## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ

МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КУРОРТОЛОГІЇ

**ГАЛАЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 615.838:615.035-616-053.2:616.233-08

**ЕФЕКТИВНІСТЬ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ, З ЗАСТОСУВАННЯМ РАДОНОВИХ ВАНН ТА ІНГАЛЯЦІЙ ТІОТРИАЗОЛІНУ І**

**N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ**

**(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Одеса–2008

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Українському науково-дослідному інституті медичної реабілітації та курортології МОЗ України, Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук

***Фісенко Людмила Іванівна***,

заступник Голови Правління

з медичних питань

ЗАТ „Укрпрофоздоровниця”

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

***Насібуллін Борис Абдуллаєвич***,

головний науковий співробітник відділу

фундаментальних та клініко-

діагностичних досліджень

Українського НДІ медичної реабілітації

та курортології МОЗ України

доктор медичних наук, професор

***Гончарук Сергій Федорович,***

професор кафедри загальної практики та

медичної реабілітації

Одеського державного медичного

університету МОЗ України

Захист відбудеться 21 березня 2008 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.41.608.01 при Українському НДІ медичної реабілітації та курортології (65014, Одеса, Лермонтовський пров., 6).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Українського НДІ медичної реабілітації та курортології за адресою
(65014, Одеса, Лермонтовський пров., 6).

Автореферат розісланий 20 лютого 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник **Г.О. Дмитрієва**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема лікування і реабілітації бронхо-легеневої патології (БЛП), особливо в педіатричній практиці, є однією з першочергових як у медичному, так і у соціальному аспектах (Лук’янова О.М., 2005; Фещенко Ю.І., 2005; Сорока Н.Д., 2006). При цьому провідну позицію за поширеністю серед захворювань органів дихання у дітей (75-250 випадків на 1000 дітей в рік) посіли бронхіти, зокрема рецидивуючий бронхіт (Костроміна В.П., 2005; Беш Л.В., 2006). Рецидивуючий бронхіт (РБ) несе у собі потужну загрозу здоров’ю населення майбутнього і, відповідно, суттєву втрату працездатного потенціалу країни, позаяк патологічні процеси бронхо-легеневого апарату в дитячому віці мають тенденцію до тривалого та ускладненого перебігу, трансформації у більш складні форми з послідуючою інвалідизацією (Бордій Т.А., 2004; Власенко Н.В., 2004; Ракитский В.Н., 2005).

Необхідність проведення частих повторних курсів відновлювальної терапії РБ надає, з одного боку, підґрунтя для більш широкого застосування фізичних чинників (ФЧ) патогенетичної спрямованості, з іншого боку, повинна враховувати потребу у відповідній фармакокорекції більшості ключових ланок патогенезу БЛП, не справляючи при цьому медикаментозної небезпеки (Малявин А.Г., 2004; Кошля В.І., 2005; Мєшков В.В., Мізін В.І., 2005).

З огляду на це, заслуговують на увагу радонові ванни (Рв), які справляють суттєвий самостійний вплив на різні механізми саногенезу респіраторних захворювань, що віддзеркалюється у вигляді протизапального, імуномоделюючого, гіпосенсибілізуючого, бронхо- та вазодилятуючого, репаративно-регенераторного, дефіброзуючого, помірного антиоксидантного, вегетотропного і гормонорегулюючого ефектів (Никанорова М.В., 2006; Разумов А.Н., Гусаров И.И., 2006; Пономаренко Г.Н., 2006; Otsuka K, Koana T., 2006; Tsuruga M., Taki K., 2007).

Крім самостійного впливу, ФЧ значно потенціюють дію лікарських засобів шляхом модифікації їх фармакокінетики та фармакодинаміки. В свою чергу, необхідно враховувати й те, що фармакотерапевтичні препарати здатні запобігати або зменшувати неадекватні фізіо- і бальнеореакції (Малявин А.Г., 2005; Улащик В.С., 2006). В зв’язку з цим недоцільно розглядати ФЧ як альтернативу медикаментозної терапії, а слід використовувати обидва напрямки як взаємопов’язані невід’ємні складові єдиного лікувального комплексу (ЛК).

Отже, з метою досягнення оптимального фізіофармакотерапевтичного ефекту на різних етапах реабілітації логічно здійснювати вплив одночасно на кілька ключових ланок патогенезу БЛП, зокрема**,** попереджати прояви розповсюдженої мембранопатії на тлі розбалансованого антиоксидантного профілю організму пульмонологічного хворого (Соодаева С.К., 2006; Cantin A.M., Bilodeau G., 2006; Ehrs P.O., 2006; Авдеев С.Н., 2007).

Втім, не зважаючи на існуючий позитивний досвід радонотерапії у відновлювальномулікуванні БЛП (Mitsunobu F., Yamaoka K., 2003; Боголюбов В.М., Гусаров И.И., 2004; Никанорова М.В., Боряк В.П., 2006; Соколова М.Ю., Иванова Н.А., 2007), проблема як ізольованого, так і комплексного застосування радонових процедур у хворих на респіраторну патологію, особливо в дитячому віці, залишається ще й досі не вирішеною по багатьох позиціях. В свою чергу,практично зовсім відсутнє наукове обґрунтування комбінованого застосування антиоксидантів (в тому числі, і в комплексі з ФЧ), яким притаманні антирадикальні, антипротеазні й детоксикуючі властивості, що, в кінцевому підсумку, дозволить отримати суперадитивну дію, тобто значний лікувальний ефект лікарських засобів у менших дозах (Чучалин А.Г., 2004).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках планових науково-дослідних робіт Українського НДІ медичної реабілітації та курортології „Комплексна реабілітація дітей з туберкульозною інтоксикацією та захворюваннями органів дихання” (№ держреєстрації 0104U002950), кафедри клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії Луганського державного медичного університету „Дослідження клініко-фармакологічних аспектів препаратів метаболічного типу дії” (№ держреєстрації 0104U001851). Фрагменти НДР, що стосуються розробки методів лікування вивчаємої форми БЛП за експериментальних та клінічних умов із застосуванням радонових ванн та інгаляцій тіотриазоліну і N-ацетилцистеїну, виконані безпосередньо здобувачем.

**Мета і задачі дослідження.** Підвищитиефективність санаторно-курортного лікування дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, шляхом патогенетичного обґрунтування включення до комплексної терапії радонових ванн та інгаляцій комбінації тіотриазоліну і N-ацетилцистеїну.

Задачі дослідження:

1. Розробити адекватну експериментальну модель запального процесу дихальних шляхів з послідуючим проведенням відбіркового експериментального дослідження потенційних засобів патогенетичної фармакотерапії бронхо-легеневої патології серед лікарських препаратів різних фармакологічних груп з метою вибору найбільш ефективних та безпечних ліків при їх комбінуванні.

2. Вивчити вплив мінеральної радонової води, найбільш ефективної комбінації ліків та їх поєднання на одні з ключових ланок патогенезу (прооксидантно-антиоксидантну рівновагу та енергетичний гомеостаз) моделюємої форми бронхо-легеневої патології.

3. Дослідити особливості перебігу рецидивуючого бронхіту в фазі ремісії у дітей на підставі комплексних клінічних, лабораторних, термографічних та функціональних досліджень.

4. Вивчити вплив радонових ванн, інгаляцій комбінації тіотриазоліну і N-ацетилцистеїну та їх поєднання в комплексі санаторно-курортного лікування на клінічний перебіг, функціональні та лабораторні показники у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт.

5. Здійснити аналіз ефективності розроблених реабілітаційних комплексів на підставі вивчення безпосередніх та віддалених результатів санаторно-курортного лікування дітей з рецидивуючим бронхітом.

*Об’єкт дослідження*– клініко-функціональні особливості перебігу РБ у дітей, стан метаболічних процесів організму щурів за умов експериментального запального процесу респіраторного тракту.

*Предмет дослідження* – клінічний перебіг, динаміка лабораторних та функціональних показників у дітей, хворих на РБ, а також зміни прооксидантно-антиоксидантного та енергетичного гомеостазу тварин із експериментальним запальним процесом дихальних шляхів під впливом пропонуємих лікувальних чинників.

*Методи дослідження* – експериментальні*,* клінічні, функціональні, біохімічні, медико-соціальні, математичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі розроблено нову модель БЛП (патент України 12708 від 12.09.05), яка максимально наближено відповідає клінічній ситуації запального процесу дихальних шляхів і відтворює умови для вивчення і корекції патогенетичних механізмів розвитку даної патології в динаміці.

