16,7	4	10,3
СЗРП	7	7,8	4	10,3
Пієлонефрит вагітних	2	2,2	8	20,5
Аntenатальна загибель плода	2	2,2	-	-
Багатовіддя	7	7,8	2	5,1
ПВР плода	2	2,2	-	-
Ускладнений перебіг вагітності	90	69,3	39	76,5
Неускладнений перебіг вагітності	40	30,7	12	23,5
Всього	130	100	51	100

Як видно з даних табл. 5, у 90 (69,3%) жінок Самбірського району та 39 (76,5%) жінок Бродівського району з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології спостерігався ускладнений перебіг вагітності: найчастіше спостерігалась загроза переривання вагітності: у 30,0% жінок Самбірського району та у 25,6% жінок Бродівського району. Серед жінок групи ризику Самбірського району у 16,7% випадках спостерігався ранній гестоз та преєклампсія, у 14,4% - анемія вагітних, у 7,8% - виявлено СЗРП та багатовіддя, у 2,2% - виявлена антенатальна загибель плода. У жінок Бродівського району у 20,5% спостерігався пієлонефрит вагітних, у 15,4% - анемія вагітних, у 12,8% спостерігався ранній гестоз, у 10,3% - преєклампсія вагітних та СЗРП, у 5,1% було діагностовано багатоводдя.

Дані про завершення вагітності у жінок групи ризику представлені в табл. 6.

Таблиця 6.

Характеристика завершення вагітності у жінок групи ризику

Завершення вагітності	Самбірський район	Бродівський район
Самовільний до 22 тиж.	13 (10,0%)	7 (13,7%)
Передчасні роди	6 (4,6%)	7 (13,7%)
Термінові роди	53 (40,8%)	14 (27,5%)
Вагітність прогресує	58 (44,6%)	23 (45,1%)
Всього	130 (100,0%)	51 (100,0%)

Аналізуючи показники табл. 6 виявлено, що серед жінок групи ризику Бродівського району у 13,7% випадках відбулося самовільне переривання вагітності в терміні до 22 тижнів та передчасні пологи. Серед жінок Самбірського району у 10,0% випадках відбулося самовільне переривання вагітності в терміні до 22 тижнів, передчасні пологи становили лише 4,6%.

Висновки

1. Переважну більшість серед вагітних з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології Самбірського та Бродівського районів склали жінки віком від 25 до 39 років (31,5% та 39,2% відповідно).

2. Значна більшість серед жінок групи ризику мала ускладнений репродукційний анамнез - 69,2% Самбірського та 70,5% Бродівського районів.

3. Найбільшу частку серед репродукційних втрат у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології склали самовільні викидні 40,0% та 37,2% відповідно.

4. Екстрагенітальна патологія виявлена у 34,6% жінок групи ризику Самбірського та у 31,4% жінок групи ризику Бродівського району.

5. У 35,4% жінок групи ризику Самбірського району та у 31,3% жінок Бродівського району був обтяжений гінекологічний анамнез.

6. У 69,3% жінок Самбірського району та у 76,5% жінок Бродівського району з екстрагенітальними захворюваннями та ризиком перинатальної патології спостерігався ускладнений перебіг вагітності: найчастіше спостерігалась загроза переривання вагітності: у 30,0% жінок Самбірського району та у 25,6% жінок Бродівського району.

7. Серед жінок групи ризику Бродівського району у 13,7% випадках відбулося самовільне переривання вагітності в терміні до 22 тижнів та передчасні пологи. Серед жінок Самбірського району у 10,0% випадках відбулося самовільне переривання вагітності в терміні до 22 тижнів, а передчасні пологи становили 4,6%.

СОЗДАНИЕ РЕЕСТРА ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РИСКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН САМБОРСКОГО И БРОДОВСКОГО РАЙОНОВ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А.Н. Маланчук

Проводилось изучение первичной документации и формирование потока пациентов для медико-генетического консультирования в условиях Львовского медико-генетического центра. В Самборском районе на учете состояло 1116 беременных, из которых в группу риска вошло 130 (11,6%). В Бродовском районе – 600 беременных, из которых в группу риска вошло 51 (10,2%).

A REGISTRY CREATING OF WOMEN WITH EXTRAGENITAL DISEASES AND PERINATAL PATHOLOGY RISK AMONG PREGNANT WOMEN FROM THE SAMBORSKY AND BRODOVSKY DISTRICTS OF THE LVIV REGION

O.M. Malanchuk

The study of primary documentation and the formation of a patient flow for medical genetic counseling in the conditions of the Lviv Medical Genetic Center were conducted. In the Samborsky District, 1,116 pregnant women were registered, 130 of whom were at risk (11.6%). In the Brody district - 600 pregnant women were registered, 51 of whom were at risk (10.2%).

