

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Варес Я. Е., Штибель Н. В. Сучасні фізичні методи стимуляції процесів загоєння кісткової тканини	9	Vares Y. E., Shtybel N. V. Modern Physical Methods of Stimulating the Bone Tissue Healing Processes
Мартінова С. М., Горбач Т. В., Ярмиш Н. В., Гопкалов В. Г., Полікарпова Г. В. Метаболічні ефекти цинку (огляд літератури)	16	Martynova S. N., Gorbach T. V., Yarmish N. V., Gopkalov V. G., Polikarpova A. V. Metabolic Effects Of Zinc (Review)
Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Неффа М. Ю., Чернякова А. Е. Сетевая парадигма и медицина: достижения и перспективы	25	Semidotskaya Zh. D., Chernyakova I. A., Neffa M. Yu., Chernyakova A. E. Network Paradigm and Medicine: Achievements and Prospects
Експериментальна медицина і морфологія		
Бабкіна О. П., Матюхін Д. О., Ушко Я. А., Данильченко С. І., Шаломицький В. Г. Про можливість виявлення і визначення кількісного вмісту етилового спирту в біологічних рідинах (слина, кров, сеча) орієнтовними і доказовими методами у померлих та загиблих при надзвичайних ситуаціях	32	Babkina O., Matyukhin D., Ushko I., Danylchenko S., Shalomitsky V. On the Possibility of Identification and Determination of the Quantitative Content of Ethyl Alcohol in Biological Fluid (Saliva, Blood, Urine) by Indicative and Evidence-Based Methods in Deceased and Fatal Patients
Герашченко С. Б., Кулинич Г. Б., Дельцова О. І., Іванишин Н. М. Морфофункціональний стан печінки під впливом паклітакселу і цисплатину в експерименті	40	Herashchenko S. B., Kulynych G. B., Deltsova O. I., Ivanyshyn N. M. Morphological and Functional State of Liver under the Impact of Paclitaxel and Cisplatin in the Experiment
Іванов О. С., Багмут І. Ю., Цапко Г. В., Скляр С. І. Вплив токсичних та субтоксичних доз диклофенаку натрію на механізми диференціювання клітин гранулоцитарного ряду, недиференційованих бластів та мітозу мієлоїдних клітин кісткового мозку щурів	46	Ivanov O. S., Bagmut I. Yu., Tsapko G. V., Sklyar S. I. Influence of Toxic and Subtoxic Doses of Diclofenac Sodium on Mechanisms of Differentiation of Granulocytary Row Cells, Undifferentiated Blasts and Mitotic Cells in the Bone Marrow of Rats
Лук'янова Є. М. Вплив хронічної нітритної навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів	52	Lukyanova Ye. M. Influence of Chronic Administration of Sodium Nitrite on Morphofunctional State of Brain in Rats
Миронов П. Ф., Бугаев В. И., Тимакова Е. А., Рогульская Л. А. Цитологическая характеристика экспериментальных гнойных ран при лечении наночастицами серебра	60	Myronov P. F., Bugaiov V. I., Tymakova O. O., Rogulska L. O. Cytological Characteristics of Experimental Purulent Wounds Using Silver Nanoparticles during Treatment
Носівець Д. С. Вплив нестероїдних протизапальних засобів на рівень маркера СТХ ІІ за умов експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу	67	Nosivets D. S. Influence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Level CTX II Marker under Experimental Hypothyroidism and Osteoarthritis
Островський М. М. Морфофункціональний стан спинномозкових вузлів при корекції паклітаксел-індукованої нейропатії армадіном	74	Ostrovskiy M. M. Morpho-Functional State of the Spinal Nodes in Paclitaxel-Induced Neuropathy Corrected by Armadin

Руснак В. Ф., Лопушняк Л. Я., Процак Т. В., Гордієнко В. В., Герасим Л. М. Особливості ембріотопографії глотки у передплодів 7-9 тижнів	80	Rusnak V., Lopushniak L., Protsak T., Gordienko V., Gerasym L. Features of Pharyngeal Embryotopography in 7-9 Weeks Prefetus
Рябоконт Є. М., Шатов П. О., Горголь Н. І., Каміна Т. В., Стоян О. Ю. Вплив титанових кліпс для інтраорального пірсингу на динаміку ранового процесу в експерименті	86	Ryabokon E., Shatov P., Gorgol N., Kamina T., Stoyan E. Influence of Titanium Clips for Intraoral Piercing on the Dynamics of the Wound Process in the Experiment
Симівська Р. Р. Гістологічні зміни тристулкового клапана серця при тривалому введенні опію в експерименті	92	Simivska R. Histological Changes of the Tricuspid Heart Valve with Prolonged Administration of Opioid in the Experiment
Клінічна медицина		
Авраменко Н. В., Грідіна І. Б., Нікіфоров О. А., Разиграєва М. О. Застосування комплексної терапії у лікуванні синдрому гіперпролактинемії	99	Avramenko N. V., Gridina I. B., Nikiforov O. A., Razygraeva M. O. Applying Complex Therapy at Treatment of Hyperprolactinemia
Аксенов Є. В. Рентген-ендоваскулярні процедури на тлі гострого інфаркту міокарда	104	Aksenov E. V. X-Ray - Endovascular Procedures on the Background of Acute Myocardial Infarction
Бєбешко В. Г., Бруслова К. М., Цветкова Н. М., Пушкарьова Т. І., Дмитренко І. В. Вплив оточуючого середовища на стан гемопоєзу, розвиток і перебіг гострих лейкозів у дітей після аварії на ЧАЕС	110	Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Tsvetkova N. M., Pushkaryeva T. I., Dmytrenko I. V. The Influence of the Environmental Environment on the State of Hemopoiesis and the Development and Course of Acute Leukemia in Children after the Chernobyl Catastrophe
Більченко А. О. Вплив демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину і галектину-3 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу	119	Bilchenko A. O. Influence of Demographic Indicators and Concomitant Pathology on the Level of New Biomarkers of Inflammation of Rfd-15, P-Selectin and Galectin-3 in Patients with Hypertension in Combination with Type 2 Diabetes
Геник-Бєрезовська С. О., Клименко С. В. Поліморфізм генів репарації ДНК XRCC1 та XPD у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС	125	Henyk-Berezovska S. O., Klymenko S. V. Polymorphism of DNA Repair Genes XRCC1 and XPD in Patients with Thyroid Cancer Exposed to Ionizing Radiation as a Result of the Chernobyl Disaster
Гончар М. О., Іванова Є. В., Кондратова І. Ю., Комова В. О. Особливості перинатального анамнезу та стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у новонароджених після перенесеної гіпоксії	134	Gonchar M., Ivanova Ye., Kondratova I., Komova V. Peculiarities of Perinatal Assessment and the State of Vegetative Regulation of Heart Activity in Newborns after Hypoxia
Іманов Е., Труба Я. П., Плиська О. І., Груша М. М., Лазорішинець В. В. Лікування немовлят з критичним аортальним стенозом	142	Imanov E., Truba Y. P., Plyska O. I., Grusha M. M., Lazoryshynets V. V. Treatment of Infants with Critical Aortic Stenosis
Кочуєва М. М., Псарьова В. Г., Кириченко Н. М., Рубан Л. А., Комісарова О. С., Шалімова А. С. Структурно-функціональний стан серця при гіпертонічній хворобі в залежності від індексу маси тіла і наявності інсулінорезистентності	150	Kochuieva M. M., Psarova V. G., Kyrychenko N. M., Ruban L. A., Komissarova O. S., Shalimova A. S. Structural and Functional State of the Heart in Hypertension, Depending on Body Mass Index and the Presence of Insulin Resistance

Кравец О. В. Риски развития послеоперационного острого почечного повреждения при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего и высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией	157	Kravets O. V. Risks of the Postoperative Acute Kidney Injury Development in Different Regimes of Infusion Therapy in Moderate and High Surgical Risk Patients with Acute Abdominal Pathology
Кулешов О. В., Медражевська Я. А., Фік Л. О., Андрікевич І. І., Шаламай М. О. Стан серцево-судинної системи у дітей з пролапсом мітрального клапана на фоні фізичного навантаження	166	Kuleshov O., Medrazhevskaya Y., Fik L., Andrikevych I., Shalamai M. Condition of Cardiovascular System in Children with Mitral Valve Prolapse and its Response to Physical Activity
Макєєва Н. І., Чайка Х. Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей	171	Makieieva N. I., Chaika K. Status of Complement System in Children with Henoch-Schonlein Purpura
Пісоцька Л. А., Лакіза Т. В., Кулькіна О. А., Лук'яненко Л. М., Селезньова М. Л. Експрес-оцінка енергетичного стану клітинного метаболізму у хворих на залізодефіцитну анемію	178	Pesotskaya L. A., Lakiza T. V., Kulkina O. A., Lukyanenko L. M., Selezneva M. L. Express Assessment of the Cell Metabolism Energy State in Patients with Iron Deficiency Anemia
Просолєнко К. О. Ниркова функція при неалкогольній жировій хворобі печінки та при її коморбідності з артеріальною гіпертензією	186	Prosolenko K. O. Renal Function in Non-Alcoholic Liver Disease and in its Comorbidity with Arterial Hypertension
Рева Т. В., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Шупер В. О., Рева В. Б. Патоморфологічні аспекти діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за умов коморбідності з гіпотиреозом	194	Reva T. V., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Shuper V. O., Reva V. B. Pathomorphological Aspects of Gastroesophageal Reflex Disease Diagnostics in Condition of Comorbidity with Hypothyroidism
Ткаченко Н. О., Синельник В. П., Проценко О. С. Аналіз показників інтерлейкіну 1-бета та інтерлейкіну-6 у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в динаміці лікування	199	Tkachenko N. A., Sinelnik V. P., Protsenko E. S. Analysis of Indicators of Interleukin 1-Beta and Interleukin-6 in Liquidators of Accident at the Chernobyl Nuclear Power Station, Patients with Hypertensive Diseases Associated with Gastroesophageal Reflux Disease in Dynamics of Treatment
Трофимов А. В., Старенький В. П., Свиначенко А. А. Безпосередні результати оцінки ефективності конформної променевої терапії з індивідуальним плануванням об'єму опромінення при місцево-поширеному неметастатичному раку простати	204	Trofymov A., Starenkiy V., Svinarenko A. Immediate Results of the Efficacy Evaluation of Conformal Radiotherapy using Individual Planning of the Treatment Volume for Locally Advanced Non-Metastatic Prostate Cancer
Фролова Т. В., М'ясоєдов В. В., Атаманова О. В., Сіняєва І. Р., Стєнкова Н. Ф. Вплив засобів побутової хімії, що містять поверхнево активні речовини на стан здоров'я дітей (Частина І)	211	Frolova T., Myasoedov V., Atamanova O., Siniaieva I., Stenkova N. The Effect of Household Chemicals Containing Surfactants on Children's Health
Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Антофійчук Т. М., Коцюбійчук З. Я., Гринюк О. Є., Кропива В. В. Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазматичного та тромбоцитарного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит при коморбідності з ішемічною хворобою серця	217	Khukhlina O., Kuzminska O., Antofiichuk T., Kotsiubiichuk Z., Hryniuk O., Kropyva V. The State of Fibrinolysis and Proteolysis System, Homeostasis of Nitrogen Monoxide, Plasma and Platelet Hemostasis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Comorbid Coronary Heart Disease

Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Кальбус О. І. Оцінка інвалідизації при міастенії в Україні	223	Kalbus O. I. Evaluation of Disability as a Result of Myasthenia Gravis in Ukraine
Трефаненко І. В., Соловійова О. В., Гречко С. І., Гордійчук Д. О., Рева Т. В. Вплив науково-дослідної роботи на соціально-психологічну адаптацію студентів	229	Trefanenko I., Soloviova O., Grechko S., Gordiychuk D., Reva T. Scientific Research Work Influence on Social and Psychological Adaptation of Students
Спортивна медицина		
Атаман Ю. О., Жаркова А. В., Дудко Ю. С., Рощупкін А. А. Особливості електричної систоли серця у професійних спортсменів з ознаками гіпертрофії міокарду та синдромом ранньої реполяризації шлуночків	234	Ataman Yu. O., Zharkova A. V., Dudko Yu. S., Roshchupkin A. A. Peculiarities of Electrical Heart Systola in Professional Athletes with Signs of Myocardial Hypertrophy and Early Repolarization Syndrome
Стоматологія		
Матолич У. Д., Уштан С. В., Назаревич М. Р., Камінський М. В., Камінський В. І. Ретроспективний аналіз структури травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки у м. Львові в період за 2016-2018 роки	239	Matolych U. D., Ushtan S. V., Nazarevych M. R., Kaminsky M. V., Kaminsky V. I. Retrospective Analysis of the Structures of Traumatic Damages in the Maxillofacial Area in Lviv in the Period from 2016 to 2018
Мокрик О. Я. Дослідження нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту у стоматологічних хворих перед хірургічними втручаннями	245	Mokryk O. Ya. Research of Neurohumoral Markers of Anti-Stressor Protection in Dental Patients before Surgical Interventions
Патерега Н. І., Огоновський Р. З. Оцінка клінічної ефективності застосування флюктуофорезу апротиніну після хірургічних стоматологічних втручань	255	Paterega N., Ogonovsky R. Evaluation of Clinical Efficacy of Using Aprotinin Fluctuophoresis after Dental Surgery
Слинько Ю. О., Соколова І. І., Удовиченко Н. М. Поширеність дефектів зубних рядів у дорослого населення Харківського регіону	260	Slinko Yu. O., Sokolova I. I., Udovichenko N. M. The Prevalence of Dental Defects in the Adult Population of Kharkiv Region
Судова медицина		
Григорян Е. К. Контент аналіз судово-медичної оцінки давності настання смерті	265	Grygorian E. K. Content Analysis of the Forensic Medical Assessment of Postmortem Interval
Фізична терапія та ерготерапія		
Бадьїн І. Ю. Ефективність застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, у лікуванні хворих на остеохондроз хребта	271	Badyin I. Yu. The Effectiveness of Using Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patients with Spinal Osteochondrosis
Виноградов О. О., Гужва О. І., Володіна В. С. Доступність громадських об'єктів м. Кременна для маломобільних груп населення	278	Vinogradov O. O., Guzhva O. I., Volodina V. S. Accessibility of Public Facilities in Kremynna for People with Low-Mobility
Тоцька А., Одинець Т. Ефективність засобів ерготерапії у відновленні активності повсякденного життя у осіб середнього віку після перенесеного ішемічного інсульту	282	Totskaya A., Odynets T. Effectiveness of Ergotherapy Means in Restoring the Activities of Daily Living in Patients of Middle Age after Ischemic Stroke

Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Литовченко В. П. Особливості співпраці ортодонтів та логопедів в контексті діяльності інклюзивно-ресурсних центрів	287	Lytovchenko Vitaliy Features of Collaborative of Orthodontists and Speech Therapists in the Activities of Inclusive Resource Centers
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Артеменко Б. О. Особливості формування нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у спортсменів різного віку	293	Artemenko B. O. The Peculiarities of Neurodynamic and Psychophysiological Properties of Volleyball Players of Different Age
Босенко А. І., Долгієр Є. В., Плиско В. І., Глущенко І. І., Топчій М. С. Вплив інтелектуальних і фізичних навантажень на розумову працездатність підлітків	301	Bosenko A. I., Dolgier E. B., Plisko V. I., Glushchenko I. I., Topchii M. S. Influence of Intellectual and Physical Loads on Teens' Mental Work Capacity
Боярська З. О. Антиглікаційні стратегії профілактики старіння	309	Boiarska Z. Anti-Glycation Aging Prevention Strategies
Бучко О. М., Гавриляк В. В., Пилипець А. З. Вплив добавки гумінової природи на антиоксидантну систему щурів, уражених шестивалентним хромом	316	Buchko O. M., Havryliak V. V., Pylypets A. Z. Impact of the Humic Origin Supplement on the Antioxidant System of Rats Affected by Chromium (VI)
Васильченко В. С., Дунаєвська О. Ф., Король Л. В., Кучменко О. Б., Степанова Н. М. Активність ліпопротеїн-асоційованих ензимів параоксонази-1 та мієлопероксидази у пацієнтів з хронічною хворобою нирок	321	Vasilchenko V., Dunaevskaya O., Korol L., Kuchmenko O., Stepanova N. Activity Of Lipoprotein-Associated Paraoxonase-1 Enzymes and Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease
Мінаєв Б. П., Панченко О. О. Спін-каталіз окиснення ненасичених субстратів моно- і ди-оксигеназами, вільними від кофактору. Як триплетний кисень може подолати спінову заборону	329	Minaev B. F., Panchenko A. A. Spin-catalysis of Unsaturated Substrates Oxidation by Cofactor-free Mono- and Di-oxygenases. How Triplet Oxygen Can Overcome Spin Prohibition
Ророва Л. Д., Vasylyeva I. M., Nakonechna O. A. Interrelationship Differences between Personality Traits in Men and Women	344	Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А. Відмінності у взаємозв'язках між особистісними рисами у чоловіків і жінок
Рєпін М. В., Марченко Л. М., Говоруха Т. П., Строна В. І., Чиж Ю. О. Ультраструктура наднирників щурів з хронічною нирковою недостатністю після терапії криоекстрактом плаценти на тлі медикаментозної блокади РААС	349	Repin N. V., Marchenko L. N., Govorukha T. P., Strona V. I., Chizh Yu. A. Ultrastructure of Rat Adrenal Glands with Chronic Renal Insufficiency Following Placental Cryoextract Therapy in the Course of RAAS Medicated Blocking
Чернявская Е. А., Бабийчук В. Г., Сиротенко Л. А. Показатели липидного профиля сыворотки крови молодых и старых крыс с алиментарным ожирением на фоне сочетанного применения экстремального охлаждения и ядросодержащих клеток кордовой крови	356	Chernyavskaya E. A., Babijchuk V. G., Sirotenko L. A. Indices of Lipid Profile of Blood Serum in Young and Old Rats with Alimentary Obesity on the Background of Combined Application of Extreme Cooling and Cord Blood Nucleated Cells

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Аравіцька М. Г. Аналіз індивідуальних шляхів покращення комп- лаєнсу хворих ожирінням як аспект визначення цілей реабілітації	362	Aravitska M. G. Analysis of Individual Ways of Compliance Improvement in Obese Patients as an Aspect of Determining Rehabilitation Goals
Войтенко В. Л., Гуніна Л. М., Носач О. В., Олешко В. Г., Головащенко Р. В., Рябіна С. А., Коцєруба Л. І., Височін Ф. С. Засоби на основі бурштинової кислоти як безпеч- ні та ефективні фактори підтримки параметрів гомеостазу за фізичних навантажень	370	Voitenko V. L., Gunina L. M., Nosach O. V., Oleshko V. G., Golovashchenko R. V., Rjabina S. A., Kotseruba L. I., Vysochin F. S. Succinic Acid-Based Products as Safe and Effective Factors Supporting Homeostasis Pa- rameters during Physical Loads
Кузьменко М. В., Гуніна Л. М., Носач О. В., Головащенко Р. В. Корекція параметрів гематологічного гомеоста- зу при фізичних навантаженнях за допомогою фармакологічних засобів з енергетичною спря- мованістю дії	377	Kuzmenko M. V., Gunina L. M., Nosach O. V., Golovashchenko R. V. Correction of the Hematological Homeostasis Parameters during Physical Loads by Using Energy Orientation Pharmacological Agents
Тимошенко К. Р., Сидоряк Н. Г., Розова К. В. Взаємозв'язок змін мікроциркуляції з деякими показниками морфофункціонального стану тка- нини литкового м'язу залежно від ступеня трен- уваності організму (експериментальне дослі- дження)	384	Timoshenko E. R., Sidoryak N. G., Rozova K. V. The Relationship of Changes in Blood Microcir- culation with Some Parameters of the Morpho- functional State of the Calf Muscle Tissue de- pending on the Level of Body Training (Experimental Study)
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Базилевич Н. О., Кравченко Т. П., Тонконог О. С. Застосування елементів колового тренування «FitCurves» у фізичному вихованні студенток педагогічних ЗВО	392	Bazylevych N. A., Kravchenko T. P., Tonkonog A. S. Application of «FitCurves» Circular Training Elements in Physical Education of Students of Pedagogical Universities
Жиденко А. О., Бібчук К. В., Паперник В. В. Обґрунтування доцільності підготовки фахівців зі спеціальності 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) на факультеті фізичного ви- ховання	399	Zhydenko A., Bibchuk K., Papernyk V. Substantiation of Necessity of Training Special- ists in the Specialty 014.14 "Secondary Educa- tion (Human Health)" at the Faculty of Physical Education
Задорожна О. Р., Тітова Г. В., Бобошко В. В. Реалізація тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів у ка- рате WKF: досвід практики	407	Zadorozhna O. R., Titova A. V., Boboshko V. V. Implementation of Tactical Training at Different Stages of Long-Term Improvement of Athletes in Karate WKF: Practical Experience
Поліщук В. Вплив туристсько-краєзнавчої діяльності на по- казники фізичної підготовленості учнів серед- нього шкільного віку	413	Polishchuk V. The Influence of Tourist and Local History Ac- tivity on Indicators of Physical Fitness of Middle School Pupils

DOI: 10.26693/jmbs04.06.009
УДК 616.716.1./4-001-085.831

Варес Я. Е., Штибель Н. В.

СУЧАСНІ ФІЗИЧНІ МЕТОДИ СТИМУЛЯЦІЇ ПРОЦЕСІВ ЗАГОЄННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

shnw05@gmail.com

Відновлення цілісності та об'єму втраченої кісткової тканини залишається важливою медичною проблемою впродовж десятиліть. На сьогодні усі методи, спрямовані на вирішення цього завдання можна поділити на дві групи: біологічні та фізичні. Фізичні методи впливу, серед яких низькоінтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання, екстракорпоральна ударно-хвильова терапія, низькоінтенсивна лазеротерапія, електрична стимуляція та магнітотерапія, в доклінічних дослідженнях продемонстрували перспективність використання для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини, втім є недостатньо відображеними у фаховій літературі.

Мета – з'ясувати доцільність клінічного застосування методів фізичного впливу для оптимізації кісткового загоєння, зокрема у щелепно-лицевій ділянці.

Пошук літературних джерел здійснювався у електронних базах PubMed, Elsevier та Google Scholar за комбінацією ключових слів «bone healing» та «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» та їх синонімів відповідно, серед систематичних оглядів, мета-аналізів та оригінальних досліджень, опублікованих у період з 2010 по 2019 роки. Було відібрано 50 публікацій, що відповідали критеріям включення та виключення. Результати опублікованих досліджень було систематизовано та викладено у вигляді запропонованого літературного огляду.