**Встановлено, що на тлі експериментального ураження респіраторного тракту формуються одні з домінуючих ланцюгів патогенезу БЛП - дисбаланс системи оксиданти-антиоксиданти з паралельним зменшенням активності антиоксидантного захисту, а також суттєве виснаження енергетичних ресурсів організму щурів.**

**Показано, що серед потенційних пневмопротекторів, вивчених в скринінговій серії досліджень, за умов моделюємої форми БЛП максимальну активність (в плані запобігання загибелі щурів) виявили N-ацетилцистеїн (NАС) і тіотриазолін (ТЗ), мінімальну – б-ліпоєва кислота.**

**Вперше експериментально доведена виражена фармакотерапевтична дія поєднання ТЗ й NАС, що дозволило отримати високоефективний патогенетично обґрунтований спосіб комбінованої фармакотерапії запального процесу дихальних шляхів (патент України 14418 від 21.11.05).**

Вивчені нові аспекти механізмів дії радонової мінеральної води, комбінації ТЗ і NАС, а також радоново-медикаментозного комплексу у частині їх здатності врегульовувати прооксидантно-антиоксидантний стан та процеси енергозабезпечення в організмі щурів при моделюємій формі БЛП.

У дітей з РБ в фазі ремісії виявленозбереження певних ознак активності запального процесу в бронхах, що, поряд з проявами вегетативної дисфункції (зумовленими РБ) та зниженою функціональною здатністю бронхо-легеневого апарату, проявляється дещо збільшеним протеолітичним потенціалом організму, а також асиметрією терморельєфу зон надключичних і передньошийних лімфовузлів й проекції коренів легень.

Показано, що традиційне санаторно-курортне лікування (СКЛ) дітей, хворих на РБ, не в повному обсязі усуває виявлені клінічні та функціональні порушення, що потребує активних цілеспрямованих реабілітаційних заходів.

Вперше на підставі клініко-функціональних досліджень доведено ефективність інгаляційного застосування комбінації ТЗ й NАС як окремо, так і в поєднанні з радоновими ваннами на етапі СКЛ дітей, хворих на РБ.

Встановлено, що включення до стандартного СКЛ фізіофармакотерапевтичного комплексу (радонотерапія та інгаляціїТЗ і NАС) більш суттєво, порівняно з лишеРв або ж тільки інгаляціями ТЗ і NАС, приводить до регресу клінічної симптоматики РБ у дітей, нормалізації спірографічних та термографічних показників.

Надана оцінка віддалених результатів використання радонових ванн, аерозольованої комбінації ТЗ і NАС та їх поєднання на етапі СКЛ дітей, хворих на РБ. Показано, що фізіофармакотерапевтичний комплекс (ФФК) має найпозитивніший вплив на перебіг захворювання, про щосвідчатьзменшення кількостірецидивів та скорочення їхньої тривалості порівняно з параметрами контрольної групи.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі даних, отриманих в результаті проведеного дослідження, розроблено, апробовано і впроваджено в практичну охорону здоров’я комплекси відновлювального лікування дітей, хворих на РБ, з використанням Рв, інгаляцій ТЗ й NАС та їх поєднання.

Долучення ФФК до традиційного СКЛ дітей з РБ дозволило найбільш істотно (при порівнянні з іншими ЛК) купірувати клінічні прояви захворювання, збільшити параметри функції зовнішнього дихання, нормалізувати протеолітичний потенціал та усунути патологічні зміни термофункціональних характеристик зон, що відображують стан бронхо-легеневого апарату. Використання зазначеного ФФК надало можливість позитивно змінитиперебіг захворювання, підвищити фармакоекономічну ефективність лікування та поліпшити якість життя даного контингенту хворих.

Аналіз розподілу термограм за локалізацією показав, що найбільш виражене підвищення температури зареєстровано у надключичній ділянці, це може слугувати додатковим діагностичним критерієм при обстеженні дітей, хворих на РБ.

ЛК з включенням радоно- і фармакотерапії неінвазивні, добре переносяться дітьми, економічно вигідні, легко відтворюються та надають можливість збільшити сферу застосування цих видів терапії у широкій мережі лікувально-профілактичних установ.

З використанням елементів математичного аналізу розраховано оптимальний режим дозування ТЗ і NАС у комбінації, що мало на меті, з одного боку, убезпечення від можливих ускладнень лікарської терапії за рахунок зниження рівня доз комбінуємих препаратів (свідченням цього є практично трикратне зниження дози NАС), з іншого, - потенціювання пневмопротекторних ефектів ТЗ і NАС.

Матеріали дисертації використовуються у науково-дослідній роботі кафедр загальної фармакологїї з клінічною фармакологією, фармацією та фармакотерапією Львівського Національного, Тернопільського та Луганського державних медуніверситетів для підвищення ефективності доклінічного вивчення потенційних засобів фармакотерапії захворювань респіраторної системи.

Результати клініко-експериментальних досліджень дозволили впровадити в практику органів охорони здоров’я, включаючи санаторно-курортні заклади, запропоновані комплекси лікування РБ у дітей: Немирівська ЦРЛ, санаторії „Хмільник”, „Авангард”, „Гірський”, ім. М. Коцюбинського Вінницької та „Тетерів” Житомирської областей.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистоюпрацею автора.Автором самостійно визначені мета і завдання, обрані напрямки, об’єм та методичні підходи до дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук у мережі Internet.

Всі етапи експериментального дослідження, формування груп хворих, визначення принципів добору та поєднання ФЧ, більшість клінічних та інструментальних обстежень хворих, включно з статистичною обробкою отриманих результатів автором проведено особисто. Здійснювався нагляд за проведенням курсу Рв та інгаляцій у дітей, хворих на РБ, з контролем ефективності реабілітаційних програм та стану здоров’я пацієнтів у динаміці.

Автор самостійно написав всі розділи дисертації, виконав аналіз та узагальнення результатів, сформулював висновки, практичні рекомендації, а також здійснив впровадження матеріалів та їх апробацію. Підготовка наукових даних до публікацій, робота із подачі заявок на патентування також належать автору.

Співавтори опублікованих робіт надавали консультаційну допомогу по методичних та теоретичних питаннях.

**Апробація результатів дисертації.** Фрагменти роботи доповідались та обговорювались на наук.-практ. конф. „Сучасні методи радонотерапії в санаторно-курортному лікуванні” (Немирів, 2005), VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю „Кліматолікування, лікувальна фізкультура, механотерапія, фітотерапія, бальнеотерапія в комплексному санаторно-курортному лікуванні” (Євпаторія, 2005), на ІІІ Нац. конгресі фізіотерапевтів і курортологів „Медична реабілітація – сучасна система відновлення здоров’я” (Ялта, 2006), VI та VII конг. фізіотерапевтів і курортологів автономної республіки Крим „Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (Євпаторія, 2006; 2007), XI конгр. світової федерації укр. лікарських товариств (Полтава, серпень 2006), Ш Національному з’їзді фармакологів України „Фармакологія 2006 - крок у майбутнє” (Одеса, 2006), Всеукраїнській наук.-практ. конф. «Актуальные вопросы биологии, медицины и фармации» (Луганськ, 2006), міжнародному науковому конгресі «Вода и климат для здоровья в современном обществе» (Андорра, 2006); наук.-практ. конф. „Сучасні методи діагностики та лікування захворювань органів дихання” (Немирів, 2007), І Всеукраїнській наук.-практ. конф. „Якість в курортології” (Євпаторія, 2007), VII Міжнар. наук.-практ. конф. „Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації” (Місхор, 2007), наук.-практ. конф. „Актуальні питання діяльності санаторно-курортних установ в сучасних умовах” (Євпаторія, 2007), міжнар. наук. конгресі, присвяченому 70-річчю ФЕМТЕК (Італія, 2007), наук.-практ. конф. та школі передового досвіду „Кардіо-пульмонологічні аспекти при лікуванні терапевтичних хворих” (Немирів, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 21 наукову роботу, з них 6 - статті у центральних наукових журналах, 2 деклараційних патенти України на винахід та 13 – тези у збірниках наукових форумів різного рівня.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, описання об’єктів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Фактичні дані наведені у 25 таблицях та ілюстровані 5 рисунками. Бібліографія містить 272 вітчизняних та іноземних джерела (181 - кирилицею, 91 - латиницею).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали, методи дослідження і лікування.** Експериментальна частинавиконанана 368 білих безпорідних щурах обох статей, масою 200-250 г.

Моделювання БЛП здійснювалось шляхом введення крізь ендотрахеальну трубку 0,1 мл скипидару (Бадінов О.В., Галаченко О.О., 2006). Тварин наркотизували 1% розчином тіопенталу-натрію внутрішньоочеревинно (70 мг/кг). Виведення з досліду здійснювали за допомогою передозування ефірного наркозу.