Список літератури

1. Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища. “Здоровье ребенка”. № 6 (9). 2007. С. 82 – 87.
2. Грищенко В.О., Бобрицкая В.В., Демченко О.Б. Пути решения проблемы перинатальных потерь. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.:Інтермед. 2011. С. 205-209.
3. Грузинцева Н.А., Сенів О.Я. Пренатальний моніторинг та аналіз раннього неонатального періоду у новонароджених з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкової патології. Таврический медико-биологический вестник. 2012. №2, ч.1. С.90 -93.

4. Давидова Ю.В., Баранова В.В., Апресова К.Г. Психологічний стан жінок , які втратили дитину або народили дитину інваліда. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.:Інтермед. 2011. С. 238-244.

5. Дубченко А.А., Ліхачов В.К., Мітюніна Н.І. Зміни структури вроджених вад розвитку та перинатального генетичного вантажу за період 2003 - 2010 роки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.:Інтермед. 2011. С. 311-314.

6. Запорожан В.М., Міщенко В.П., Руденко І.В. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.:Інтермед. 2011. С. 364-369.

7. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщин – важнейшая проблема современности. Здоровье женщины. 2013. №1. С. 100-102.

8. Подольський В.В. Дронова В.Л., Теслюк Р.С. Особливості репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку з шкідливими звичками. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.:Інтермед. 2011. С. 686-689.

9.Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 1999. 815 с

**МІСЦЕ ТА МЕЖІ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ТА
ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА АДЕНОМУ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

М. М. Галун, А. А. Мостовий

Медичний інститут. Львів

Ключові слова: аденома передміхурової залози (АПЗ). Місце та межі медикаментозного лікування АПЗ: монотерапія і комбінована терапія – α адреноблокаторами (α -АБ) та інгібіторами 5α – редуктази (5α -Р); оперативне втручання.

Епідеміологічні дослідження засвідчують, що більше половини чоловіків, старших 60-років страждають на АПЗ. Отож, дане захворювання будучи тісно пов'язаним зі старінням чоловічого населення є соціально-економічно-медичною проблемою практично у всіх країнах світу, включно і з Україною [3, 15].

Якщо до кінця 90-х років ХХ століття реальної альтернати оперативному лікуванню хворих на АПЗ (аденомектомія) практично не було, то сьогодні в арсеналі лікарів-урологів – широкий вибір різноманітних методів – від ТУРАП та її модифікацій, ендоскопічної лазерної хірургії АП аж до медикаментозної терапії α -АБ та інгібіторами 5α -Р. Тим не менше, вибір оптимального методу лікування хворих на АПЗ залишається актуальною, дискусійною та надзвичайно складною проблемою сучасної урології [11, 12].

Хірургічне втручання (відкрита аденомектомія) показано при ускладненні АПЗ рецидивуючою ГЗС, гематурією, які не піддаються консервативному лікуванню, пухлинами, каменями та великими

дивертикулами сечового міхура, інфекцією сечових шляхів, надто великими розмірами аденоми 100 см³ і більше, порушенням функції нирок [14, 39].

З кінця 90-х років ХХ століття в медикаментозному лікуванні хворих на АПЗ широке визнання отримали два стратегічні напрями: перший – спрямований на зниження підвищеного симпатичного тонуусу α -АР гладкої мускулатури ПЗ, її капсули, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри і другий – направлений на пригнічення простатичних андрогенів як причини збільшення ПЗ [36]. Широка популяризація медикаментозної терапії у хворих на АПЗ ґрунтується з однієї сторони – логічним бажанням пацієнтів уникнути операції, а з іншої – виясненням природи ІФВО (динамічного її компонента) та появою і впровадженням в клінічну практику лікарських засобів патогенетично спрямованої дії – α -АБ і інгібіторів 5α -Р [23].

За останні 10-20 років відбулась зміна акцентів у лікуванні хворих на АПЗ. Загальна тенденція зводиться до зниження частоти хірургічних втручань та збільшення числа хворих, які піддаються медикаментозному лікуванню [2,13].