Суперечливі результати клінічних спостережень, недостатня кількість контрольованих досліджень та відсутність доказової бази ставлять під сумнів доцільність клінічного застосування таких методів фізичного впливу на процеси остеорепації, як електрична стимуляція, LIPUS-терапія, низь-

коінтенсивна лазеротерапія та магнітотерапія. Також суттєвим недоліком вище згаданих методів є велика кількість сеансів, необхідна для досягнення ефекту. Єдиним поширеним методом фізичного впливу, про ефективність застосування якого свідчить значна кількість різногалузових досліджень, є екстракорпоральна ударно-хвильова терапія.

Ключові слова: кісткове загоєння, щелепно-лицева ділянка, фізіотерапія, екстракорпоральна ударно-хвильова терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № держ. реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15.

Вступ. Відновлення цілісності та об'єму втраченої кісткової тканини залишається важливою медичною проблемою впродовж десятиліть [1]. На сьогодні усі методи, спрямовані на вирішення цього завдання можна поділити на дві групи: біологічні та фізичні. У свою чергу, серед біологічних методів стимуляції остеорепації виокремлюють місцеві (остеогенні, остеокондуктивні, остеоіндуктивні) та системні (наприклад, прийом препаратів паратиреоїдного гормону, бісфосфонатів), яким присвячено низку досліджень, що відображають вказану проблему в достатньому обсязі [2, 3]. Натомість, фізичні методи впливу, які в доклінічних дослідженнях продемонстрували перспективність використання для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини [3], зокрема такі як низькоінтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання (low-intensity pulsing

ultrasound, LIPUS), екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (ЕУХТ, extracorporeal shock wave treatment, ESWT), низькоінтенсивна лазеротерапія (НЛТ, low level laser therapy, LLLT), електрична стимуляція (electrical stimulation, EStim) та магнітотерапія (pulsating electro-magnetic fields, PEMF), є недостатньо відображеними у фаховій літературі.

Мета – з'ясувати доцільність клінічного застосування методів фізичного впливу для оптимізації кісткового загоєння, зокрема у щелепно-лицевій ділянці.

Матеріали і методи. Пошук літературних джерел здійснювався у електронних базах PubMed, Elsevier та Google Scholar за комбінацією ключових слів «bone healing» та «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» та їх синонімів відповідно, які відповідали наступним критеріям включення: систематичні огляди, мета-аналізи та оригінальні дослідження, зосереджені на оптимізації кісткового загоєння за допомогою методів фізичного впливу, опубліковані у період з 2010 по 2019 роки. Критеріями виключення були: публікації, в яких дослідження впливу на кісткове загоєння було вторинним; описи клінічних випадків; дослідження, в яких фізичні методи позиціонувались як додаткові в лікуванні, а також публікації вітчизняних авторів. Таким чином було відібрано 50 публікацій, що відповідали цим критеріям. Результати опублікованих досліджень було систематизовано та викладено у вигляді запропонованого літературного огляду в логічній послідовності: суть методу, механізм впливу та ефективність застосування.

Огляд та обговорення

Низько-інтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання (LIPUS)

Терапевтичний ефект низько-інтенсивних пульсуючих ультразвукових коливань полягає у мікромеханічному пошкодженні ділянки кісткового дефекту звуковою хвилею, що, у свою чергу, спричиняє низку змін на молекулярному та клітинному рівнях, які забезпечують процес загоєння [3, 4]. Цей метод здебільшого застосовується при лікуванні переломів трубчастих кісток (зокрема у курців), а також показаний пацієнтам, яким було проведено остеотомію [5–7]. У клінічних рекомендаціях Poolman RW et al, 2017 [8] визначають застосування LIPUS-терапії як найбільш безпечного методу лікування неконсолідованих переломів. Втім, автори рекомендацій зазначають, що процес лікування вимагає значних часових затрат (згідно протоколу, курс складається із щоденних 20 хвилинних сеансів упродовж 5 місяців). Також, згідно мета-аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень, можливості та потенціал застосування низько інтенсивних пульсуючих ультразвукових

коливань є обмеженими, а результати клінічних досліджень – суперечливими [9].

За результатами двох мета-аналізів, проведених у 2014 році з метою непрямого порівняння ефективності електричної стимуляції та LIPUS-терапії при загоєнні переломів у пацієнтів із гострими переломами виявлено очікувану, втім не значущу перевагу LIPUS-терапії через 6 місяців після перелому (коефіцієнт ризику 1.17, 95% довірчий інтервал). У пацієнтів із незрошенням або затяжним перебігом загоєння перелому, електрична стимуляція також мала незначущу, втім очікувану перевагу на 3 місяці спостереження (коефіцієнт ризику 2.05, 95% довірчий інтервал) у порівнянні із стандартним лікуванням. Проте, наявні лише низькоякісні докази, що дозволяли б припустити потенційну перевагу LIPUS-терапії над електростимуляцією у покращенні якості зрощень на 6 місяці спостереження гострих переломів (коефіцієнт ризику 0.76, 95% довірчий інтервал). Відтак, автори вказують на доцільність прямих клінічних порівнянь цих методів для підтвердження отриманих результатів [10, 11].

Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія

Ударні хвилі – це високоенергетичні низькочастотні акустичні імпульси, які генеруються п'єзоелектричним, електромагнітним або пневматичним методом за допомогою компресора [12, 13]. За своєю природою, характеризуються більш високими амплітудами енергії і малою тривалістю імпульсу [14]. Ударні хвилі миттєво поширюються в м'яких тканинах, не пошкоджуючи їх та досягаючи при цьому межі між середовищами різної щільності. В такий спосіб ударні хвилі здійснюють терапевтичний вплив на поверхню кісткових і хрящових тканин, а також кальцифікати, осифікати та інші щільні утворення [15, 16]. При цьому варто враховувати, що ЕУХТ є дозозалежним методом, відтак кількість імпульсів понад 2000 сприятиме резорбції кісткової тканини, а не її загоєнню [14, 17].

Незважаючи на значну кількість клінічних спостережень, які свідчать про ефективність ЕУХТ, біологічний механізм її дії не є достеменно з'ясованим. Найпоширенішою є гіпотеза мікропошкоджень кісткової поверхні за рахунок кавітаційних явищ, при яких запалення, що розвивається спричинює збільшення виходу з кров'яного русла таких факторів росту як фактор росту судинного ендотелію та кісткові морфогенетичні протеїни, що у свою чергу сприяє відновленню більшого об'єму тканин [14–16, 18, 19]. Також ударні хвилі сприяють поліпшенню метаболічних процесів в тканинах [13, 18].

Серед ефектів ЕУХТ відзначають: сприяння неоваскуляризації внаслідок активації судинно-ендотеліального фактору росту з наступною пролі-

ферацією ендотеліальних клітин [13, 20]; індукцію остеогенетичних факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту бета-1 та кісткових морфогенетичних білків, що ініціює активність остеобластів [13, 19, 21]; зниження больового синдрому [14, 22]; зменшення набряку [23]. Відповідно до цього, низкою дослідників були сформульовані наступні показання до застосування ЕУХТ у щелепно-лицевій ділянці: лінійні переломи кісток, зокрема неконсолідовані [24, 25]; пародонтит [20, 26]; імплантатія, зокрема лікування періімплантитів [27]; захворювання скрепно-нижньощелепного суглоба [28].

З-поміж переваг застосування ЕУХТ перед іншими методами фізичного впливу є незначний ризик розвитку ускладнень та проявів побічної дії [13, 14]. Не зважаючи на те, що застосування цього методу в ділянці верхньої щелепи є сумнівним через її жорстке з'єднання з кістками мозкового відділу черепа та ймовірні небезпеки, пов'язані із впливом на структури головного мозку [16], ЕУХТ є ефективним методом фізичного впливу на процеси остеорепації, зокрема в ділянці нижньої щелепи.

Низькоінтенсивна лазеротерапія

Низькоінтенсивна лазеротерапія – застосування в медичних цілях лазерного випромінювання низької інтенсивності для якого характерні фіксована довжина хвилі (монохроматичність), однакова фаза випромінювання фотонів (когерентність), висока направленість та фіксована орієнтація векторів електромагнітного поля в просторі (поляризація). У фізіотерапії використовують переважно червоне та інфрачервоне випромінювання [29, 30].

В основі репаративного ефекту НЛТ лежить активація проліферації низки клітин в зоні тканинного дефекту – макрофагів, лімфоцитів, кератиноцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин – внаслідок посилення продукції факторів росту судинного ендотелію (VEGF), фібробластів (FGF), тромбоцитарного фактору росту (PDGF) [29, 31, 32].

Згідно доклінічних досліджень на тваринних моделях, лазерне випромінювання пришвидшує загоєння ран на шкірі, трофічних виразок, кісткових переломів та дефектів, а також ерозій та виразок слизової оболонки [31, 33].

На жаль, оцінити клінічну ефективність цього методу в контексті впливу на остеорепацію неможливо у зв'язку з відсутністю клінічних спостережень у фаховій літературі, оскільки наявною є лише інформація щодо позитивного впливу низькоінтенсивного лазера на загоєння м'яких тканин [34–36]. Окрім цього, у кількох клінічних спостереженнях статистично значущого впливу низькоінтенсивної лазеротерапії на стабільність дентальних імплантатів чи загоєння переломів кісток у людини не було виявлено [37, 38].

Електрична стимуляція

Метод електричної стимуляції базується на гіпотезі про те, що механічний стрес для кісткової тканини спричиняє утворення електричних потенціалів [3]. Відповідно, під час компресії виникають електронегативні потенціали, які сприяють формуванню кісткової тканини. Натомість при розтягненні утворюються електропозитивні потенціали, які запускають механізм резорбції [4]. Таким чином, створення електричного поля в ділянці кісткового дефекту повинно сприяти інтенсивнішому утворенню кісткової тканини. Втім, якщо деякі початкові доклінічні дослідження демонструють однозначну перевагу електричної стимуляції, як методу оптимізації репаративного остеогенезу, то у низці клінічних досліджень спостерігається неоднозначність та розбіжність результатів, що підтверджують ефективність цього методу [39–41]. У мета-аналізі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень проведеному у 2016 році зазначено виражений знеболюючий ефект електричної стимуляції та відсутність будь-якого впливу на відновлення функції. Окрім того, що автори вище згаданого мета-аналізу виявили статистично незначущий позитивний ефект електричної стимуляції в лікуванні незрощених переломів трубчастих кісток, вони також дійшли висновку, що розріднені, нестандартизовані дані розглянутих досліджень створюють ризик неточності у трактуванні їхніх результатів, а відтак спотворенню висновків [42]. Тому для підтвердження позитивного впливу електростимуляції на загоєння кісткової тканини необхідна більша кількість високоякісних клінічних досліджень.

Магнітотерапія

Магнітотерапія позиціонується як найпростіший, найдешевший та цілком безболісний метод фізичного впливу. Для магнітотерапії використовується так званий "магнітний об'єкт". Одноіменно намагнічені частинки відштовхуються як від магніту, так і одна від одної, що забезпечує їхній рух в паралельних напрямках. При такому впливі на реологічну ланку зростає швидкість руху крові, але знижується тиск на стінки судин, що забезпечує підвищення проникності в дрібні периферичні кровоносні судини, сприяючи таким чином покращенню периферичного кровопостачання [43, 44].