Відбір потенційних пневмопротекторів проведений за умов, описаної вище, моделіБЛП. Препарати вводили в очеревину в таких дозах: ТЗ - 67,9 мг/кг, пентоксифілін - 125 мг/кг, б-ліпоєва кислота - 100 мг/кг, NАС - 200 мг/кг, глутаргін - 100 мг/кг, кверцетин - 150 мг/кг, ліпін - 100 мг/кг, ТЗ+NАС – по 75/75 мг/кг (оптимальний режим дозування для комбінації розрахований методом математичного планування).

Ефективність пневмопротекторної дії ліків оцінювали за показниками виживання щурів, а також за перебігом клінічної картини БЛП в динаміці.

Дослідження впливу мінеральної радонової води Немирівського родовища, найбільш ефективної комбінації препаратів (ТЗ і NАС) та їх сполучення на одні з основних патогенетичних ланцюгів БЛП- прооксидантно-антиоксидантну рівновагу і енергетичний гомеостаз тварин здійснювалось протягом 5 діб з моменту моделювання БЛП (гострий період перебігу). В обох фрагментах експерименту тварини були розподілені на п’ять груп: I - інтактні щури; II (контрольна) - тварини з моделлю БЛП без лікування; III група (дослід 1) - тварини, що шкірно-резорбтивним шляхом отримували мінеральну радонову воду (Алексеєнко Н.О., Павлова О.С., 2002); IV (дослід 2) – щури з ураженням бронхо-легеневої системи, котрим вводили ТЗ у комбінації з NAC і V (дослід 3) – тварини, в яких лікувальна корекція складалась з радонових процедур, доповнених комбінацією ТЗ і NАС.

Антирадикальну активність досліджуємих факторів на тлі моделюємої форми БЛП оцінювали біохемілюмінісцентним (БХЛ) методом (Сидорик Е.П., 1989) з реєстрацією на люмінометрі Emіllіte-1105 (Австрія-Німеччина-Росія). Кінетику надслабкого світіння фіксували по показниках амплітуди швидкого спалаху (І1), кінцевого значення БХЛ (Ік) і загальної світлосуми реакції (S). Про інтенсивність ліпідпереокислення міркували за концентрацією дієнових кон’югатів (ДК) та продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), реагуючих з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-продукти) (Стальная И.Д., 1977). Функціонування антиоксидантної системи вивчали за активністю суперокиддисмутази (СОД) (Костюк В.В., Потапович И.И., 1990), каталази (Королюк В.А., Иванова Л.И., 1988), а також за рівнем відновленого глутатіону (Elman G.L., 1959) і сульфгідрильних груп (Sedluk J., 1968). Забезпеченість організму ендогенними антиоксидантами оцінювали за станом перекисної резистентності еритроцитів (Архіпова О.Г., 1988). Для аналізу здатності радонової води в комплексі з комбінацією ТЗ і NАС протидіяти окислювальному стресу за умов БЛП використовували фактор антиоксидантного стану (АОС) (Стефанов А.В., 2000).

Вміст АТФ, АДФ і АМФ в еритроцитах фіксували методом тонкошарової хроматографії на силуфолових пластинах фірми «Merk» виробництва Німеччини (Захарова Н.Б, 1980). На підставі отриманих даних розраховували показники, що характеризують стан енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), порівняльний коефіцієнт (Кпор), індекс фосфорилювання (ІФ) та термодинамічний контроль дихання (ТКД) (Лук’янчук В.Д., Савченкова Л.В., 2000). Концентрацію фосфору неорганічного (Фн) визначали набором «Філіст Діагностика» (Україна).

Клінічна оцінка ФФК на основі радонотерапії та інгаляцій проводилась на базі клінічного санаторію „Авангард” м. Немирова Вінницької області.

Об’єктом дослідження слугували 123 дитини (віком 7-15 років), хворі на РБ, у фазі клінічної ремісії. Серед обстежених переважали діти чоловічої статі (53,7%). У віковому аспекті РБ частіше зустрічався у категорії 11-14 років – 56%. Діагноз РБ встановлювався відповідно до класифікації (Наказ МОЗ України №18, 2005).

Пацієнтів було розподілено на 4 групи спостереження: I контрольна - 30 дітей, що отримували базисне СКЛ; II - 31 дитина, яким на тлі базисного СКЛ призначали курс Рв; III - 30 дітей, базисне СКЛ доповнювалось інгаляціями комбінації ТЗ і NAC; IV – 32 дитини, в яких до базисного СКЛ долучений ФФК з Рв та інгаляцій ТЗ і NAC.

Діагностичний комплекс в хворих на РБ включав опитування, вивчення супроводжуючої медичної документації, анамнезу хвороби та життя, огляд, виявлення фізикальних змін, клініко-лабораторні (загально-клінічні і спеціальні біохімічні) методи, функціональну діагностику.

Загальноклінічний аналіз периферичної крові проводився за допомогою аналізатора крові експрес індикатора АК-11.

Амілолітичний потенціал вимірювався за вмістом б-амілази сечі (Приказ МЗО СССР, 1974).

Функція зовнішнього дихання (ФЗД) верифікувалась за допомогою апаратно-комп’ютерного комплексу „Пульмовент-1” (Сенсор-Теком, Київ). Проведений аналіз наступних спірографічних та пневмотахографічних показників: ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за 1 секунду; ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень; МОШ25, 50, 75 – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25, 50, 75% ФЖЕЛ.

Вимірювання насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SаO2,%) здійснювалось модулем пульсоксиметра Heart Screen 112D (Угорщина).

Для вивчення термографічних даних застосовували термограф „Радуга МТ”.

Традиційне СКЛ проводилось згідно рекомендованих стандартів СКЛ (Київ, 2003) для дитячого контингенту.

Рв дітям готували з концентрацію радону до 7,5 кБк/дм3 (20 нКі/л) при температурі води 36-370 С, процедури відпускали через день, тривалістю впливу від 6-8 до 10 хв. Курс 9-10 ванн (Колесник Е.О., Бабов К.Д., 2005).

Комбінацію розчинів ТЗ (1,12 мг/кг) та NАС 114 (мг/на інгаляцію) вводили дітям щодня протягом 10 днів, використовуючи небулайзерний інгалятор компресорного типу „Pari LL” (Німеччина).

Аналіз віддалених результатів СКЛ дітей, хворих на РБ, проводили за частотою і тривалістю загострень РБ протягом першого року після реабілітації.

Економічна ефективність лікування дітей з РБ визначалась шляхом розрахунку середньої орієнтовної базової вартості медикаментозного лікування за рік (Мальцев В.И., 2002) на підставі „Протоколу лікування рецидивуючого бронхіту у дітей” (Наказ МОЗ України №18, 2005).

Всі отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням t критерію Ст’юдента, а також непараметричного критерію – точного методу Фішера для чотирьохпільної таблиці (Гублер Е.В., 1978).

**Результати досліджень та їх обговорення**

**З використанням запропонованої моделі БЛП виконана експериментальна оцінка потенційних пневмопротекторів. Серед препаратів, вивчених в скринінговій серії досліджень, максимальну активність (в плані запобігання загибелі щурів) виявили NАС і ТЗ. Під впливом комбінації ТЗ з NАС (75/75 мг/кг) пневмопротекторниий ефект перевершує такий за роздільного введення цих препаратів, свідченням чого є трикратне збільшення відсотку виживання тварин відносно контрольної групи (Р<0,05), відтермінування їх загибелі, а також покращення клінічного перебігу експериментальної БЛП.**

Результати експериментів з вивчення впливу фізичного та фармакологічних чинників за умов запального процесу дихальних шляхів демонструють значну інтенсифікацію утворення активних форм кисню (АФК) в тварин з розгорнутою клінікою БЛП (контрольна група), що підтверджується даними БХЛ аналізу - достовірне зростання показників І1 в 3,3 рази, Ік та S у 2,3 і 3,4 рази, відповідно, порівняно з інтактною серією (табл. 1). Під впливом радонових процедур в щурів з респіраторною патологією вже на 1-й добі експерименту цей процес зменшується в 1,2 рази (Р>0,05), відносно даних контрольних тварин. Очевидно, що комбінація фармпрепаратів (дослід 2) ефективніше за радонові процедури перешкоджає збільшенню кількості АФК в динаміці, що особливо чітко відслідковується через 1 добу від початку моделювання БЛП. Зазначена тенденція, як і у випадку з радонотерапією, зберігається протягом усього експерименту. Включення до терапії щурів з моделлю БЛП ФФК посилює антирадикальний ефект використаних засобів фармакокорекції (ТЗ з NАС)на 20% на 1 добі та на 15,4% (Р<0,05) на 5 добі експерименту (табл. 1).