Таким чином, на зміну тотальному запереченню можливості медикаментозної терапії у хворих на АПЗ прийшло широке використання фармакологічних засобів, зокрема α -АБ (доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин тощо) та інгібіторів 5α -Р (фінастерид, дутастерид). Медикаментозне лікування показано хворим з помірно вираженою симптоматикою, неускладненою АПЗ і охоплює понад 80% пацієнтів [8]. Нині можна констатувати, що АПЗ вже давно вийшла за межі поняття “хірургічного захворювання“. Значна частина хворих в сучасному світі отримує позитивну консервативну медикаментозну терапію як альтернативу оперативному лікуванню даного захворювання, спрямовану на зменшення клінічних проявів хвороби, зниження уродинамічних параметрів та об’єму АП, уповільнення прогресування процесу, покращення якості життя [1]. Переваги медикаментозного лікування α_1 -АБ і інгібіторами 5α -Р хворих на АПЗ порівняно з аденомектомією чи то ТУРАП доведені численними

клінічними дослідженнями урологів всього світу, вказуючи на їх безпечність, відсутність післяопераційних ускладнень та летальності, ефективність [14].

Починаючи з 70-х років ХХ століття завдяки працям М. Caine et al. (1975, 1976) α -АБ стали першою альтернативою до оперативного лікування розладів сечовипускання у хворих на АПЗ [21,22]. Це було спричинено виявленням деяких аспектів етіопатогенезу, зокрема природи ІФВО при АПЗ. Так, поряд з механічним її компонентом (61%) [21], зумовленим збільшеною аденомою, виявлено динамічний компонент ІФВО (39%) [13], обумовлений наявністю підвищеної активності α -АР, розташованих у гладкій мускулатурі ПЗ, її капсули, шийці сечового міхура, простатичної частини уретри, з підвищенням їх тонусу [25]. Хоч деякі дані засвідчують, що 70-75% хворих на АПЗ страждають саме на іритативні розлади сечовипускання [35]. Механізм дії α -АБ зводиться до розслаблення гладкої мускулатури вказаних вище анатомічних структур внаслідок блокади їх α -АР, а відтак до зменшення розладів сечовипускання; збільшення об'ємної швидкості потоку сечі, зменшення кількості залишкової сечі, покращення параметрів уродинаміки. Отож, довготривале лікування α -АБ хворих на АПЗ призводить до значного зменшення як суб'єктивних, так і об'єктивних проявів захворювання, тобто нівелювання динамічного компонента ІФВО [23].

Узагальнені дані медикаментозного лікування хворих на АПЗ α -АБ засвідчують про зменшення клінічних проявів захворювання в середньому на 35-50%, покращення уродинамічних показників: збільшення максимальної швидкості потоку сечі в середньому на 50%. Довготривале медикаментозне лікування α_1 -АБ зменшує ймовірність виникнення ГЗС, але не змінює об'єму ПЗ і рівня ПСА в сироватці крові. Безперервне, упродовж від 6-ти міс. до 5-ти років, медикаментозне лікування α^1 -АБ вказує на його ефективність та безпечність [4].

Чисельні дослідження вказують на майже практично однакову клінічну ефективність, безпечність, рівно ж як і спектр побічних реакцій усіх селективних α -АБ у лікуванні розладів сечовипускання, спричинених АПЗ,

особливо на початкових її стадіях [23]. І хоча медикаментозна терапія не позбавляє хворих від АПЗ, вона (терапія) дає можливість значно зменшити клінічні прояви захворювання, тобто СНСШ і покращити якість життя пацієнтів. Сучасна фармакотерапія дозволяє багатьом хворим запобігти прогресуванню хвороби і її ускладнень, а отже уникнути небажаного оперативного втручання і пов'язаних з ним можливих ускладнень [24]. Ефективність медикаментозної терапії α -АБ у хворих на АПЗ складає від 86,7% [6] до 90% [5]. Враховуючи високу ефективність та малу кількість побічних ефектів, селективні α -АБ стали препаратами вибору в медикаментозній терапії хворих на АПЗ [15,16].

Отже, результати довготривалого безперервного консервативного лікування хворих на неускладнену АПЗ α -АБ, за даними численних досліджень та власного досвіду, вказують на зменшення або усунення як іритативних проявів захворювання чи то симптомів накопичення, подразнення у вигляді ноктурії, полакіурії, імперативних покликів на сечовипускання, наказового (імперативного) нетримання сечі, так і обструктивних симптомів чи то проявів спорожнення, зокрема ослаблення струменя сечі, переривчастості і затримки початку сечовипускання, відчуття неповного спорожнення сечового міхура.

Можна з впевненістю припустити, що в ХХІ столітті хворі на АПЗ лікуватимуться в основному медикаментозно, з забезпеченням високої якості життя, а науково обґрунтована профілактика цього захворювання стане реальністю [9].

Одним із чинників збільшення АПЗ є перетворення Т у ДГТ під дією ферменту простати 5α -Р [34]. Тому, патогенетичне лікування цієї патології спрямоване на інгібіцію ферменту 5α -Р, тобто пригнічення, зупинку перетворення Т в ДГТ, а відтак, як результат, призупинення росту аденоми, зменшення її об'єму, що в кінцевому рахунку призводить до зниження проявів механічного компонента ІФВО, покращуючи в т. ч. якість сечовипускання [9].