Під впливом постійного та змінного імпульсного магнітного поля відзначається посилення метаболічних процесів в ділянці кісткового регенерату, в більш ранні терміни з'являються фібро- та остеобласти в ділянці регенерації, процес утворення кісткової речовини проходить інтенсивніше та у більш ранні терміни [45–48]. У низці досліджень на тваринах доведено, що магнітотерапії властива седативна, гіпотензивна, протизапальна, протинабрякова,

знеболююча і трофіко–регенеративна дія [4, 49, 50]. На противагу, Rosso F. et al., 2015 [51] не виявили статистично достовірних доказів ефективності магнітотерапії у порівнянні з ЕУХТ.

У царині щелепно–лицевої хірургії серед потенційних показань до застосування магнітотерапії виокремлюють: захворювання пародонту; гострий артрит СНЩС; переломи нижньої щелепи; післяопераційні рани та травми [44, 49]. Проте, відкритим залишається питання щодо використання магнітотерапії за наявності металевих конструкцій у порожнині рота [44, 39]. Також варто враховувати той факт, що незважаючи на свою сприятливу дію на організм, магнітні поля від 70 мТл і вище стають стресовими агентами і негативно впливають на діяльність низки функціональних систем [4, 43, 46]. Окрім цього, відсутність якісних клінічних спостережень ставить під сумнів клінічну ефективність цього методу.

Заключення. Наявність цілої низки методів фізіотерапевтичного впливу, що застосовуються

для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини та постійний пошук способів їхнього удосконалення для ефективнішого застосування свідчить про гостроту потреби вирішення цього завдання найбільш оптимальним способом. Суперечливі результати клінічних спостережень, недостатня кількість контрольованих досліджень та, як наслідок, відсутність доказової бази, на сьогодні ставлять під сумнів доцільність клінічного застосування таких методів фізичного впливу на процеси остеорепації, як електрична стимуляція, LIPUS–терапія, низькоінтенсивна лазеротерапія та магнітотерапія. Також суттєвим недоліком вище згаданих методів є велика кількість сеансів, необхідна для досягнення ефекту. Єдиним поширеним методом фізичного впливу, про ефективність застосування якого свідчить значна кількість різногалузевих досліджень, є ЕУХТ. Окрім цього, враховуючи гнучкість використання цього методу, показання до його застосування можуть бути розширені, зокрема у щелепно–лицевій ділянці.

References

1. Stewart S, Bryant SJ, Ahn J, Hankenson KD. Bone Regeneration. *Translational Regenerative Medicine*, 2015: 313–33. doi: 10.1016/b978-0-12-410396-2.00024-4
2. Cook JJ, Summers NJ, Cook EA. Healing in the new millennium: bone stimulators: an overview of where we've been and where we may be heading. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2015; 32(1): 45–59. PMID: 25440417. Doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.003
3. Buza JA 3rd, Einhorn T. Bone healing in 2016. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 May–Aug; 13(2): 101–5. PMID: 27920804. PMCID: PMC5119705. DOI: 10.11138/ccmbm/2016.13.2.101
4. Massari L, Benazzo F, Falez F, Perugia D, Pietrogrande L, Setti S, et al. Biophysical stimulation of bone and cartilage: state of the art and future perspectives. *Int Orthop*. 2019; 43(3): 539–51. PMID: 30645684. PMCID: PMC6399199. doi: 10.1007/s00264-018-4274-3
5. Schandelmair S, Kaushal A, Lytvyn L, Heels–Ansdell D, Siemieniuk RA, Agoritsas T. Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2017; 22; 356: j656. PMID: 28348110. PMCID: PMC5484179. doi: 10.1136/bmj.j656
6. Arimoto S, Hasegawa T, Takeda D, Tateishi C, Akashi M, Furudoi S, et al. Effect of low–intensity pulsed ultrasound after intraoral vertical ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019; Mar15. pii: S2212-4403(19)30399-2. doi: 10.1016/j.oooo.2019.03.009
7. Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, Papakostidis C, Harrison A, Steen RG. Healing of fracture nonunions treated with low–intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta–analysis. *Injury*. 2017Jul; 48(7): 1339–47. PMID: 28532896. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.016
8. Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, Harris IA, Schipper IB, Mollon B, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017 Feb 21; 356: j576. PMID: 28228381. doi: 10.1136/bmj.j576
9. Lou S, Lv H, Li Z, Zhang L, Tang P. The effects of low–intensity pulsed ultrasound on fresh fracture: A meta–analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep; 96(39): e8181. PMID: 28953676. PMCID: PMC5626319. doi: 10.1097/MD.00000000000008181
10. Ebrahim S, Mollon B, Bance S, Busse JW, Bhandari M. Low–intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta–analysis. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2014; 57(3): E105–18. PMID: 24869616. PMCID: PMC4035413. DOI: 10.1503/cjs.010113
11. Hannemann PF, Mommers EH, Schots JP, Brink PR, Poeze M. The effects of low–intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute fractures: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014; 134: 1093–106. PMID: 24895156. doi: 10.1007/s00402-014-2014-8
12. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, et al. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen*. 2012 Jul–Aug; 20(4): 456–65. PMID: 22642362. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00796.x

13. Romeo P, Lavanga V, Pagani D, Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014; 23(1): 7–13. PMID: 24217134. PMCID: PMC5586835 doi: 10.1159/000355472
14. Cheng JH, Wang CJ. Biological mechanism of shockwave in bone. *Int J Surg.* 2015 Dec; 24(PtB): 143–6. PMID: 26118613. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.059
15. Ioppolo F, Rompe JD, Furia JP, Cacchio A. Clinical application of shock wave therapy (SWT) in musculoskeletal disorders. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014 Apr; 50(2): 217–30. PMID: 24667365
16. Saggini R, Di Stefano A, Saggini A, Bellomo RG. Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: Part I. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Jul–Sep; 29(3): 533–45. PMID: 26403392
17. Zhang X, Yan X, Wang C, Tang T, Chai Y. The dose–effect relationship in extracorporeal shock wave therapy: the optimal parameter for extracorporeal shock wave therapy. *J Surg Res.* 2014 Jan; 186(1): 484–92. PMID: 24035231. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.013
18. Hausdorf J, Sievers B, Schmitt–Sody M, Jansson V, Maier M, Mayer–Wagner S. Stimulation of bone growth factor synthesis in human osteoblasts and fibroblasts after extracorporeal shock wave application. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar; 131(3): 303–9. PMID: 20730589. doi: 10.1007/s00402–010–1166–4
19. Yin TC, Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Sun YC. Shockwaves enhance the osteogenic gene expression in marrow stromal cells from hips with osteonecrosis. *Chang Gung Med J.* 2011 Jul–Aug; 34(4): 367–74. PMID: 21880191
20. Pfaff JA, Boelck B, Bloch W, Nentwig GH. Growth Factors in Bone Marrow Blood of the Mandible With Application of Extracorporeal Shock Wave Therapy. *Implant Dent.* 2016 Oct; 25(5): 606–12. PMID: 27504532. doi: 10.1097/ID.0000000000000452
21. Huang HM, Li XL, Tu SQ, Chen XF, Lu CC, Jiang LH. Effects of Roughly Focused Extracorporeal Shock Waves Therapy on the Expressions of Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteoprotegerin in Osteoporotic Fracture in Rats. *Chin Med J.* 2016; 129(21): 2567–75. PMID: 27779163. PMCID: PMC5125335. DOI: 10.4103/0366–6999.192776
22. Korakakis V, Whiteley R, Tzavara A, Malliaropoulos N. The effectiveness of extracorporeal shockwave therapy in common lower limb conditions: a systematic review including quantification of patient–rated pain reduction. *Br J Sports Med.* 2018 Mar; 52(6): 387–407. PMID: 28954794. doi: 10.1136/bjsports–2016–097347
23. Sansone V, Romeo P, Lavanga V. Extracorporeal Shock Wave Therapy Is Effective in the Treatment of Bone Marrow Edema of the Medial Compartment of the Knee: A Comparative Study. *Med Princ Pract.* 2017; 26(1): 23–29. PMID: 27784022. PMCID: PMC5588340. doi: 10.1159/000452836
24. Schaden W, Mittermayr R, Haffner N, Smolen D, Gerdesmeyer L, Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) – First choice treatment of fracture non–unions? *Int J Surg.* 2015 Dec; 24(PtB): 179–83. PMID: 26454164. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.10.003
25. Kuo SJ, Su IC, Wang CJ, Ko JY. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non–unions of femoral shaft fractures. *Int J Surg.* 2015; 24(PtB): 131–4. PMID: 26166737. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.075
26. Cai Z, Falkensammer F, Andrukhov O, Chen J, Mittermayr R, Rausch–Fan X. Effects of Shock Waves on Expression of IL–6, IL–8, MCP–1, and TNF– α Expression by Human Periodontal Ligament Fibroblasts: An In Vitro Study. *Med Sci Monit.* 2016 Mar 20; 22: 914–21. PMID: 26994898. PMCID: PMC4805137. DOI: 10.12659/msm.897507
27. Inanmaz ME, Uslu M, Isik C, Kaya E, Tas T, Bayram R. Extracorporeal shockwave increases the effectiveness of systemic antibiotic treatment in implant–related chronic osteomyelitis: experimental study in a rat model. *J Orthop Res.* 2014 Jun; 32(6): 752–6. PMID: 24676969. doi: 10.1002/jor.22604
28. Kim YH, Bang JI, Son HJ, Kim Y, Kim JH, Bae H, et al. Protective effects of extracorporeal shockwave on rat chondrocytes and temporomandibular joint osteoarthritis; preclinical evaluation with in vivo^{99m}Tc–HDP SPECT and ex vivo micro–CT. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Jul 16. pii: S1063–4584(19)31139–2. PMID: 31323297. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.008
29. Iryanov YM. Influence of laser irradiation low intensity on reparative osteogenesis and angiogenesis under transosseous osteosynthesis. *J Lasers Med Sci.* 2016; 7(3): 134–8. doi: 10.15171/jlms.2016.23
30. Foulad A, Ghasri P, Garg R, Wong B. Stabilization of costal cartilage graft warping using infrared laser irradiation in a porcine model. *Arch Facial Plast Surg.* 2010; 12(6): 405–11. PMID: 21079118. PMCID: PMC4127305. doi: 10.1001/archfacial.2010.93
31. Wang YH, Wu JY, Kong SC, Chiang MH, Ho ML, Yeh ML, et al. Low power laser irradiation and human adipose–derived stem cell treatments promote bone regeneration in critical–sized calvarial defects in rats. *PLoS One.* 2018 Apr 5; 13(4): e0195337. PMID: 29621288. PMCID: PMC5886537. doi: 10.1371/journal.pone.0195337
32. Bayat M, Virdi A, Rezaei F, Chien S. Comparison of the in vitro effects of low–level laser therapy and low–intensity pulsed ultrasound therapy on bony cells and stem cells. *Prog Biophys Mol Biol.* 2018 Mar; 133: 36–48. PMID: 29126668. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.11.001
33. Weber JBB, Camilotti RS, Jasper J, Casagrande LCO, Maito FLDM. Effect of low–level laser therapy on tissue repair after dental extraction in rats administered zoledronic acid and dexamethasone. *J Biomed Opt.* 2017 May 1; 22(5): 58001. PMID: 28500856. DOI: 10.1117/1.JBO.22.5.058001
34. Baek WY, Byun IH, Yun IS, Kim JY, Roh TS, Lew DH, et al. The effect of light–emitting diode (590/830 nm)–based low–level laser therapy on posttraumatic edema of facial bone fracture patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Nov; 45(11): 1875–7. PMID: 28986000. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.02

35. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2016; 35(8): 401–7. PMID: 28294694. doi: 10.1089/pho.2016.4252
36. Pouremadi N, Motaghi A, Safdari R, Zarean P, Rashad A, Zarean P, et al. Clinical Outcomes of Low-level Laser Therapy in Management of Advanced Implant Surgery Complications: A Comparative Clinical Study. *J Contemp Dent Pract*. 2019 Jan 1; 20(1): 78–82.
37. Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M. Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018 Feb; 33(2): 287–93. PMID: 29082462. doi: 10.1007/s10103-017-2365-9
38. Bayat M, Virdi A, Jalalifirouzkouhi R, Rezaei F. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients: A systematic review. *Prog Biophys Mol Biol*. 2018 Jan; 132: 3–22. PMID: 28688752. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.004
39. Bhavsar MB, Han Z, DeCoster T, Leppik L, Costa Oliveira KM, Barker JH. Electrical stimulation-based bone fracture treatment, if it works so well why do not more surgeons use it? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Apr 6. PMID: 30955053. doi: 10.1007/s00068-019-01127-z
40. Griffin M, Bayat A. Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence. *Eplasty*. 2011; 11: e34. PMID: 21847434. PMCID: PMC3145421
41. Piazzolla A, Solarino G, Bizzoca D, Garofalo N, Dicuonzo F, Setti S, et al. Capacitive Coupling Electric Fields In The Treatment Of Vertebral Compression Fractures. *Meat Sci*. 2016 Jan; 111: 122–9. Doi: 10.1016/J.Meatsci.2015.09.003
42. Aleem IS, Aleem I, Evaniew N, Busse JW, Yaszemski M, Agarwal A, et al. Efficacy of Electrical Stimulators for Bone Healing: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Scientific Reports*. 2016; 6: 31724. PMID: 27539550. PMCID: PMC4990885. DOI: 10.1038/srep31724
43. Wang Y, Qin QH. A theoretical study of bone remodelling under PEMF at cellular level. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012; 15(8): 885–97. PMID: 21604221. doi: 10.1080/10255842.2011.565752
44. Daish C, Blanchard R, Fox K, Pivonka P, Pirogova E. The Application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) for Bone Fracture Repair: Past and Perspective Findings. *Ann Biomed Eng*. 2018 Apr; 46(4): 525–42. PMID: 29356996. doi: 10.1007/s10439-018-1982-1
45. Naito Y, Yamada S, Jinno Y, Arai K, Galli S, Ichikawa T, et al. Bone-Forming Effect of a Static Magnetic Field in Rabbit Femurs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019 Mar/Apr; 39(2): 259–64. doi: 10.11607/prd.3220
46. Wang T, Yang L, Jiang J, Liu Y, Fan Z, Zhong C, et al. Pulsed electromagnetic fields: promising treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019 Feb; 30(2): 267–76. doi: 10.1007/s00198-018-04822-6
47. Zhou J, Wang JQ, Ge BF. Different electromagnetic field wave forms have different effects on proliferation, differentiation and mineralization of osteoblasts in vitro. *Bioelectromagnetics*. 2014; 35(1): 30–8. PMID: 23775573. DOI: 10.1002/bem.21794
48. Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Gessi S, Merighi S, Setti S, et al. Pulsed electromagnetic fields increased the anti-inflammatory effect of A₂A and A₃ adenosine receptors in human T/C-28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts. *PLoS One*. 2013 May 31; 8(5): e65561. PMID: 23741498. PMCID: PMC3669296. doi: 10.1371/journal.pone.0065561
49. Mohajerani H, Tabeie F, Vossoughi F, Jafari E, Assadi M. Effect of pulsed electromagnetic field on mandibular fracture healing: A randomized control trial, (RCT). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019 Mar 2. pii: S2468-7855(19)30067-9. PMID: 30836195. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.02.022
50. de Girolamo L, Stanco D, Galliera E, Viganò M, Colombini A, Setti S, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field affects proliferation, tissue-specific gene expression, and cytokines release of human tendon cells. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 66: 697–708. PMID: 23345006. Doi: 10.1007/s12013-013-9514-y
51. Rosso F, Bonasia DE, Marmotti A, Cottino U, Rossi R. Mechanical Stimulation (Pulsed Electromagnetic Fields "PEMF" and Extracorporeal Shock Wave Therapy "ESWT") and Tendon Regeneration: A Possible Alternative. *Front Aging Neurosci*. 2015 Nov 9; 7: 211. PMID: 26617513. PMCID: PMC4637423. doi: 10.3389/fnagi.2015.00211

УДК 616.716.1/.4-001-085.831

СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Варес Я. Е., Штибель Н. В.

Резюме. Восстановление целостности и объема потерянной костной ткани остается важной медицинской проблемой на протяжении десятилетий. На сегодня все методы, направленные на решение этой задачи, можно разделить на две группы: биологические и физические. Физические методы воздействия, среди которых низкоинтенсивные пульсирующие ультразвуковые колебания, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, электрическая стимуляция и магнитотерапия, в доклинических исследованиях продемонстрировали перспективность использования для оптимизации процессов заживления костной ткани, однако являются недостаточно отраженными в профессиональной литературе.

Цель – выяснить целесообразность клинического применения методов физического воздействия для оптимизации костного заживления, в частности в челюстно–лицевой области.

Поиск литературных источников осуществлялся в электронных базах PubMed, Elsevier и Google Scholar по комбинации ключевых слов «bone healing» и «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» и их синонимов соответственно, среди систематических обзоров, мета–анализов и оригинальных исследований, опубликованных в период с 2010 по 2019 годы. Было отобрано 50 публикаций, которые соответствовали критериям включения и исключения. Результаты опубликованных исследований были систематизированы и изложены в виде предложенного литературного обзора.

Противоречивые результаты клинических наблюдений, недостаточное количество контролируемых исследований и отсутствие доказательной базы ставят под сомнение целесообразность клинического применения таких методов физического воздействия на процессы остеорепаляции, как электрическая стимуляция, LIPUS–терапия, низкоинтенсивная лазеротерапия и магнитотерапия. Также существенным недостатком вышеупомянутых методов является большое количество сеансов, необходимых для достижения эффекта. Единственным методом физического воздействия, об эффективности применения которого свидетельствует значительное количество разноотраслевых исследований, является экстракорпоральная ударно–волновая терапия.

Ключевые слова: костное заживление, челюстно–лицевая область, физиотерпия, экстракорпоральная ударно–волновая терапия.

UDC 616.716.1./4–001–085.831

Modern Physical Methods of Stimulating the Bone Tissue Healing Processes

Vares Y. E., Shtybel N. V.

Abstract. Restoring the integrity and volume of bone loss has been a major medical problem for decades. Today, all methods focused on solving this problem can be divided into two groups: biological and physical. Among physical stimulation therapies are the following: low–intensity pulsating ultrasonic vibrations, extracorporeal shock–wave therapy, low–level laser therapy, electrical stimulation, and magnetotherapy. In preclinical trials, all of them have demonstrated potential ability to enhance the bone healing. Despite this, physical stimulation therapies in the context of bone healing are poorly described.

The purpose of the study was to determine the feasibility of the clinical application of physical stimulation therapies to enhance bone healing, particularly in the maxillofacial area.

Material and methods. This research was performed in the PubMed, Elsevier, and Google Scholar databases using a combination of keywords 'bone healing' and 'electrical stimulation', 'low–intensity pulsating ultrasonic vibrations', 'extracorporeal shock–wave therapy', 'magnetotherapy', 'low–level laser therapy' and their synonyms respectively. Publications had to meet the following inclusion criteria: systematic reviews, meta–analyses and original studies focused on bone healing enhancement using physical stimulation therapies, published between 2010 and 2019. Exclusion criteria were: the impact on bone healing was secondary; clinical cases; physical methods were positioned as additional in treatment; studies were published by Ukrainian authors. Thus, 50 publications were selected that met these criteria. The results of the published studies were systematized and presented in the form of proposed literature review in a logical sequence: the essence of the method, its biological mechanism and the effectiveness of its application.

Conclusion. The presence of a variety of physiotherapeutic methods used to enhance bone healing processes and the constant searching for ways to improve them for more effect indicates the urgent need to solve this challenge in the most optimal way. Contradictory results of clinical studies, insufficient number of controlled studies and, as a consequence, lack of evidence base, today call into question the feasibility of clinical application of such physical stimulation therapies as electrical stimulation, low–intensity pulsating ultrasonic vibrations, low–intensity laser therapy and magnetotherapy. A major disadvantage of the above methods is the large number of sessions required to achieve the effect. In the other hand, extracorporeal shock–wave therapy shows to be the only common physical stimulation therapy that has evidenced its effectiveness. In addition, the flexibility of using this method allows to extend the indications for its application, in particular in the maxillofacial area.

Keywords: bone healing, MFA, physiotherapy, extracorporeal shock–wave therapy.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.016

УДК 577.128:546.47

*Мартинова С. М., Горбач Т. В., Ярмиш Н. В.,
Гопкалов В. Г., Полікарпова Г. В.*

МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ЦИНКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Харківський національний медичний університет, Україна

biochem15@ukr.net

Цинк є важливим мікроелементом з різноманітними біологічними функціями. В середньому добова потреба в цинку складає 10-15 мг. Цинк бере участь у рості клітин, апоптозі і метаболізмі, а також в регуляції ендокринних, імунних і нейронних функцій. На клітинному рівні цинк стимулює утворення полісом, гальмує вільно-радикальне окислення. Велика роль цинку в нуклеїновому обміні, процесах транскрипції, стабілізації нуклеїнових кислот. Цинк прискорює синтез колагену в рані, що гоїться, чинить стабілізуючу дію на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає вивільненню гідролітичних ферментів. Важлива роль належить цинку в розвитку скелета. У мітохондріях цинк пригнічує транспорт електронів в дихальному ланцюзі. Ця властивість реалізується в сперматозоїдах, де знаходиться багато цинку і спостерігається низька дихальна активність. Цинк потрібний для розвитку тканин головного мозку. Цинк в організмі є компонентом більше 300 ферментів. Цинк бере участь у відновленні ретинолу в сітківці ока. Відомо, що цинк стабілізує структуру інсуліну (зв'язується з гексамерами інсуліну). Цинк входить в структуру активного гормону вилочкової залози – тимуліну, бере участь у формуванні третинної структури гонадотропінів та інших гормонів. Цинк – ліпотропний чинник для печінки, що бере участь разом з вітаміном Е в утворенні ненасичених жирних кислот в організмі. Дефіцит і надлишок цинку можуть призводити до важких патологічних процесів. У цій статті описано обмін цинку в організмі, його біологічна роль, причини і ознаки гіпоцинкемії і гіперцинкемії, застосування цинку в терапевтичній практиці. Вивчення особливостей всмоктування цинку, розподіл його в організмі, особливості виведення потрібні для корекції добової потреби його в їжі і для проведення корекції метаболічних розладів при різних захворюваннях.