Запропоновані методи лікування експериментальної БЛП справляють суттєву дію на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. В щурів із запальним процесом дихальних шляхів встановлено різке збільшення активності процесів ПОЛ (вже через 1 добу від початку моделювання патології вміст ТБК-реактантів у сироватці крові щурів зростає в 1,7 рази, в печінці – у 1,4 рази (Р<0,05), рівень ДК в печінці перебільшує на 38-50% цей показник в тварин інтактної серії). Одночасно відбувається зниження активності антиоксидантної системи. Так, на 1 добі дослідження активність СОД і каталази у сироватці крові щурів з респіраторною патологією достовірно пригнічується в 2 і 3 рази, а в печінці – в 1,5 і 2 рази, відповідно (Р<0,05). Показано, що радонові процедури на 1 добі спостереження зменшують концентрацію ТБК-реактантів в сироватці крові щурів з ураженням бронхо-легеневої системи на 23,5%. Наприкінці експерименту рівень досліджуваного показника нормалізується (Р<0,05). Застосування ТЗ з NAC, на кшталт поєднання радоно- і фармакотерапії, сприяє досить різкому (у 1,7 рази в крові та в 1,4 рази у печінці) відносно контролю зниженню кількості ТБК-продуктів на 1 добі дослідження (Р>0,05). Наприкінці лікування ФФК зменшує вміст ТБК-продуктів та ДК вірогідно нижче не тільки порівняно із контрольною групою, але й при співставленні з показниками тварин, що отримували лише ТЗ і NAC (Р<0,05).

*Таблиця 1.*

Вплив радонової води, комбінації ТЗ з NАС та їх поєднання на показники БХЛ у сироватці крові щурів з БЛП (n=10-12)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група щурів | Статистичний показник | Термін дослідження (доба) |
| 1 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Амплітуда швидкого спалаху (І1), імп./с |
| Інтактні  | M±m | 378,3±14,4 |
| Контроль (без лікування) | M±mP1 | 1257,0±105,4<0,05 | 548,5±46,5<0,05 |
| Дослід 1 (радонотерапія) | M±mP1P2 | 1073,3±93,0<0,05>0,05 | 534,7±28,8<0,05>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 752,8±25,0<0,05<0,05<0,05 | 500,5±42,3<0,05>0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 750,5±32,0<0,05<0,05<0,05>0,05 | 470,5±37,6>0,05<0,05<0,05<0,05 |
| Кінцеве значення інтенсивності світіння (Ік), імп./с |
| Інтактні  | M±m | 61,2±8,9 |
| Контроль (без лікування) | M±mP1 | 140,7±27,8<0,05 | 125,3±12,8<0,05 |
| Дослід 1(радонотерапія) | M±mP1P2 | 128,6±9,3<0,05>0,05 | 105,7±5,1<0,05>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 103,3±17,9>0,05>0,05>0,05 | 99,7±6,9<0,05>0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 82,6±13,7>0,05<0,05<0,05<0,05 | 84,3±8,1>0,05<0,05<0,05<0,05 |
| *Продовження табл. 1.* |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Світлосума реакції (S), імп./с |
| Інтактні  | M±m | 29528,3±967,0 |
| Контроль (без лікування) | M±mP1 | 100481,4±10934,7<0,05 | 45165,3±5364,2<0,05 |
| Дослід 1(радонотерапія) | M±mP1P2 | 77328,6±6567,3<0,05<0,05 | 46230,4±4034,1<0,05>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 57971,1±8550,8<0,05<0,05<0,05 | 41345,8±3239,3<0,05>0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 56897,4±6234,2<0,05<0,05<0,05>0,05 | 40824,5±4789,3<0,05>0,05>0,05>0,05 |

Примітки:

1. P1 – відмінності статистично вірогідні у порівнянні з інтактними тваринами;

2. P2  - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з контролем;

3. Р3 - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з дослідом 1;

4. Р4 - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з дослідом 2.

Вивчені лікувальні чинники, поряд з пригніченням процесів ПОЛ, стимулюють синтез ферментів антиоксидантного захисту. Бальнеофактор, на кшталт комбінації ТЗ і NAC, зменшує виявлені порушення, підвищуючи функціональну здатність СОД і каталази порівняно з контролем в обох біосубстратах, не досягаючи при цьому показників, реєструємих в інтактних тварин (Р<0,05). Втім, при застосуванні радонової води зазначені зміни були менш інтенсивними і мали лише тенденційний характер.

Дія радоново-медикаментозного комплексу проявляється, хоча і не суттєвим, підвищенням відносно групи „дослід 2” активності обох ферментів у сироватці крові та печінці експериментальних тварин, яке відслідковується як на 1, так і на 5 добі з моменту моделювання патологічного стану, що перешкоджає виснаженню одних з основних компонентів антиоксидантної системи організму.

При вивченні наступної ланки антиоксидантного захисту встановлено, що в умовах відтворення БЛП (контрольна група) вміст глутатіону в сироватці крові та печінці щурів знижується (Р<0,05) в 1,5 рази протягом 1 доби спостереження, SH-груп – в 2,2 та 1,5 рази, відповідно. Застосування в щурів з респіраторною патологією радонових процедур на 15% збільшило вміст глутатіону (Р>0,05) відносно контролю вже на 1 добі експерименту. Ситуація дещо покращилась на 5 добі, проте вихідний рівень досліджуваного показника так і не вдалося відновити. В той же час, практично повної нормалізації глутатіонової системи вдалося досягти шляхом введення тваринам з БЛП комбінації ТЗ і NAC (Р<0,05). Поєднання радонової води з комбінацією фармпрепаратів (здебільшого тенденційно) ще ефективніше відновлює вміст глутатіону. При цьому позитивна динаміка вмісту SH-груп під впливом ФФК була також інтенсивнішою, порівняно з фармпрепаратами (Р<0,05).

В експерименті доведено, що формування розгорнутої клінічної картини моделюємої форми БЛП спричинює вірогідне зниження (в 1,4 рази) перекисної стійкості еритроцитарних мембран. Радонотерапія знижує відсоток гемолізу червонокрівців на 9,6% та 14,7%, відповідно на 1 та 5 добі спостереження. Використання ТЗ в комбінації з NAC проявляється повною нормалізацією аналізуємого показника у всі досліджувані терміни, що підтверджує збереження фонду компонентів антиоксидантної системи на тлі пропонуємої фармакокорекції. Залучення до лікувальних чинників курсового застосування мінеральної радонової води спричинює ще більш виражений протекторний ефект по відношенню до мембранних компонентів клітини, особливо на 5 добу експерименту (Р<0,05).

Аналізування динамікифактору АОС показало, що у сироватці крові контрольних тварин цей показник зменшується в 10 разів на 1 добі та в 5 разів на 5 добі дослідження. Радонова бальнеотерапія у 1 добу дослідження практично втричі збільшує фактор АОС в щурів з респіраторною патологією порівняно із контрольною групою (Р<0,05), втім цей показник все таки лишається вірогідно (в 3,6 рази) нижчим за фактор АОС в інтактних тварин. На тлі БЛП у сироватці крові щурів дослідної групи 2 цей показник практично сягає рівня інтактної серії. В той же час при використанні ФФК фактор АОС в сироватці крові збільшується на 10% і 45% проти „досліду 2” через 1 і 5 діб, відповідно.

Експериментальні дані засвідчують, що в тварин контрольної групи спостерігається суттєве виснаження енергетичних ресурсів організму, проявом якого є дефіцит АТФ і АДФ (зниження на 1 добі на 29% і 19% (Р<0,05), відповідно) з паралельним підвищенням вмісту продукту деградації останнього – АМФ (табл. 2). Наприкінці 5 доби спостереження відмічено ще більш прогресуюче падіння цих показників (Р<0,05). Застосування ж радонової води надає можливість вже на 1 добі запобігти зниженню рівня АТФ в еритроцитах тварин з БЛП на 10% порівняно з контролем (Р>0,05), а введення тіотриазоліну в комбінації з NАС – на 25% (Р<0,05).

При цьому комплексне застосування радонотерапії з вивчаємими лікарськими засобами дозволяє статистично значимо попередити зменшення рівня АТФ як відносно контрольного показника (на 30-34%), так і при співставленні з використанням лише медикаментозних препаратів.