Відомі два типи 5 α -Р: тип 1-й, розповсюджений у всіх тканинах, включаючи простату [18]. Для блокування ферменту 5 α -Р застосовують лікарські засоби – фінастерид (проскар), дутастерид (аводарт), які пригнічують перехід вільного Т в ДГТ. Ефективність цих препаратів неоднакова із-за різних механізмів точок їх прикладання. Так, фінастерид селективно інгібує 5 α -Р 2-го типу, тобто пригнічує перетворення Т в ДГТ на рівні ПЗ; препарат не зв'язується з АР і не володіє побічними ефектами, характерними для гормонів [26]. З іншого боку, виявлені нові лікувальні властивості фінастериду – його здатності активізувати апоптоз стромы і епітелію простати, що в кінцевому результаті призводить до зменшення об'єму АП [40]. Встановлено, що фінастерид знижує рівень ДГТ в сироватці крові приблизно на 70% і концентрацію його (ДГТ) в простаті на 85-90% [9]. Тому, мабуть решта 30 і 15-10% рівня ДГТ в крові і простаті відповідно, є результатом активності 5 α -Р 1-го типу [19], і як результат – повернення попереднього об'єму простати з характерною симптоматикою через 2 міс. після припинення прийому препарату. Отож, недостатня ефективність фінастериду обумовлена його здатністю ізольовано інгібувати тільки 2-й тип ізоензиму 5 α -Р [12].

Аналіз численних віддалених результатів довготривалого, безперервного упродовж 4-5 років лікування хворих на АПЗ інгібітором 5 α -Р – фінастеридом, вивчених і опублікованих багатьма спеціалістами провідних клінік світу засвідчує зменшення об'єму простати від 20-30% [17, 31, 38] до 50% [9]; стихання СНСШ у 82-83%[38]; збільшення максимальної швидкості потоку сечі на 2,2-2,6 мл/с [31, 38]; зниження рівня ДГТ у 70-80% [8], зокрема в сироватці крові приблизно на 70% та в простаті на 85-90% [9, 33]; зниження ПСА сироватки крові від 52% [17] до 53,7% [31]; зниження (57%) [16] або повну відсутність ризику виникнення ГЗС упродовж всього періоду лікування [9]; зменшення ймовірності оперативного втручання (55%) [16].

Отож, констатовано об'єктивне зниження проявів механічного компонента ІФВО на фоні зменшення суб'єктивних проявів, а відтак

значного покращення якості життя пацієнтів, без будь-яких значних побічних реакцій [37].

Довготривалість, безпечність медикаментозної терапії фінастеридом засвідчує її ефективність і безпечність, добру переносимість [17]. Отож, медикаментозна терапія фінастеридом є ефективною альтернативою іншим методам лікування хворих на АПЗ, спричиняючи в т.ч. зворотний розвиток АП [8]. Ефективність фінастериду настільки висока, що, можливо, цей препарат у 3-му тисячолітті стане таким же засобом лікування даної патології, яким став свого часу аспірин у лікуванні серцево-судинних захворювань [20].

Інгібітор 5α -P – дутастерид (аводарт) має подвійний інгібуючий вплив на обидва типи (ізоензими) 5α -P, що повністю пригнічує продукцію ДГТ, тобто зовсім виключає перетворення T в ДГТ. Так, уже через 4 тижні прийому препарату у 85% хворих відмічається зниження рівня ДГТ в сироватці крові на 90% та більше [26, 37].

Аналіз результатів лікування хворих на АПЗ дутастеридом упродовж 4-х років вказує на зменшення ступеня вираженості СНСШ, що виражається в зниженні сумарного бала IPSS на 6,5 і збільшенні максимальної швидкості потоку сечі на 2,7 мл/с; зниження рівня ДГТ в крові на 95,3% та концентрації ПСА на 57,2%; зменшення об'єму простати на 27,3%; зменшення ризику ГЗС на 57% і оперативного втручання на 48%. Препарат безпечний і добре переноситься хворими [33].

Відповідно до Рекомендацій Міжнародного Погоджувального Комітету 3-ї Міжнародної Наради по ДГП (1995) тільки терапія інгібіторами 5α -P є адекватним способом лікування хворих на дану патологію [39].