Ключові слова: мікроелементи, цинк, метаболізм цинку, гіпоцинкемія, гіперцинкемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках

НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболічних процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. Однією з найменш вивчених тем у патофізіології і патобіохімії є мікроелементози. В даний час відомо, що дефіцит біогенних елементів практично при всіх захворюваннях є або первинною причиною або важливою складовою в етіології хвороби. У зв'язку з цим актуальними є роботи, спрямовані на вивчення особливостей обміну різних біогенних елементів і порушень обміну, що виникають при їх дефіциті. Одним з найважливіших біогенних елементів є цинк, в той же час особливості його обміну і патогенез захворювань, викликаних дефіцитом і надлишком цинку, недостатньо вивчений. Висока біологічна активність мікроелементу і безперечна перспективність застосування його в лікувальній практиці як біотики для нормалізації обміну речовин визначають необхідність узагальнення наявних експериментальних і клінічних спостережень про обмін мікроелемента в організмі при різних фізіологічних і патологічних станах. Це завдання і ставили перед собою автори.

Мета роботи. На основі узагальнення експериментальних і клінічних даних про обмін цинку і його біологічної ролі в організмі виявити можливі причини розвитку гіпо- і гіпермікроелементозів цього мінералу.

Біологічна роль цинку. Цинк є важливим мікроелементом з різноманітними біологічними функціями, який бере участь у рості клітин, апоптозі і метаболізмі, а також в регуляції ендокринних, імунних і нейронних функцій. На клітинному рівні цинк стимулює утворення полісом, гальмує вільно-радикальне окислення, яке каталізується залізом [6]. Показано, що для переходу з однієї фази клітинного циклу в іншу необхідна наявність цинку, і його неолік блокує цей процес. Цинк необхідний для нормального проходження всіх фаз дроблення заплідненої яйцеклітини до її фіксації в порожнині матки. Оскільки цинк і деякі інші хімічні елементи впливають як критичні кофактори на ріст клітин,

особливо в фазах репродукції і диференціювання, висловлюється припущення, що з цим пов'язаний і пухлинний ріст [15]. Велика роль цинку в нуклеїновому обміні, процесах транскрипції, стабілізації нуклеїнових кислот, білків і особливо компонентів біологічних мембран. Цинк присутній в активному центрі ферментів, зокрема, у нуклеотиділтрансферазах та зворотній транскриптазі. Він відіграє важливу роль у стабілізації структури ДНК, РНК, рибосом, входить до складу аміноацил-тРНК-синтетази і фактора елонгації білкового ланцюга у ссавців (EF-1), є незамінним в експресії генів [25].

Важлива роль належить цинку в розвитку скелета. Цинк прискорює синтез колагену в ранах, надає стабілізуючу дію на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає вивільненню гідролітичних ферментів [12]. У мітохондріях цинк пригнічує транспорт електронів у дихальному ланцюзі. Ця властивість реалізується в сперматозоїдах, де знаходиться багато цинку і спостерігається низька дихальна активність мітохондрій [12]. Цинк необхідний для розвитку тканин головного мозку. В корі головного мозку виявлені цинкергічні нейрони. Було досліджено, що цинк відіграє важливу роль в передачі сигналу за допомогою модуляції збудливих і гальмівних клітинних рецепторів і внутрішньоклітинних сигнальних білків [16].

Цинк в організмі є компонентом більш 300 ферментів. З хімічної точки зору цинк в ферментах виконує роль Льюїсовської кислоти, що створює локалізований центр позитивного заряду поблизу нуклеофільного субстрату [23]. Іони цинку необхідні для функціонування термолізіна, дипептидаз, РНК-полімерази, ДНК-полімерази, карбоангідрази, аль-

долази класу II, лужної фосфатази, деяких алкоголгидрогеназ, супероксиддисмутази, ліаз, оксидоредуктаз, факторів транскрипції [16]. Цинк бере участь у різних функціях сітківки, таких як фототрансдукція, візуальний цикл і процес нейротрансмісії, також є необхідним для відновлення ретинолу в сітківці ока [7].

Відомо, що цинк стабілізує структуру інсуліну (зв'язується з гексамером інсуліну) [14]. Цинк входить до складу активного гормону вилочкової залози – тимуліну, бере участь у формуванні третинної структури гонадотропінів і інших гормонів [8]. Блокатор цинку – дітідін – викликає інсулінову недостатність. При цукровому діабеті підвищений рівень цинку в крові і його добова екскреція з сечею зростає.

Цинк – ліпотропний фактор для печінки, бере участь разом з вітаміном Е в утворенні ненасичених жирних кислот в організмі. Рецептор глюкокортикоїдів містить цинк. Також відомо, що цинк бере участь у формуванні смакової чутливості [6].

Біологічну роль цинку можна представити у вигляді наступної схеми (рис. 1).

Тобто, можна резюмувати, що роль цинку в організмі дуже багатогранна, і він є необхідною складовою перебігу багатьох фізіологічних та біохімічних процесів.

Обмін цинку в організмі людини. Цинк – незамінний біогенний елемент в харчуванні людини. В середньому добова потреба в цьому мікроелементі становить 10-15 мг. Джерелом цинку в харчуванні є бобові, кунжут, арахіс, висівки, але у всіх цих продуктах цинк пов'язаний з фітиновою кислотою і тому мало засвоюється. Відносно високий

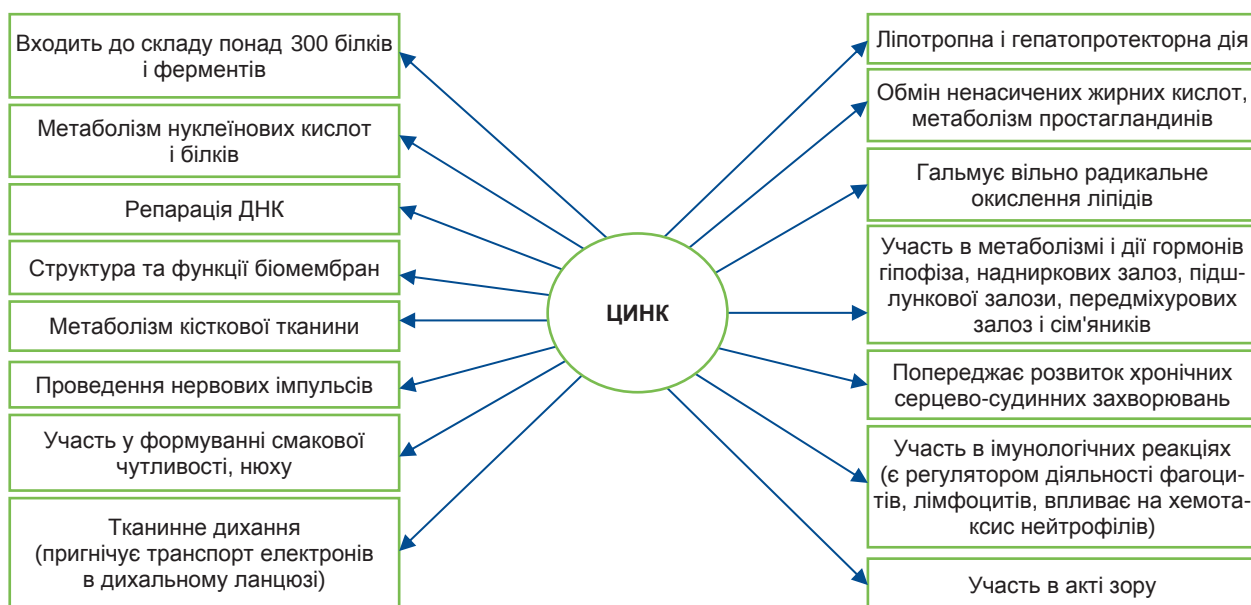


Рис. 1. Участь цинку у біохімічних процесах в організмі

вміст цинку в яєчному жовтку, печінці, м'ясі (10-30 мг на 100 г продукту). Цинк погано всмоктується в тонкому кишечнику (з 15 мг всмоктується приблизно 5 мг), однак його концентрація в тканинах відносно висока (0,3-0,5 мМ цинку / г тканини). Найбільш висока концентрація цинку – в передміхуровій залозі (приблизно 15 мМ / г тканини). Всмоктування цинку гальмується фітатами, міддю, фосфатами, кальцієм. Навпаки, ЕДТА, сік підшлункової залози, лимонна, аскорбінова і піколінова кислоти, гліцин, глутамат, естрогени, прогестини, тестостерон і деякі пептиди прискорюють всмоктування цинку. Частина цинку, який всмоктується, може затримуватись у самій слизовій оболонці кишечника. У грудних дітей в абсорбції цинку бере участь простагландин E₂, що міститься в материнському молоці, але відсутній в коров'ячому [7]. Показано, що цинк може всмоктуватися як в іонній формі, так і в комплексі з різними лігандами, транспортуватися цинк може через ентероцит за допомогою кальцій зв'язуючого білка [5]. Багато їжі і великий вміст клітковини в ній знижують абсорбцію цинку, оскільки прискорюють просування харчового кому по кишечнику. Надходження цинку з крові в тканини здійснюється за допомогою металотіонеїнів (білки з молекулярною масою близько 6600, що містять 33% цистеїну, одна молекула білка зв'язує 6 іонів цинку), що виробляються в слизовій оболонці кишечника, нирках і печінці [1]. Іон цинку міцно зв'язується з більшістю органічних лігандів. Цинк має заповнену 3d-орбіту і прагне утворити чотири ковалентні зв'язки тетраедричної симетрії, часто з азот- або сірковмісними лігандами. Цинк утворює міцні зв'язки всередині металоферментів, у активному центрі яких він з'єднаний з трьома імідазольними групами, четвертий координаційний зв'язок залишається вільним та бере участь у взаємодії з субстратом. У металоферментів іон цинку в активному центрі з'єднаний з трьома імідазольними групами, четвертий координаційний зв'язок залишається вільним, бере участь у взаємодії з субстратом. Другий атом азоту імідазольної групи утворює водневий зв'язок з карбонільною групою в головному пептидному ланцюзі (ця властивість характерна для атомів заліза геммісних білків). У крові знаходиться близько 1%, в тканинах – 99% цинку організму. На 70% цинк сироватки крові пов'язаний з альбумінами.

Транспорт цинку крізь клітинні біліпід-білкові мембрани здійснюється за допомогою двох, еволюційно сформованих, сімейств (родин) транспортерів: ZIP (Zrt-, Irt-подібний білок) і CDF (Cation Diffusion Facilitator). Багато транспортерів сімейства ZIP залучені до поглинання клітинного цинку і щонайменше один член родини, транспортер Zrt3 *S. cerevisiae*, транспортує збережений цинк з

внутрішньоклітинного відсіку під час адаптації до дефіциту цинку. Навпаки, члени родини CDF або опосередковують міжклітинний транспорт цинку або полегшують транспорт його до внутрішньоклітинних компартментів для подальшої участі в детоксикації або з метою зберігання. Активність багатьох з цих транспортерів регулюється за допомогою транскрипційних і посттранскрипційних механізмів для підтримки гомеостазу цинку як на клітинному, так і на організменному рівні [5].

Основним фізіологічним лігандом, який транспортує цинк в печінку з кишечника, є альбумін, який також транспортує мідь, однак, ділянки зв'язування цих елементів на альбуміні різні і не збігаються. Не багато цинку в плазмі пов'язано з амінокислотами, переважно цистеїном і гістидіном. Виводиться цинк з організму в основному з фекаліями. Ендогенний цинк в нирках піддається частковій реабсорбції. Джерелами ендогенного цинку є стінка кишечника, жовч і підшлункова залоза. Істотно збільшується виведення цинку з сечею при розпаді тканин (опіки, травми, операції, голодування). Цинк може виділятися з потом (близько 0,4-2,8 мг на добу), з менструальною кров'ю (0,1-0,5 мг на менструальний період), з волоссям і нігтями [3]. Значна кількість цього елемента виводиться з молоком під час лактації. Вихід цинку з тканинних депо збільшується під дією глюкокортикоїдів.