Фармакокорекція комбінацією ТЗ з NАС суттєво усуває дисбаланс і інших компонентів аденілнуклеотидної системи (Р<0,05), це особливо яскраво проявляється за рахунок включення у лікувальний комплекс мінеральної радонової води. Важливо, що радоново-медикаментозний комплекс здійснює терапевтичний ефект, починаючи з 1 доби і, особливо, на 5 добу, від початку БЛП. На користь висловлених міркувань свідчать дані, отримані при ідентифікації Фн. Встановлено, що на фоні сполучення радоно- й фармакокорекції у тварин з моделлю БЛП на 5 добу відбувається практично п’ятикратне зменшення рівня аналізуємого показника порівняно з контролем (Р<0,05). Цей факт можна розцінювати як посилення утилізації Фн в загальну регуляторну систему, що бере участь у спряженні окислення з фосфорилюванням.

*Таблиця 2.*

Вплив радонової води, комбінації ТЗ і NАС та їх поєднання на рівень аденілових нуклеотидів (моль/л) у еритроцитах щурів на тлі БЛП (n=9-10)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група щурів | Статис-тичний показник | Термін дослідження (доба) |
| 1 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| АТФ |
| Інтактні | M±m | 2757,64±35,64 |
| Контроль(без лікування) | M±mP1 | 1916,25±103,72<0,001 | 1543,43±128,59<0,001 |
| Дослід 1(радонотерапія) | M±mP1P2 | 2107,49±63,25<0,05>0,05 | 1835,44±75,12<0,001>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін зN-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 2404,83±112,61>0,05<0,05<0,05 | 2005,41±99,53<0,001<0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін зN-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 2585,5±78,64>0,05<0,05>0,05>0,05 | 2500,06±87,85>0,05<0,05<0,05>0,05 |
| АДФ |
| Інтактні | M±m | 2127,19±75,01 |
| Контроль(без лікування) | M±mP1 | 1745,00±81,70<0,05 | 1481,25±74,66<0,001 |
| Дослід 1(радонотерапія) | M±mP1P2 | 1856,41±65,23>0,05>0,05 | 1587,94±71,44<0,001>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін зN-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 2060,36±99,66>0,05<0,05 | 1783,50±152,36>0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 2102,16±80,14>0,05<0,05>0,05>0,05 | 2058,81±91,22>0,05<0,05<0,05>0,05 |

|  |
| --- |
| *Продовження табл. 2.* |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| АМФ |
| Інтактні | M±m | 1126,39±29,08 |
| Контроль(без лікування) | M±mP1 | 1468,78±112,76<0,05 | 1022,88±0,67>0,05 |
| Дослід 1(радонотерапія) | M±mP1P2 | 1490,52±45,22<0,05>0,05 | 1176,28±59,76>0,05>0,05 |
| Дослід 2(тіотриазолін зN-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3 | 1705,20±70,39<0,001>0,05<0,05 | 1413,65±129,38>0,05<0,05>0,05 |
| Дослід 3(радонова вода + тіотриазолін з N-ацетилцистеїном) | M±mP1P2P3P4 | 1520,62±63,43>0,05<0,05>0,05>0,05 | 1500,04±92,27>0,05<0,05<0,05>0,05 |

Примітки:

1. P1 – відмінності статистично вірогідні у порівнянні з інтактними тваринами;

2. P2  - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з контролем;

3. Р3 - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з дослідом 1;

4. Р4 - відмінності статистично вірогідні у порівнянні з дослідом 2.

Радонотерапія в поєднанні з фармакотерапією за показниками енергообміну (ЕП, ЕЗ, ІФ, Кпор, ТКД) справляє досить суттєву протекторну дію по відношенню до енергетичних реакцій, що відбуваються у мітохондріях тварин при експериментальній БЛП. Іншими словами, вживаний комплекс лікування перешкоджає дисбалансу в системі „енергосинтез-енергоспоживання” за досліджуємих умов.

Висока пневмопротекторна активність запропонованого ФФК надала підстави для проведення його клінічної апробації на санаторному етапі відновного лікування дітей з РБ.

Респіраторна симптоматика, відзначена у хворих на РБ в періоді ремісії, представлена утрудненим носовим диханням (5,7%), кашлем (13,8%), а також патологічними фізикальними даними у легенях - жорстким диханням (22,8%), сухими (6,5%) та вологими (1,6%) хрипами. В 70,3% дітей відмічений комплекс ознаквегетативної дисфункції(блідість шкіри, темні периорбітальні кола, підвищені пітливість та втомлюваність, дратівливість).

**Відхилення з боку загального аналізу периферійної крові зареєстровані у 45,5% пацієнтів з РБ і представлені деяким лейкоцитозом, який відповідає верхньому граничному значенню норми.**

Обстеження ФЗД дітей виявило помірне (Р<0,05) зниження резервів дихання (ОФВ1 до 69,7%, ФЖЕЛ до 65,6% належної величини). Показники петлі „потік-об’єм засвідчують формування порушень прохідності бронхіального дерева, особливо на рівні крупних дихальних шляхів та бронхів середнього калібру (МОШ25 становить 57,2%, МОШ50 - 77,4% від належної величини (НВ), відповідно).

Підвищена ферментативна активність б-амілази сечі реєструвалась в 30,9% дітей з РБ.

Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем знаходилось у межах норми.

У 39,8% пацієнтів спостерігалось порушення термографічної характеристики зон, відображуючих стан бронхо-легеневої системи, серед яких підвищення температури обопільно у надключичних та передньошийних лімфовузлах та у органах грудної клітки (ОГК) зафіксовано у 13,8% дітей; ізольована гіпертермія ділянки лімфовузлів - у 17,1% обстежених, в ОГК – лише в 1 (0,01%) дитини. Градієнт температур вищезазначених лімфовузлів у дітей з РБ перебільшував в середньому на 23% цей же показник в органах грудної клітки (ОГК), при цьому найбільша гіпертермія реєструвалась у надключичній ділянці.

За результатами порівняльної характеристики проведеного лікування у всіх 4 групах дітей з РБ відмічене, виражене в різній мірі, зменшення клінічної симптоматики РБ. Ознаки вегетативної дисфункції, зумовлені РБ,найбільш суттєво (у 96% обстежених) усували ФФК та інгаляції ТЗ з NАС, Рв і традиційне СКЛ приводили до зменшення даних проявів, відповідно у 66% і 54% пацієнтів. Після курсового застосування ФФК динаміка більшості симптомів, засвідчуючих покращення стану легень, була більш вираженою і значимо (Р<0,05) відрізнялась від такої у хворих 1 і 2 груп.

При оцінці динаміки показників еритроцитарного ланцюга гемопоезу відмічено збільшення вмісту гемоглобіну крові, яке було достовірно вищим у 2 групі дітей (на 37,1% більше порівняно з 1 групою). Після застосування всіх вивчених ЛК у дітей, хворих на РБ, відмічається зниження загальної кількості лейкоцитів крові.

Амілолітична активність сечі найбільш відчутно (в середньому на 41,3% при співставленні з показником контрольної групи) зменшується у дітей з РБ, яких проліковано з долученням до традиційної терапії курсу Рв, на другій позиції за цим показником знаходились пацієнти 4 групи (протеолітичний потенціал знижується на 31,7% відносно даних дітей 1 групи). Описані зміни, за нашим припущенням, можуть бути наслідком збільшення синтезу інгібіторів протеаз під впливом радону (Becker K., 2003; Hattori S., 2005).

Під впливом ФФК вірогідно (Р<0,05) збільшився інтегральний показник бронхіальної прохідності ОФВ1 (в середньому на 59,1% порівняно з показником контрольної групи), МОШ25 - на 39,6% (Р<0,05). Зазначені зміни засвідчують покращення бронхіальної прохідності, переважно на рівні крупних дихальних шляхів (рис. 1) та частково – у бронхах середнього калібру (зростання МОШ50 на 29,26%) відносно даних пацієнтів, що отримували традиційне СКЛ. Це супроводжувалось статистично значимим зростанням ФЖЄЛ (на 47,56%).

Покращення прохідності бронхів, спричинене ФФК, ймовірно, пояснюється зникненням запального набряку слизової бронхів під впливом лікувальних чинників, що входять до його складу.

1 - ОФВ1, % від НВ

2 - ФЖЄЛ, % від НВ

3 - МОШ25, % від НВ

4 - МОШ50, % від НВ

5 - МОШ75, % від НВ

Рис. 1. Динаміка результатів впливу СКЛ на показники ФЗД дітей з РБ (зміни відносно даних до лікування, %).

При інтерпретації термограм у дітей з РБ, пролікованих ФФК**,** встановлено зниження градієнту температур у зоні надключичних та передньошийних лімфовузлів в середньому в 1,8 рази (Р<0,05) порівняно з аналогічним показником пацієнтів 1 (контрольної) групи, втім, повернути температуру даних ділянок до мезотермічної відмітки не вдалось у 5,9% обстежених. В ОГК пацієнтів 4 групи, спостерігалось повне відновлення терморельєфу (рис. 2).