Результати медикаментозного лікування хворих на АПЗ інгібіторами 5α -P (фінастерид, дутастерид) тим ефективніші, чим більші розміри простати (40 см³ та більше) [8, 13]. Ці дані знаходять своє пояснення в тому, що при малих, середніх розмірах АПЗ в середньому до 40см³, частка їх гладкої мускулатури складає всього 26%, а при великих розмірах, в середньому 80см³

та більше, гладка мускулатура сягає 45% [32]. Отож, вихідний об'єм простати більше 40см³ є ключовим прогностичним чинником позитивного результату медикаментозного лікування хворих на АПЗ інгібіторами 5 α -Р [10]. Таким чином, хворим на АПЗ з невеликим її об'ємом, менше 40см³, з метою зменшення розладів сечовипускання, краще призначати α -АБ, а при об'ємі АПЗ більше 60-80см³, з метою уникнення оперативного втручання – використовувати інгібітори 5 α -Р [29], а ще краще - комбіноване консервативне медикаментозне лікування α -АБ та інгібіторами 5 α -Р [13, 15].

Ефективність і безпечність довготривалої, безперервної монотерапії α -АБ і інгібіторами 5 α -Р у хворих на неускладнену АПЗ не підлягає сумніву. Тим не менше, аналізуючи дію цих препаратів вочевидь, що окремо вони не в стані усунути одночасно механічний та динамічний компоненти ІФВО. Отож, комбінована терапія α -АБ та інгібіторами 5 α -Р, впливаючи на обидва компоненти ІФВО у хворих на АПЗ дозволяє суттєво покращити результати лікування даної патології [30]. Недавно зареєстрований і дозволений для клінічного використання дуодарт, який представляє комбінацію α -АБ тамсулозину 0,4мг і інгібітора 5 α -Р дутастериду 0,5мг – яскраве підтвердження доцільності довготривалого застосування комбінованого лікування хворих з неускладненою АПЗ, зі створенням кращої зручності для пацієнтів. Переваги комбінованої терапії очевидні, що підтверджуються аналізом як суб'єктивних, так і об'єктивних параметрів. Так, зменшення СНСШ, покращення якості сечовипускання відзначали 96% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, 74% - інгібітор 5 α -Р і 84% пацієнтів - α -АБ. Показник IPSS після комбінованої терапії знижувався на 45% проти 41 і 42% при монотерапії; позитивна динаміка за шкалою QOL (показник якості життя) була також більш вираженою при комбінованій терапії – 36% проти 33 і 23%. Максимальна швидкість потоку сечі після комбінованої терапії збільшувалась на 44%, в той час, як після монотерапії інгібітором 5 α -Р і α -АБ цей показник зазнавав менш позитивні зміни – 24 і 38% відповідно. Найбільш очевидні відмінності виявлялись в зміні об'єму ПЗ: на фоні комбінованого

лікування простата поступово зменшувалась в об'ємі, сягаючи 25% до кінця 3-го року лікування; натомість, монотерапія α -АБ не впливала на об'єм простати [7]. Комбіноване медикаментозне лікування α -АБ та інгібіторами 5α -Р знижує ризик виникнення ГЗС на 81% та оперативного втручання на 67% [27], тоді як після монотерапії інгібітором 5α -Р і α -АБ ці дані зазнавали менш позитивні зміни – 57 і 48% відповідно [28].

Найбільш суттєвим недоліком комбінованого медикаментозного лікування хворих на АПЗ α -АБ та інгібіторами 5α -Р є необхідність їх довготривалого застосування, що в умовах дефіциту фінансових засобів у населення виявляється м'яко кажучи утрудненим, а іноді практично неможливим [13]. Виходячи з того, що максимальний терапевтичний ефект α -АБ проявляється в середньому з 3-го міс. від початку лікування, а інгібіторів 5α -Р – з 4-6-ти міс., для зниження фінансового навантаження можна скористатись принципом короткотермінованої комбінації медикаментозного лікування хворих на АПЗ. Отож, спочатку призначають обидва препарати одночасно упродовж 4-6 міс., тобто до проявів дії інгібітора 5α -Р, а відтак через 6 міс. відміняють α -АБ і, лікування продовжується одним інгібітором 5α -Р [13].

Узагальнені дані літератури, власний досвід вказують на те, що в більшості випадків відміна α -АБ з комбінованої медикаментозної схеми лікування не погіршує перебіг захворювання, тоді як відміна інгібітора 5α -Р з комбінованої терапії відновлює клінічні прояви захворювання в т.ч. і ОАП на попередній рівень. Отож, відміна α -АБ в комбінованому лікуванні хворих на АПЗ та продовження монотерапії інгібітором 5α -Р переноситься пацієнтами набагато легше, ніж продовження монотерапії α -АБ.