Таким чином, однією з причин дефіциту цинку в організмі може бути недостатній вміст органічних кислот або зазначених вище амінокислот в продуктах харчування, дефіцит статевих гормонів, а також надмірне його виведення при патологічних станах (надлишок глюкокортикоїдів, травми, операції, голодування).

Гіпоцинкемія. Гіпоцинкемія поширена в багатьох регіонах світу і є діагностично складним станом. Дефіцит цинку є потенційно смертельним захворюванням. Найбільш поширеним фактором дефіциту цинку є аліментарний. При запальних процесах кишечника всмоктування цинку знижується під дією лейкоцитарного ендогенного медіатора запалення – прозапального цитокіну IL-1, який знижує рівень цинку в крові і підвищує його накопичення в печінці [14].

Розвитку гіпоцинкемії сприяють ентерити, коліти, хвороба Крона, алкогольний цироз, підвищений гемоліз еритроцитів (відбувається втрата цинку з клітин) [2]. При серповинноклітинній анемії також спостерігається дефіцит цинку в організмі хворого [2]. Гіпоцинкемії сприяє гіпопротеїнемія, тому що за умов протеїнурії збільшується втрата цинку з сечею. Надмірне споживання глюкози супроводжується гіпоцинкемією, оскільки глюкоза перешкоджає всмоктуванню цинку [14].

Експериментальні дослідження показали, що навіть депресія пов'язана з низькою концентрацією цинку в периферичній крові, але патофізіологічний зв'язок між кількістю цинку і депресією вимагає подальшого вивчення [13].

Нерідко зниження вмісту цинку в організмі є наслідком надмірного надходження в організм радіоактивних ізотопів (наприклад, плутонію або $Zn-65$) міді, кадмію, свинцю, які є функціональними антагоністами цинку, особливо на тлі неповноцінного (дефіцит білка) харчування, а також хронічного зловживання алкоголем. Роль Zn при алкогольної інтоксикації обумовлена його участю в метаболізмі алкоголю (молекула алкогольдегідрогенази містить 4 атома Zn), тому у дітей і підлітків при дефіциті цинку підвищується схильність до алкоголізму і наркоманії [22].

Авторами в експериментальній роботі на щурах при моделюванні метаболічного синдрому показано, що дієта з високим вмістом фосфору і без цинку погіршує гіпертонію і серцеву дисфункцію [12].

Крім аліментарних, є й спадкові патології, що призводять до розвитку гіпоцинкемії. Виявлено аутосомно-рецесивне спадкове захворювання, викликане порушенням всмоктування цинку в кишечнику – ентеропатичний акродерматит, який проявляється при переході на самостійне харчування немовлят (внаслідок дефіциту цинк-зв'язуючого білку грудного молока) [7].

Було показано, що в деяких випадках ентеропатичний акродерматит пов'язаний з мутаціями гена *hZIP4*, який відноситься до групи *SLC39*, що кодуєть мембранні переносники цинку [13]. Мишачий гомолог людського білка *ZIP4* локалізується на апікальній поверхні зрілих ентероцитів, що відповідає його функції (транспорт цинку в тонкому кишечнику). Цинковий дефіцит призводить до підвищення регуляції мРНК *ZIP4* і білка у мишей в тонкій кишці і, навпаки, додавання цинку надає протилежний ефект [7]. Дослідження *in vitro* на клітинах, що експресують гени *ZIP4* миші або людини [13], а також дослідження *in vivo* на мишах [11] показали, що *ZIP4* зазнає посттранскрипційної регуляції у відповідь на зміну концентрації цинку [13]. В умовах дефіциту цинку білок *ZIP4* був сконцентрований на плазматичній мембрані клітин, тоді як у клітинах, багатих цинком, *ZIP4* переважно виявляється всередині клітин.

Інша спадкова форма дефіциту цинку зустрічається у білих мишей, у яких мутація виявлена в гені *ZnT4*, який відноситься до групи трансмембранних білків *SLC30*, що призводить до порушення секреції цинку в молоко з молочної залози. Подібні мутації відбуваються й у людей [3].

Встановлено, що гіпоцинкемія може виникати при гіпермікроелементозах двовалентних металів, оскільки відбувається конкуренція за транспортні системи. Проведені експерименти на щурах показали, що при тривалому надходженні підвищених концентрацій міді в організм спостерігається зниження вмісту цинку в крові і в гомогенатах нирок [17]. При експериментальному гіпермікроелементозі кобальту виявлено зниження концентрації цинку в крові, в гомогенатах печінки та нирок [18].

Виявлено гіпоцинкемію у дітей, які проживають в несприятливих регіонах, де спостерігається підвищений вміст міді і кобальту в питній воді [2]. Гіпоцинкемія може виникати у спортсменів при тривалих фізичних навантаженнях: було виявлено значне підвищення вмісту цинку у волосі спортсменів і зниження його концентрації в слині, що свідчить про дефіцит цього мікроелементу, який виводиться з організму з потом при тривалому фізичному навантаженні [16]. При дефіциті цинку знижується напруженість Т-клітинного імунітету, тому спортсмени з гіпоцинкемією частіше хворіють простудними та інфекційними захворюваннями, довго відновлюються після травм та у них спостерігається тривале загоєння ран [21].

З даних наукової літератури відомо, що рівень цинку в сітківці ока людини знижується з віком (вікова дегенерація жовтої плями) через мутації в генах, що беруть участь в підтримці гомеостазу сітківки [9].

Початковими ознаками дефіциту цинку є дерматит, діарея, алопеція, втрата апетиту та інші [20]. У хворих з гострим дефіцитом цинку спостерігається дратівливість, депресія, агеїзія (втрата смакових відчуттів), може бути погіршення сутінкового зору [10]. Більш тривалий дефіцит призводить до уповільнення росту і нейропсихологічних розладів, таких як емоційна нестабільність, дратівливість і депресія [14]. Може розвиватися імунodefіцит, себореєподібний дерматит, неврологічні порушення, асперматогенез, гіпогонадотропний гіпогонадизм, безпліддя, хронічний ентерит, уповільнення репаративних процесів [12].

Експериментально підтверджено, що у вагітних з дефіцитом цинку спостерігалася слабка пологова діяльність, атонічні кровотечі, передчасні пологи, наявність вад у плода і новонароджених (розщеплення твердого піднебіння, гідроцефалія, викривлення хребта, грижі, вади серця та інші) [2]. При дефіциті цинку порушується синтез статевих гормонів. Введення щурам з недостатністю цинку прогестерону і естрогену сприяє нормальному розвитку вагітності. Є дані про вплив тестостерону і хоріонального гонадотропіну на надходження цинку в статеві залози самців щурів [8].

У щурів, що містяться на дієті з виключенням цинку, виникає паракератоз, блювота, випадіння волосся, ураження шкіри і слизових оболонок, кератит, затримка росту, зниження толерантності до глюкози. У таких тварин спостерігаються спонтанні аборти, причому викидень має множинні ембріопатії [14]. При дефіциті цинку відбувається пригнічення сперматогенезу у самців, порушення розвитку сім'яників, а саме атрофія епітелію сім'яників, їх придатків, передміхурової залози і гіпофіза [8]. З дефіцитом цинку в слині пов'язують механізм розвитку карієсу зубів [20].

Деякі клінічні дослідження показують, що дефіцит цинку, магнію і вітаміну D незалежно пов'язані зі змінами метаболізму глюкози. Дефіцит цинку може збільшити ризик розвитку резистентності до інсуліну [3].

З іншого боку, експериментально показано, що утримання тварин на дієті, бідній цинком, в 30 разів виразніше, порівняно з нормою, пригнічує ріст деяких пухлин [15].

Деякими авторами досліджено, що при дефіциті цинку зазначалося пригнічення активності лужної фосфатази в хондроцитах епіфізарного хряща, що в подальшому сприяє виникненню дефекту розвитку кісток [20].

Експерименти на щурах показали, що при дефіциті цинку у самок та у їх нащадків затримується розвиток мозку, особливо мозочка, знижується синтез ДНК і гістонів, повільніше вироблялися умовні рефлекси, у дорослих самців було відзначено порушення здатності уникати зіткнення, у самок – підвищена агресивність [10].

З боку обміну ліпідів, дефіцит цинку сприяє розвитку стеатозу печінки та атеросклерозу [10], що слід враховувати у визначенні патогенезу цих захворювань та під час їх лікування.

Дієта з низьким вмістом цинку та високим вмістом фосфору погіршує прояви гіпертонії і викликає серцеву дисфункцію у щурів за умов метаболічного синдрому [5].

В Японії вчені доказали ефективність використання ацетату цинку для лікування пацієнтів з хворобою Коновалова-Вільсона і довели, що прояви деяких клінічних симптомів у цих хворих значно пом'якшилися [6].

Екзогенний цинк може захищати міокардіоцити від реперфузійного пошкодження, але конкретна роль ендогенного цинку в патогенезі реперфузійного пошкодження і в аденозиновій активації залишається невідомою [2].

У літературі є данні вчених про ефективне лікування солями цинку хворих на герпес (вірус герпесу 2 типу) [24].

Також представлені данні про використання цинковмісних препаратів (цинку аспартат) у дітей з

виразковою хворобою 12-палої кишки і хронічним гастродуоденітом, що підвищує ефективність комплексної терапії. В літературі описана позитивна динаміка клінічних проявів хронічного гепатиту В при використанні сірчаноокислої солі цинку з молочнокислим лактобактерієм [20].

Клінічні дослідження підтверджують необхідність використання препаратів цинку в комплексній терапії інфекційних захворювань кишечника у дітей [24].

Причини дефіциту цинку та його вплив на різні тканини та органи представлені на **рис. 2**.

Таким чином, крім аліментарних факторів і ендокринних порушень, зазначених нами вище, причинами гіпоцинкемії можуть бути різні захворювання і генетичні особливості організму.

Гіперцинкемія. Надлишок цинку можливий при виробничих отруєннях, передозуванні цинковмісних препаратів. Стосовно перевищення адекватного вмісту цинку в організмі повідомлень у науковій літературі набагато менше. Показано, що надлишок цинку може викликати гострі і хронічні отруєння, наприклад, при вдиханні цинку зварниками виникає характерне отруєння, яке супроводжується підйомом температури, лихоманкою, гіперсалівацією, головним болем, лейкоцитозом і кашлем. При хронічному впливі підвищених концентрацій цинку виникає анемія, зниження імунної резистентності (гальмування хемотаксису, фагоцитозу, піноцитозу) і уповільнення агрегації тромбоцитів, неврологічні порушення. Якщо цинк надходить інгаляційним шляхом, можливий розвиток пневмофіброзу; при оральному надходженні спостерігається нудота, блювота, виразка шлунка і панкреатит [20].

Таким чином, основними причинами розвитку гіперцинкемії є хронічні отруєння, викликані потраплянням наночастинок цинку через дихальні шляхи. Для проявів гіперцинкемії характерна загальна картина інтоксикації.

Заключення. Цинк є есенціальним біогенним мікроелементом, дуже важливим для перебігу багатьох біохімічних процесів в організмі людини. Як дефіцит, так і надлишок цинку, можуть призводити до розвитку важких патологічних процесів. До дефіциту цинку можуть призводити як аліментарний фактор, так і різні захворювання. Тому для проведення корекції метаболічних порушень при різних патологічних (або пограничних) станах або захворюваннях необхідно досконало вивчати механізми виникнення дефіциту цинку при різних хворобах.