Оскільки максимальний ефект бальнеолікування, розвивається через 1,5-3 місяці після його завершення (Соколова М.Ю, 2007), ми проаналізували віддалені результати лікування через рік після проведеної терапії. Так, в дітей з РБ через рік після терапії ФФК частота рецидивів порівняно з контрольним показником достовірно знизилась в 2,1 рази, тривалість періоду загострення скоротилась на 45,9% протягом всього періоду катамнестичного спостереження (див. рис. 3).

|  |  |
| --- | --- |
| А (до лікування) | Б (після лікування ЛК 4) |
| Рис. 2. Термограма пацієнта І., 13 років (4 група). Діагноз: РБ, фаза ремісії. А – двохстороння надключична лімфопатія, ∆t+1,20С. Б - мезотермія ділянки лімфовузлів та ОГК.  |

Проведений економічний аналіз продемонстрував переваги лікувально-реабілітаційної програми з включенням ФФК (Рв та інгаляції ТЗ й NАС) - показник базової вартості медикаментозного лікування протягом першого року після реабілітації значимо знизився в 3,9 рази (Р<0,05) при порівнянні з групою контролю.

\*

\*

\*1

\*1

Рис. 3. Віддалені результати впливу СКЛ на частоту загострень РБ у дітей.

1. \* - відмінності у результатах лікування достовірні порівняно з даними контрольної групи до лікування (Р<0,05);

2. цифри у вигляді верхніх індексів вказують номер групи, порівняно з якою відмінності у результатах лікування достовірні (Р<0,05).

Підводячи підсумки наведеного клінічного фрагменту дослідження, можна аргументовано засвідчити суттєві переваги ФФК передРв або інгаляціями ТЗ з NАС щодо клінічних, термографічних та функціональних параметрів, покращення перебігу РБ та економічної ефективності СКЛ.

Отже, в результаті проведених досліджень розроблена модель запального процесу респіраторного тракту, за умов якої визначена комбінація лікарських засобів (ТЗ й NАС) з максимальною фармакотерапевтичною ефективністю. Втім, найбільш суттєво (при співставленні з монотерапією радоновою мінеральною водою або комбінацією ТЗ й NАС) розлади окислювального та енергетичного гомеостазу у щурів з моделюємою формою БЛП усував комплекс у складі радоно- і фармакотерапії. Експериментально доведені переваги вказаного ФФК перед Рв або ж інгаляціями ТЗ з NАС на тлі патологічного процесу дихальних шляхів коректно узгоджується з даними його клінічної апробації на етапі СКЛ у дітей, хворих на РБ, що дозволило виділити цю фармакофізіотерапевтичну композицію як найбільш ефективну і економічно вигідну серед решти вивчених лікувально-реабілітаційних комплексів.

Висока пневмопротекторна активність запропонованого ФФК зумовлена, на нашу думку, мультикомпонентним впливом його складників на одні з ключових ланок багатогранного патогенезу БЛП. При цьому точки прикладання дії фізіотерапевтичного та фармакологічних чинників лежать у різних площинах, що і зумовлює, ймовірно, потенціювання їх впливу. Варто взяти до уваги і те, що радонотерапія спричинює не тільки поступову сумацію ефектів від процедури до процедури, але і формує захисний структурно-метаболічний слід, забезпечуючи збереження лікувального ефекту в тривалому періоді післядії (Зубкова С.М., 2006).

Таким чином, отримані дані дозволили експериментально обґрунтувати та клінічно підтвердити підвищення ефективності СКЛ дітей, хворих на РБ, за рахунок радонотерапії в комплексі з інгаляціями комбінацією ТЗ і NАС.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлене нове вирішенняпроблеми пульмонологічної реабілітації, пов’язаної з підвищенням ефективності СКЛ дітей, хворих на РБ,шляхом клініко-патогенетичного обґрунтування розробки та апробації застосуванняприродного фізичного чинника – радонової мінеральної води в поєднанні з аерозольним введенням комбінації ТЗ й NАС. На підставі комплексних клінічних та функціональних досліджень даного контингенту хворих показано, що відновлювальне лікування з включенням ФФК дозволяє досягти сприятливого перебігу захворювання і покращити якість життя дітей.

1. Запропонована модель БЛП максимально наближено відтворює клінічну ситуацію запального процесу дихальних шляхів, що супроводжується формуванням в щурів дисбалансу системи „оксиданти-антиоксиданти”, який проявляється у надмірному посиленні утворення АФК та зменшенні (Р≤0,05) в середньому в 2 рази ефективності антиоксидантного захисту у всі вивчаємі терміни спостереження. За цієї моделі спостерігається також суттєве (Р≤0,05) виснаження енергетичних ресурсів організму тварин, свідченням чого є дефіцит АТФ і АДФ з паралельним підвищенням вмісту продукту деградації останнього – АМФ.

2. Серед лікарських засобів різних фармакологічних груп, вивчених у скринінговій серії досліджень, максимальну активність (в плані запобігання загибелі щурів з запальним ураженням дихальних шляхів) виявили NАС і ТЗ. Комбіноване ж застосування ТЗ з NАС (по 75 мг/кг в очеревину) перевершує пневмопротекторний ефект роздільного введення цих препаратів, що реалізується, з одного боку, в трикратному (порівняно з контрольною групою) стабільному збільшенні показників виживання та відтермінуванні загибелі тварин (Р≤0,05), з іншого, – в суттєвому поліпшенні клінічної картини моделюємої форми патології бронхо-легеневої системи.

3. На тлі експериментального запального процесу дихальних шляхів пропонуємий ФФК справляє більш виражений (порівняно із монотерапією радоновою водою або комбінацією фармпрепаратів) антирадикальний ефект, істотно (Р≤0,05) попереджає утворення і накопичення продуктів різних етапів деградації фосфоліпідів (ДК, ТБК-реактантів) у сироватці крові та печінці тварин, а також значно підвищує антиоксидантний потенціал організму, що реалізується не тільки у профілактиці виснаження, але й у активації функціонування головних компонентів антиоксидантної системи. Лікувальна корекція моделюємої форми БЛП за допомогою дослідженого ФФК ефективніше за радонові процедури і комбіновану фармакотерапію регулює енергометаболічні процеси за рахунок вірогідного збільшення рівня високоенергетичних фосфатних зв’язків і активації процесів мітохондріального дихання.

4. Період ремісії РБ у дітей характеризується збереженням певної активності запального процесу, що, поряд з ознаками вегетативної дисфункції (у 70,3% обстежених), помірним лейкоцитозом (45,5% пацієнтів) та зниженою бронхіальною прохідністю, особливо на рівні крупних дихальних шляхів (показник МОШ25 зменшений на 36,75% (Р<0,05) від належної величини), проявляється дещо збільшеною амілолітичною активністю сечі (30,9% дітей), а також гіпертермією (в 39,8% дітей) зони регіонарних лімфовузлів (особливо вираженою у надключичній ділянці) та проекції коренів легень. Виявлені порушення не в повному обсязі корегуються традиційним СКЛ, що зумовлює необхідність розробки нових комплексів медичної реабілітації.

5. Відновне лікування дітей, хворих на РБ, з включенням пропонуємого ФФК найбільш очевидно (порівняно з окремим застосуванням Рв або ж аерозольованої комбінації ТЗ й NАС) приводить до зменшення клінічних проявів захворювання, нормалізації показників загальноклінічного аналізу крові, зниження в середньому на 41,3% ферментативної активності б-амілази сечі (Р≤0,05), приросту параметрів ФЗД, що характеризують прохідність бронхів крупного і середнього калібру (відповідно, МОШ25 збільшилась на 39,6%, МОШ50 - на 29,3%) відносно даних контрольної групи та усунення патологічних змін термофункціональної характеристики зон, відображуючих стан бронхо-легеневого апарату - градієнт температур в ділянці надключичних та передньошийних лімфовузлів знизився в 1,8 рази порівняно з контролем, в ОГК зареєстровано повне відновлення нормального терморельєфу.

6. Використання зазначеного ФФК на етапі СКЛ сприяє суттєвому покращенню перебігу РБ у дітей, що підтверджено зменшенням кількості рецидивів в середньому у 2,1 рази (Р≤0,05) та скороченням їхньої тривалості в 1,8 рази (Р≤0,05) порівняно з показниками пацієнтів, що отримували традиційне СКЛ. Вивчений спосіб лікувальної корекції за допомогою ФФК (поєднання Рв та інгаляцій ТЗ з NАС) мав найбільшу економічну ефективність - базова вартість медикаментозного лікування протягом першого післяреабілітаційного року знизилась в середньому в 3,9 рази порівняно з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності СКЛ та досягнення в подальшому покращення перебігу РБ в дітей рекомендується долучати до традиційних лікувально-реабілітаційних комплексів Рв, інгаляції комбінації ТЗ з NАС, а також їх поєднання.