Отож, на основі аналізу даних літератури, власного досвіду, хворим на неускладнену АПЗ малих, середніх розмірів, з серйозною поєднаною патологією, яка є протипоказом до оперативного втручання, а також при відмові від операції, з метою нівелювання динамічного компонента ІФВО, на близьку перспективу, показане медикаментозне лікування α -АБ. З іншого

боку, довготривале безперервне застосування α -АБ у вигляді монотерапії, не впливаючи на зменшення ПЗ, з плином часу та прогресування хвороби, призводить до збільшення питомої ваги пацієнтів з великим об'ємом простати, з відповідними проявами захворювання в кожному конкретному випадку. Тому, хворим на АПЗ з великими її розмірами, з метою уникнення оперативного втручання, відмови від нього, на віддалену перспективу, рекомендоване застосування інгібіторів 5α -Р, а краще – комбіноване консервативне медикаментозне лікування α -АБ та інгібіторами 5α -Р.

МЕСТО И ГРАНИЦЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.М. Галун, А.А. Мостовой

На основании анализа многочисленных литературных источников, собственного опыта, представлены место и границы консервативного лечения и оперативного вмешательства у больных с АПЖ в зависимости от степени ее клинических проявлений. Основное внимание уделено патогенетической медикаментозной терапии α -АБ и ингибиторами 5α -Р, их комбинации у больных с указанной патологией.

PLACE AND SCOPE OF CONSERVATIVE TREATMENT AND SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH ADHANE OF PRE-MECHANICAL SCALE

M.M. Galun, A.A. Mostovyy

Based on the analysis of numerous literature data, own experience, the place and scope of conservative treatment and surgical intervention with this disease are determined. The main attention is paid to pathogenetic drug monotherapy α -AB and 5α -P inhibitors and their combination in patients with APS.

Список літератури:

1. Богданов А.Б., Лукьянов И.В., Белиев Е.И. Эффективность и безопасность комбинированного применения доксазозина и финастерида при лечении аденомы предстательной железы. Урология. – 2008. - №6. – с. 44-48.
2. Возианов А.Ф., Пасечников С.П. Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы // Лікування та діагностика. – 1998. - № 1. – с. 10-16.
3. Возіанов С.О., Гжегоцький М.Р., Шуляк О.В., Петришин Ю.С., Мисаковець О.Г., Строй О.О. Урологія. Підручник для медінститутів. – Львів: Світ 2003. – 304.
- 4.Компендиум – 2012. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко – К.: МОРИОН, 2012. -2320с.
5. Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Коган М.И., Лоран О.Б., Мазо Е.Б., Степанов В.Н. Эффективность и безопасность применения Доксазозина (Кардуры) при лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) // Урология. 2003. - №5. – с. 3-4.
- 6.Лоран О.Б., Вишневский А.Е., Раснер П.И. Современные возможности медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Лечащий Врач. – 2000. - №2. – с. 4-9.
- 7.Лоран О.Б., Пушкарь Л.Ю., Раснер П.И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии больных с доброкачественной гиперплазией простаты препаратами финастеридом и альфузозином // Урология. – 2002. - №1. – с. 19-22.
- 8.Люлько А.В., Люлько А.А., Молчанов Р.Н. Современные методы лечения аденомы (доброкачественной гиперплазии) предстательной железы (обзор литературы и собственные данные). // Труды конференции научного общества уролога Украины. Современные методы лечения аденомы предстательной железы. Тезисы докладов. – Киев. 1997. – С. 29-46.
- 9.Мазо Е.Б., Белковская М.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазией простаты // Рус. Мед. Журн. 2001. - №9. – с. 16-17.

10. Пасечников С.П., Андреев А.А., Погребинский В.М. Клиническая эффективность проскара (финастерида) в терапии аденомы предстательной // Труды конференции научного общества урологов Украины. Современные методы лечения аденомы предстательной железы. Тезисы докладов. – Киев. – 1997. – с. 46-53.

11. Пасечников С.П., Возіанов С.О., Лісовий В.М. та інші. Урологія. Національний підручник для вищих мед. Навчальних закладів ІУ рівня акредитації. – Вінниця. Нова Книга. – 2013. – 432с.

12. Переверзев А.С. Современные направления в диагностике и лечении доброкачественной обструкции предстательной железы // Здоровье мужчины. – 2004. - № 1 (8). – С. 87-93.

13. Переверзев А.С. Смена парадигмы в лечении аденомы предстательной железы // Новости медицины и фармации (Урология и нефрология) – 2008. - № 258. – с. 24-93.

14. Погребинський В.М. Роль і місце уролога при консервативному лікуванні аденоми передміхурової залози // Труды конференции научного общества урологов Украины. Современные методы лечения аденомы предстательной железы. Тезисы докладов. – Киев. 1997. – с. 59-61.