2. Радонові мінеральні ванни у дітей слід застосовувати з розрахунку концентрації радону до 7,5 кБк/дм3 (20 нКі/л) при температурі води 36-370 С. Відпуск процедур через день, тривалість впливу від 6-8 до 10 хв. Курс складається з 9-10 ванн.

3. Інгаляторне введення комбінації ТЗ з NАС рекомендується здійснювати за наступною методикою.

Комбінацію розчинів ТЗ та NАС (Флуімуцил) вводять дітям у вигляді аерозолю однократно, щодня протягом 10 днів, використовуючи небулайзерний інгалятор компресорного типу. Препарати застосовують в наступному дозовому режимі: ТЗ - 1,2 мг/кг у вигляді ін’єкційного розчину 1% або 2,5%; NАС - 114 мг/на інгаляцію (розчин в ампулах 10%).

4. Комплексний лікувальний вплив Рв та інгаляцій здійснюють у такій – послідовності: радонотерапія, згодом (через 30-60 хв.) аерозольне введення комбінації фармпрепаратів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Статті у фахових наукових виданнях**

1. Галаченко А.А., Бадинов А.В. Скрининг потенциальных средств фармакотерапии бронхолегочной патологии // Укр. мед. альманах. – 2005. - №5. – С. 31-33. (Дисертантом відтворена модель, проведене спостереження за тваринами, аналіз одержаних результатів, статистична обробка, сформульовані висновки).

2. Галаченко А.А. Современные представления о патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких // Український. бальнеол. журнал. – 2005. - №3-4. – С. 24-32.

3. Галаченко О.О., Савченкова Л.В. Динаміка енергетичного гомеостазу при бронхолегеневій патології на тлі застосування ацетилцистеїну в комбінації з тіотриазоліном // Ліки. – 2006. - №1-2. – С. 84-88. (Дисертантом здійснено експериментальний фрагмент, статистичну обробку результатів дослідження та їх трактування).

4. Галаченко О.О. Дослідження впливу поєднання мінеральної радонової води та комбінованої фармакотерапії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу тварин з бронхо-легеневою патологією // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2006. - №4. – С. 35-37.

5. Фісенко Л.І., Галаченко О.О. Ефективність лікувально-реабілітаційного комплексу на основі радонотерапії та комбінованої фармакокорекції у дітей з рецидивуючим бронхітом // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2007. - №4. – С. 12-13. (Дисертантом проведена курація хворих, статистична обробка, аналіз отриманих даних, написана стаття).

6. Бабов К.Д., Галаченко О.О. Вплив радонотерапії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу тварин з бронхо-легеневою патологією // Світ медицини і біології. - 2007. - №4. – С. 6-8. (Дисертантом здійснений експериментальний фрагмент, надана інтерпретація і статистична обробка одержаних результатів).

**Патенти на винахід**

1. Пат. 12708, Україна, МПК G09B23\28, G01D15\16. Спосіб моделювання бронхолегеневої патології. О.В. Бадінов, О.О. Галаченко. - Заявл. 12.09.05; Опубл. 15.02.06, Бюл. № 2. – 3 с. (Дисертантом запропонована ідея, відтворена модель, проведене спостереження за тваринами, аналіз одержаних результатів, написання та подача заявки на винахід).

2. Пат. 14418, Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб комбінованої терапії бронхолегеневої патології. О.О. Галаченко, О.В. Бадінов. - Заявл. 21.11.05; Опубл. 15.05.06, Бюл. № 5. – 3 с. (Дисертантом запропонована ідея, відтворена модель, проведене спостереження за тваринами, аналіз одержаних результатів, написання та подача заявки на винахід).

**Тези доповідей та статті у наукових збірниках**

1. Галаченко О.О. Теоретичне обґрунтування комплексного застосування радонових ванн та комбінації тіотриазоліну з ацетилцистеїном при бронхо-легеневій патології / Мат. VІ Респ. конгр. курортологов и физиотерапевтов „Актуальные вопросы организации курортного дела, курорртной политики и физиотерапии автономной республики Крым” (Евпатория, 2006) // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2006. - №2. – С. 115-116.

2. Галаченко О.О. Комбінація тіотриазоліну з ацетилцистеїном – як засіб вибору у фармакотерапії бронхолегеневої патології // XI конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Полтава-Київ-Чикаго, 28-30 серпня 2006 р. – Полтава, 2006. - С. 579.

3. Галаченко О.О. Нові аспекти саногенетичної дії радонової мінеральної води за умов бронхо-легеневої патології / Медична реабілітація – сучасна система відновлення здоров’я: ІІІ Нац. Конгрес фізіотерапевтів і курортологів. Ялта, 3-6 жовтня 2006 р. - Ялта, 2006. – С. 126-127.

4. Бадінов О.В., Галаченко О.О. Новий спосіб моделювання патології бронхо-легеневої системи // Фармакологія 2006 - крок у майбутнє: Ш Нац. з’їзд фармакологів України, 17-20 жовтня 2006 р. – Одеса, 2006. – С. 10-11. (Дисертантом розроблена і відтворена модель, проведене спостереження за тваринами, аналіз одержаних результатів, їх статистична обробка).

5. Галаченко О.О. Вплив радонової води в комплексі із фармакотерапією на стан ферментативної ланки антиоксидантного профілю за умов експериментальної бронхо-легеневої патології // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, №4 (додаток). – С. 203.

6. Галаченко А.А. Биохемилюминисцентный анализ влияния радоновой воды на фоне комбинированного применения тиотриазолина с ацетилцистеином на течение бронхо-легочной патологии // Вода и климат для здоровья в современном обществе. Межд. научн. конгр. ФЕМТЕК. Андорра, 8-12 ноября 2006 г. – Андорра, 2006. – С. 47-48.

7. Галаченко О.О. Оптимізація реабілітації дітей із захворюваннями бронхо-легеневого апарату з використанням радонотерапії в комплексі з комбінованою фармакотерапією / Мат. VІІ Респ. конгр. курортологов и физиотерапевтов „Актуальные вопросы организации курортного дела, курорртной политики и физиотерапии автономной республики Крым” (Евпатория, 2007) // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. - №2. – С. 99.

8. Галаченко О.О. Фармакофізіотерапевтична концепція медичної реабілітації пульмонологічних хворих // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я. Всеукр. наук-практ. конф. Луганськ, 14-16 травня, 2007 р. - Луганськ, 2007. – С. 5.

9. Галаченко О.О. Використання термографії в діагностиці захворювань органів дихання у дітей // Якість в курортології. Всеукр. наук-практ. конф. Євпаторія, 23-26 травня, 2007 р. – Євпаторія, 2007. – С. 19-20.

10. Фісенко Л.І., Галаченко О.О. Вплив радонової води в комбінації з тіотриазоліном і N-ацетилцистеїном на показники енергообміну тварин з бронхо-легеневою патологією // Актуальні питання діяльності санаторно-курортних закладів в сучасних умовах: Наук.-практ. конф. Євпаторія, 24-25 вересня 2007 р. -Євпаторія, 2007. – С. 124. (Дисертантом здійснено експериментальний фрагмент, статистична обробка одержаних результатів, сформульовані висновки).

11. Галаченко О.О., Кравець Д.С. Розробка оптимального режиму дозування комбінації тіотриазоліну і N-ацетилцистеїну з математичним аналізом їх пневмопротекторної дії // Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації: VII Міжнар. наук.-практ. конф. Місхор, 26-28 вересня, 2007 р. – Місхор, 2007. - С. 57-58. (Дисертантом здійснений експериментальний фрагмент, сформульовані висновки).

12. Галаченко О.О. Місце радонолікування у медичній реабілітації захворювань респіраторного тракту // Роль та перспективи розвитку лікувальних факторів в оздоровленні та реабілітації на курорті державного значення Бердянськ: Зб. наук. праць. – Бердянськ, 2007. – С. 83-85.

13. Fisenko L.I., Halachenko А.А. The comparative characteristic effects of sanatorium treatment in children with recurrent bronchitis: 60 сессия Ген. Ассамбл. ФЕМТЕК. Италия, 6-13 октября 2007 г. – Италия, 2007. – С. 164. (Дисертантом проведена курація хворих, аналіз роботи, написані тези).

**АНОТАЦІЯ**

Галаченко О.О. Ефективність санаторно-курортного лікування дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, з застосуванням радонових ванн та інгаляцій тіотриазоліну і N-ацетилцистеїну (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія. – Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України, Одеса, 2008.

В дисертації представлене клініко-патогенетичне обґрунтування та нове вирішення актуальної наукової задачі, спрямованої на підвищення ефективності відновлювального лікування дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, за допомогою фізіофармакотерапевтичного комплексу (ФФК). Експериментально доведено, що комплекс з радонової мінеральної води та тіотриазоліну (ТЗ) з N-ацетилцистеїном (NАС) має виражену здатність нормалізувати прооксидантно-антиоксидантний баланс і, як наслідок, підвищувати антиоксидантний потенціал організму за умов моделюємого запального процесу дихальних шляхів. Зазначений комплекс справляє суттєву пневмопротекторну дію по відношенню до енергетичних реакцій, що відбуваються у мітохондріях тварин.

На підставі комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження123 дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, а також у віддалений термін після санаторного етапу реабілітації показано ефективність нових лікувальних комплексів із застосуванням радонових ванн, інгаляцій ТЗ і NАС та їх комплексного використання. Встановлено, що санаторно-курортне лікування з долученням пропонуємого ФФКдозволило досягти найбільш значного зменшення клініко-функціональних та термографічних ознак рецидивуючого бронхіту, тривалого (протягом року) сприятливого перебігу захворювання, більш економного витрачання грошових ресурсів та покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: радонотерапія, тіотриазолін, N-ацетилцистеїн, фізіофармакотерапевтичний комплекс, діти, рецидивуючий бронхіт, відновлювальне лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Галаченко А.А. Эффективность санаторно-курортного лечения детей, больных рецидивирующим бронхитом, с использованием радоновых ванн и ингаляций тиотриазолина и N-ацетилцистеина (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.33 – медицинская реабилитация, физиотерапия и курортология. – Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса, 2008.

В диcсертации представлено клинико-патогенетическое обоснование и новое решение актуальной научной задачи, направленной на повышение эффективности восстановительного лечения детей больных рецидивирующим бронхитом (РБ) с помощью физиофармакотерапевтического комплекса (ФФК).

Экспериментально доказано, что ФФК из радоновой минеральной воды и тиотриазолина (ТЗ) с N-ацетилцистеином (NАС) имеет выраженную антирадикальную активность, реализуемую благодаря угнетению процессов генерации и накопления свободных радикалов, способность нормализовать прооксидантно-антиоксидантный баланс и, как следствие, повышать антиоксидантный потенциал организма в условиях бронхо-легочной патологии (БЛП).

Благоприятное влияние сочетания радоновой воды с препаратами на фоне моделируемой формы патологии дыхательных путей обусловлено рациональным включеним данного ФФК в энергетический метаболизм, а также своевременной активизацией быстрых и эффективных путей ресинтеза АТФ. При этом происходит восстановление степени заполнения АТФ-АДФ-АМФ высокоэнергетическими фосфатными связями.

На основании анализа динамики показателейкомплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования 123 детей, больных РБ, а также отдаленных результатов лечения после санаторного этапа реабилитации показана эффективность новых лечебных комплексов с использованием радоновых ванн**,** ингаляций ТЗ и NАС**,** а также их сочетания**.**

В результате проведенного лечения во всех группах детей с РБ отмечен, выраженный в различной степени, регресс клинических проявлений. Признаки вегетативной дисфункции, связанной с РБ, наиболее существенно устраняли ингаляции ТЗ и NАС**.** После курсового использования ФФК динамика респираторных симптомов была более выраженной (Р<0,05), чем у пациентов, получавших другие лечебные комплексы.

В качестве дополнительного критерия, характеризующего степень метаболических нарушений при РБ исследовали уровень ферментативной активности б-амилазы мочи. Амилолитическая активность мочи в большей степени (в среднем на 41,3% при сравнении с показателем контрольной группы) уменьшается под влиянием радоновых ванн, на второй позиции находились пациенты, получавшие комбинацию ТЗ с NАС.

Под влиянием ФФК в составе радона и ингаляций происходит увеличениеОФВ1 (на 59,11% % относительно контрольного показателя), повышение МОШ25 - на 39,6%, МОШ50 - на 29,26%, ФЖЄЛ - на 47,56% (Р<0,05). Указанные изменения свидетельствуют об улучшении бронхиальной проходимости, преимущественно на уровне крупных дыхательных путей, что сопровождалось уменьшением констрикции бронхов среднего калибра.

При интерпретации термограмм у детей с РБ, пролеченных ФФК, установлено снижение градиента температур в зоне надключичних и переднешейных лимфоузлов в среднем в 2 раза (Р<0,05) по сравнению с пациентами контрольной группы. В органах грудной клетки наблюдалось полное восстановление терморельефа (Р<0,05).

У больных РБ, получавших ФФК, частота рецидивов в течение года после реабилитациидостоверно уменшилась в 2 раза, продолжительность периода обострения сократилась на 55,1% при сравнении с аналогичными показателями контрольной группы.

Экономический анализ продемонстрировал преимущества лечебно-реабилитационной программы с включением предлагаемого ФФК - показатель базовой стоимости медикаментозного лечения в течение периода наблюдения значимо снизился в 3,9 раза (Р<0,05) при сравнении с группой контроля.

Установлено, что восстановительное лечение детей с включеним ФФК позволило достичь наиболее значительного уменьшения клинических, термографических и функциональных проявлений РБ, длительного (в течение года) благоприятного течения заболевания, более экономного использования денежных ресурсов и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: радонотерапия, тиотриазолин, N-ацетилцистеин, физиофармакотерапевтический комплекс, дети, рецидивирующий бронхит, восстановительное лечение.

**SUMMARY**

Halachenko А.А. Efficiency of the sanatorium treatment of the children by a recurrent bronchitis with use baths of radon and inhalations Thiotriazolin and N- acetylcystein (сlinical-experimental research). - Manuscript.

The thesis for the competition of a candidate’s degree in medicine. - Speciality 14.01.33 – medical rehabilitation, physiotherapy and resortology. - Ukrainian Research Institute for Medical Rehabilitation and Balneology of Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, 2008.

In the thesis under consideration they have presented experimental-pathogenic grounding and new decision urgent scientific of a task directed on increase to efficiency of rehabilitative treatment of the children by a recurrent bronchitis (RB) with the help of a physiopharmacotherapy combination. Experimentally is proved, that the complex from radon mineral water and Thiotriazolin (TZ) with N-acetylcystein (NАС) has expressed ability to normalize prooxidant-antioxidant balance and, as a consequence to raise antioxidant potential of organism in conditions іinflammation of respiratory tract. The specified complex renders essential pneumoprotective action in relation to power reactions occurring in mitochondrions of animals.

On the basis of complex clinical, laboratory and tool research 123 children of the patients with RB, and also in the remote term after sanatorium stage rehabilitation the efficiency of new medical complexes with use baths of radon, inhalations ТZ with NАС, and also their combination is shown. Is established, that the medical correction with inclusion of a complex baths of radon with ТZ and NАС has allowed to achieve the most significant recourse clinical-functional attributes of RB, long (within one year) favorable сurrents of disease, more economical use of resources and improvement, as a whole, quality of life of patients.

Key words: radonotherapy, thiotriazolin, N-acetylcystein, physiopharmacotherapy complex, children, recurrent bronchitis, rehabilitative treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

NAC - N-ацетилцистеїн

АОС – антиоксидантний стан

АФК - активні форми кисню

БЛП - бронхо-легенева патологія

БХЛ - біохемілюмінісценція

ДК – дієнові кон’югати

ЕЗ - енергетичний заряд

ЕП - енергетичний потенціал

ІФ - індекс фосфорилювання

Кпор - коефіцієнт порівняння

ЛК – лікувальний комплекс

МОШ25-50-75 – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25-50-75% ФЖЕЛ

НВ – належна величина

ОГК - органи грудної клітки

ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за 1 секунду

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

РБ - рецидивуючий бронхіт

Рв - радонові ванни

СКЛ - санаторно-курортне лікування

СОД - супероксиддисмутаза

ТБК - тіобарбітурова кислота

ТЗ - тіотриазолін

ТКД - термодинамічний контроль дихання

ФЧ – фізичні чинники

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФФК – фізіофармакотерапевтичний комплекс

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень

Підписано до друку 18.02.2008.

Обсяг авт. арк. Формат 60х90/16

Тираж 100 прим. Папір офсетний. Зам. №

Віддруковано Назва типографії

Адреса, тел.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>