15. Серняк П.С. Роль флосина (тамсулозина) в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей // Новости медицины и фармации. – 2009. - №19 (293). – с. 3-4.

16. Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А.Лопаткина – М., 1999. – с. 117-133.

17. Andersen J.T., Ekman P., Wolf H. et al. Can Finasteride Reverse the Progress of Benign Prostatic Hyperplasia? A Two Year Placebo-controlled Study // Urology. 1995. –Vol. 46. - №5. P. 631-637.

18. Andersson S., Berman D.M., Jenkins E.P. et al. Deletion of steroid 5 alpha- reductase 2 gene in male pseudogermaphroditist // Nature. 1991. – Vol. 354. – P. 159.

19. Bartsch G., Rittmaster R.S., Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 α – Reductase Inhibition in Human Benign Prostatic Hyperplasia // Eur. Urol. 2000. – Vol. 37. - №4. – P. 367-380.
20. Cabelin M.A., Te A.E., Kaplan J.A. Benign prostatic hyperplasia: challenges for the new millennium. Curr. Opin Urol. – 2000. – Vol. 10 (4). – P. 301-306.
21. Caine M., Raz S., Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br. J. Urol. 1975; 47: 193-202.
22. Caine M., Pfau A., Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br. J. Urol. 1976; 48: 255-263.
23. Chapple C.R. Selective α_1 - adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: rationale and clinical experience. Europ. Urol., 1996; 29. R: 129-144.
24. Chapple C.R. Medical therapy and quality of life // Eur. Urol. 1998; 34 (suppl 2): 10-17.
25. Chapple C.R., Aubry M.L., James S., Greengrass P.M., Burnstock G., Turner-Warwick R.T., Milroy E.J.G., Davey M.J. Characterization of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localization. Br. J. Urol., 1996, 29: 155-167.
26. Clark R.V., Huffman C.S., Swerdloff R.S. et al. Potent DHT suppression by the novel dual 5-reductase inhibitor dutasteride does not affect bone density, bone metabolism or lipid profiles in healthy men. In: XVIII the congress of European Association of Urology, Madrid, Spain, March 12-15, 2003. Madrid: 2003.
27. Controlled clinical Trials the MTOPS. Elsevier science 24. 2003. P. 224-243.
28. Debruyne. F., Barkin J., van Erps P. et al. ARIA 3001, ARIA 3002, ARIB 3001 study investigators Efficacy and safety of a long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur. Urol. 2004; 46; 488-494.

29. Jaffe J.S., Ginsberg P.S., Harkaway R.C. Prostate size and PSA predict failure in patients undergoing alpha blocker monotherapy. In: Abstract Presented at the American Urological Association. 2001.

30. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista Q et al. For the MTOPS Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.*, - 2003; 349: 2385-2398.

31. Moore E., Bracken B., Bremner W. et al. Proscar: five year experience // *Eur. Urol.* – 1995. – Vol. 28. - №4. – P. 304-309.

32. Oelke M., Board J., Wijkstra H. et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.*, -2008; 54: 419-426.

33. Pareek G., Shevchuk M., Armenakas N.A. et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients // *J. Urol.* (Baltimore), - 2003; 169-200.

34. Penning T.M., Barczynski M.E., Jez J.M. et al. Human 3 alpha-hydroxy steroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the 5-alpha-reductase distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones. *Biochem. J.*, - 2000; 351; 67-77.

35. Peters T.J., Donovan J.L., Kay H.E. et al. The ICS - "BPH" Study: the bothersomeness of urinary symptoms // *J. Urol.* (Baltimore). – 1997; 157 (3): 885-889.

36. Power R.E., Fitzpatrick J.M. Medical treatment of BPH: An update on results // *EAU Update Ser.*, - 2004; 2:6-14.

37. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C., Hoefner K., Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.*, - 2002; 60: 434-441.

38. Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Urology.* – 2002; 60: 434-441.

39.The 3 International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Monaco, 1995, Ed. Cockett A.T.K., Khoury S., Aso J. et al. Proceedings, 1996, 651 p.

40.Weisser H., Tunn S., Debus M., Krieg M. 5-alpha-reductase inhibition by finasteride (proscar) in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia // Steroids. – 1994. – Vol. 59. - №11.- P. 616-620.

ЮВІЛЕЇ ТА ПАМ'ЯТНІ ДАТИ

БІОГРАФІЇ ЮВІЛЯРІВ

“Tempus fugit” (Час біжить), - писав римський поет Вергілій. І справді, час невпинно гортає сторінки у книзі життя. Позаду – роки наполегливої праці, недоспані ночі та насичені творчі будні. Попереду – нові плани. Цього року шановані нами колеги відзначили свої ювілеї. Ми щиро вітаємо ювілярів і бажаємо їм міцного здоров'я, творчої наснаги, оптимізму, сімейного благополуччя, нових ідей та подальших здобутків на ниві медичної науки.

А.В. Циснецька

**З нагоди ювілейної дати
Сороновича Ігоря Івановича**



Народився 28 вересня 1948 року в с. Явче Рогатинського району, Івано-Франківської області в сім'ї робітників. Закінчив фармацевтичний факультет Львівського ордена Дружби народів медичного інституту (нині Львівський національний медичний інститут імені Данила Галицького) в 1971 році. В цьому році почав трудовий шлях у медичному інституті старшим лаборантом, потім молодшим науковим співпрацівником лабораторії коригуючої терапії злоякісних пухлин і гемобластозів. В 1975 р. Ігор Іванович захистив кандидатську дисертацію на тему: «Синтез і дослідження біциклічних неконденсованих похідних тiazолідина», після чого працював старшим науковим співпрацівником тієї ж лабораторії. У 1977 р. – асистент кафедри фармацевтичної хімії. З 1993 по 2013 доцент кафедри фармацевтичної хімії. Викладав фармацевтичну хімію в ТзОВ Медичний коледж “Монада”.

З 2007 р. Соронович І.І. – декан фармацевтичного факультету (заочної форми навчання) Львівського медичного інституту та завідувач кафедри фарм. хімії, фармакогнозії і ботаніки з ресурствознавством лік. рослин. Ігор Іванович має понад 90 публікацій наукового і навчально-методичного характеру. За багаторічну сумлінну працю відмічений численними подяками. В 1986 р. нагороджений відзнакою “Відмінник охорони здоров'я”. 2018 р. - нагороджений орденом “За розбудову освіти”.

Ініціативний та відповідальний в роботі, доброзичливий Ігор Іванович користується повагою та авторитетом серед співробітників факультету, інституту та студентів. Щиро вітаємо ювіляра і бажаємо міцного здоров'я та нових перемог.

До відома авторів

1. Науково-практичний журнал “Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини” вміщує статті з питань теоретичної та практичної медицини, рецензії на підручники, посібники, довідники, монографії та ювілейні дати.
2. Наукові статті мають бути написані українською мовою, обсягом від чотирьох до десяти сторінок по 28-30 рядків на сторінці через два інтервали, роздруковані на папері формату А4 (відстань між рядками – півтора інтервали; основний текст: гарнітура – Times New Roman Cyr; кегль 14; поля: ліворуч, угорі, внизу – 2,5 см, праворуч – 2 см; абзац – 1,5 см) та подані на дискеті 3,5 FD у текстовому редакторі Microsoft Word 7.0, 97.
3. На першій сторінці стаття починається з таких даних: УДК, назва праці, прізвище, ім'я, по батькові усіх авторів, назва закладу чи організації, де виконана робота, ключові слова – виділити жирним шрифтом.
4. Статті слід писати у такій послідовності – вступ, в якому висвітлюється актуальність проблеми; мета, методика, результати та їх обговорення, практичні рекомендації, висновки, резюме на російській та англійській мовах з назвою статті та прізвищами авторів, обсягом до 10 рядків і в кінці включають список літератури в алфавітному порядку (підзаголовки названих розділів вказувати не потрібно) і подаються в двох примірниках.
5. Кількість ілюстрацій (малюнки, діаграми, фотографії, мікрофотографії) повинна бути мінімальною.
6. Посилання на цитовані джерела в тексті позначаються цифрами у квадратних дужках, які відповідають прізвищам авторів у списку літератури, наприклад [1,3,6].
7. Статті необхідно старанно відредагувати і перевірити після машинопису.
8. Другий примірник статті повинен бути підписаний автором і містити інформацію про домашні адреси усіх авторів, номер телефону.
9. Не приймаються статті, які були опубліковані або подані в інші редакції.
10. Рукописи рецензуються і не повертаються.
11. Стаття, що надіслана автору після рецензії на доопрацювання, повертається в редакцію не пізніше, ніж через 7 днів після одержання.
12. За достовірність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.
13. Адреса редакції: м.Львів, вул.Поліщука, 76, тел. (032) 239-37-06.

Науково-практичний журнал

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ
МЕДИЦИНИ**

Засновник: Львівський медичний інститут

Видається за авторської редакції
Комп'ютерна верстка І.Ю. Філь

Здано на складання __. __. 2018 р.
Підписано до друку __. __. 2018 р.
Формат 60*84 1/8. Папір офсетний №1
Гарнітура Таймс. Друк. різнограф.
Умовн.друк.арк. 4,1. Обл.вид.арк. 4,3
Тираж 300 примірників