Одним з напрямків сучасної медицини є відновна медицина, об'єктом якої є вивчення функціональних резервів людини, спрямованих на відновлювальне лікування і профілактику захворювань. Мінеральні речовини розглядаються як потенційні

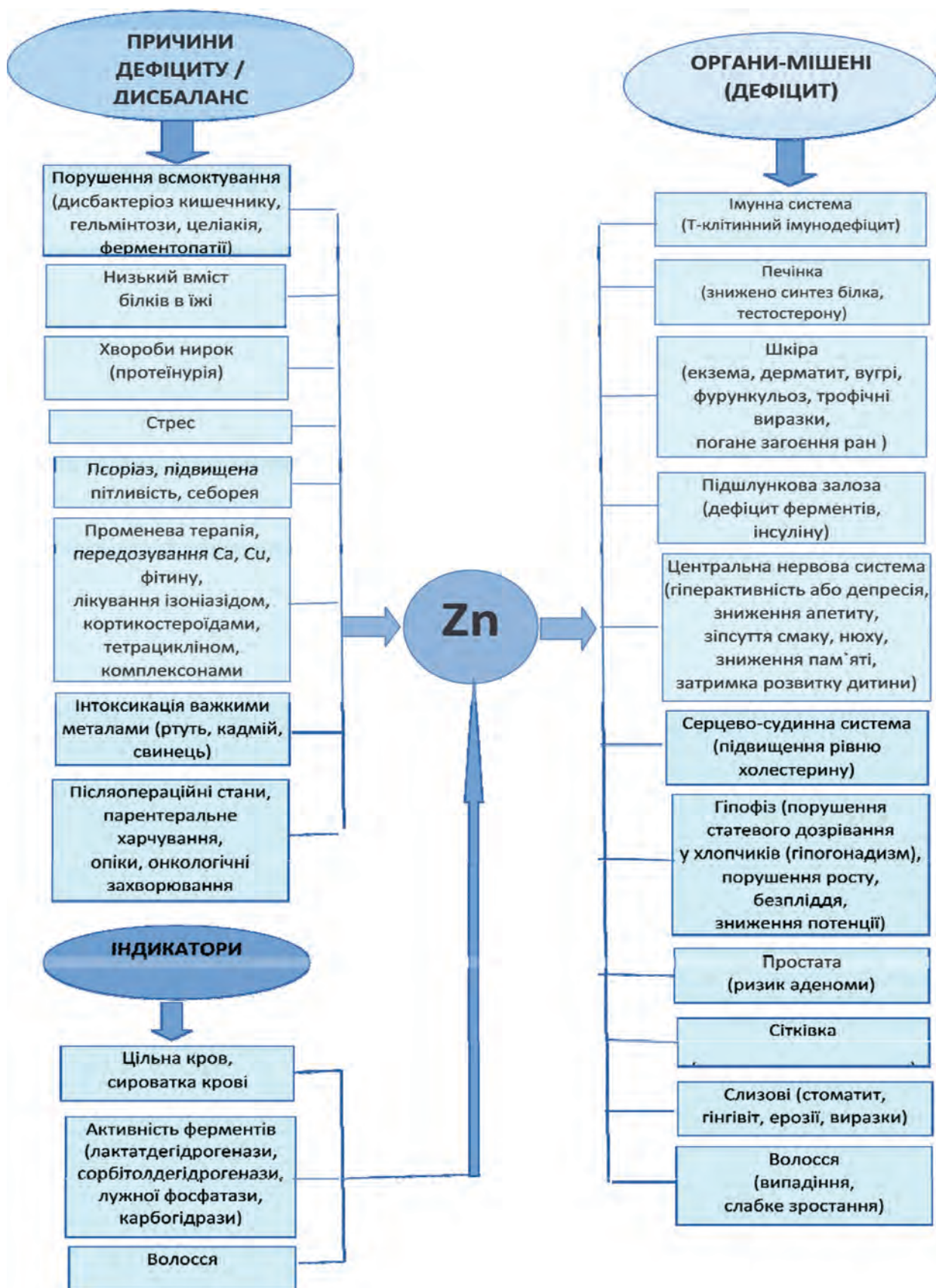


Рис. 2. Причини дефіциту цинку та локалізація патологічного процесу

засоби підвищення внутрішніх можливостей організму (застосування мінеральних вод, препаратів мікроелементів, корекція дієти тощо). Відомо, що подібно вітаміну С, цинк пригнічує вірусну інфекцію. Системне застосування цинку стимулює вироблення лейкоцитів і підтримує активність нейтрофілів, Т-лімфоцитів і натуральних кілерів. Крім того, цинк необхідний для вироблення тимозина – пептида, що регулює диференціювання Т-лімфоцитів. При місцевому застосуванні цинк має протизапальну дію (знижує хемотаксис нейтрофілів, продукцію фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6) і пригнічує гіперсекрецію сальних залоз, що перешкоджає

закупорці пір і формуванню підшкірних сальних кіст (зменшує активність 5-редуктази, за рахунок чого реалізується антиандрогенна дія). Ці ефекти цинку є підставою використання його в косметології. Крім ролі мікроелементів у підтримці молодості і здоров'я шкіри, існує практичний досвід використання препаратів з мікроелементами в дерматології, естетиці та мезотерапії. Таким чином, розробка альтернативних підходів до лікування інфекції, метаболічних порушень, проблем дерматології, відновлення репродуктивності, зокрема, заснованих на корекції мінерального метаболізму, та інших є актуальним напрямком сучасної медицини.

References

1. Antala S, Dempksi R. The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals. *Biochemistry*. 2012; 51(5): 963-73. PMID: 22242765. DOI: 10.1021/bi201553p
2. Corbo M, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: A literature review and proposed etiologic classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(4): 616–24. PMID: 23688650. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.028
3. Costarelli L, Muti E, Malavolta M, Cipriano C, Giacconi R, Tesi S, et al. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009; 21(5): 432–7. PMID: 19427184. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.02.001
4. Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, Sato M, Kodama H, Kohsaka T, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Translational Research*. 2010; 156(6): 350–7. PMID: 21078496. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.08.007
5. Gaither LA, Eide DJ. Eukaryotic zinc transporters and their regulation. *BioMetals*. 2001; 14(3-4): 251–70. PMID: 11831460
6. Hunt JR. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010; 80(4-5): 257-62. PMID: 21462108. DOI: 10.1024/0300-9831/a000032
7. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 151-72. PMID: 15189117. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402
8. Mason KE, Burns WA, Smith JC. Testicular damage associated with zinc deficiency in pre and post-pubertal rats: Response to zinc repletion. *The Journal of Nutrition*. 1982; 112: 1019-28. DOI:10.1093/jn/112.5.1019
9. Suzuki Y, Mitsushima S, Kato A, Yamaguchi T, Ichihara S. High-phosphorus/zinc-free diet aggravates hypertension and cardiac dysfunction in a rat model of the metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*. 2013; 23(1): 43–9. PMID: 23932324. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.06.004
10. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(12): 872–8. PMID: 23806573. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.008
11. Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK. The acrodermatitis enteropathica gene zip4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *The journal of biological chemistry*. 2003; 278(35): 33474–81. PMID: 12801924. DOI: 10.1074/jbc.M305000200
12. McIntosh R, Lee S, Ghio AJ, Xi J, Zhu M, Shen X, McIntosh R, Lee S, Ghio AJ, Xi J, Zhu M, Shen X, et al. The critical role of intracellular zinc in adenosine A(2) receptor activation induced cardioprotection against reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010; 49(1): 41-7. PMID: 20144616. PMCID: PMC2883651. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.001
13. Kim M, Krogan NJ, Vasiljeva L, Rando OJ, Nedeja E, Greenblatt JF, et al. The yeast Rat1 exonuclease promotes transcription termination by RNA polymerase II. *Nature*. 2005 Nov 25; 432(7016): 517-22. PMID: 15565157. DOI: 10.1038/nature03041
14. Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, Bishop PN. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. *Survey of Ophthalmology*. 2013; 58(6): 585–609. PMID: 24160731. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.12.002
15. Babenko GA, Klimenko AA. *Tsink i kantserogenez* [Zinc and carcinogenesis]. Kishinev; 1981. p. 65-8. [Russian]
16. Zangieva ZK, Torshin IYu, Gromova OA. Soderzhanie mikroelementov v nervnoy tkani i ishemicheskiiy insult [Trace element content in nerve tissue and ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013; 3(2): 30-6. [Russian]
17. Martynova SN, Gorbach TV. Vliyanie soley kobalta na pokazateli energeticheskogo obmena v mitokhondriyakh nefrotitov krysa [The effect of cobalt salts on energy metabolism in rat nephrocyte mitochondria]. *Visnik Kharkivskogo natsionalnogo universitetu im VN Karazina. Seriya: Biologiya*. 2009; 9(856): 24-9. [Russian]

18. Martynova SN, Bryskina NI. Raspredelenie medi v kletkakh pecheni i pochek krysa pri uvelichenom postuplenii ee v organism [Distribution of copper in the cells of the liver and kidneys of rats with increased admission to the body]. *Visnik Luganskogo natsionalnogo universitetu*. 2009; 4(12): 38-43. [Russian]
19. Troegubova NA, Rylova NV, Gilmutdinov RR. Metabolizm magniya i tsinka u sportsmenov [Magnesium and zinc metabolism in athletes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 4: 1-7. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14249>. [Russian]
20. Mukhina YuG, Klyuchnikov SO, Netrebenko OK, Shcheplyagina LA. Klinicheskoe znachenie narusheniy metabolizma tsinka [Clinical significance of disorders of zinc metabolism] [digital resource]. 2014. Available from: <http://www.medvuz.com/med1808/t3/22.php> [Russian]
21. Nekrasova VI, Skalnyy AV, Dubovoy RM. Rol mikroelementov v povyshenii funktsionalnykh rezervov organizma cheloveka [The role of trace elements in enhancing the functional reserves of the human body]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2006; 1(15): 111-3. [Russian]
22. Skalnyy A. *Mikroelementy: bodrost, zdorove, dolgoletie* [Trace elements: cheerfulness, health, longevity]. M: «Pero»; 2019. 294 p. [Russian]
23. Doson R, Elliot D, Elliot U, Dzshons K. *Spravochnik biokhimiya* [Directory of biochemists]. Per s angl. M: Mir; 1991. 544 p. [Russian]
24. Khaliullina SV. Klinicheskoe znachenie defitsita tsinka v organizme rebenka [Clinical significance of zinc deficiency in the child's body]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(3): 72-8. [Russian]
25. Cheknev SB, Mezentsева MV, Shapoval IM. Ekspressiya genov tsitokinov v usloviyakh induksii chelovecheskim syvorotochnym γ -globulinom i ego metallokompleksami s tsinkom [Cytokine gene expression under conditions of induction by human serum γ -globulin and its zinc metal complexes]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 3(12): 171-6. [Russian]

УДК 577.128:546.47

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИНКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мартынова С. Н., Горбач Т. В., Ярмыш Н. В., Гопкалов В. Г., Поликарпова А. В.

Резюме. Цинк является важным микроэлементом с разнообразными биологическими функциями. В среднем суточная потребность в цинке составляет 10-15 мг. Цинк принимает участие в росте клеток, апоптозе и метаболизме, а также в регуляции эндокринных, иммунных и нейронных функций. На клеточном уровне цинк стимулирует образование полисом, тормозит катализируемое железом свободнорадикальное окисление. Велика роль цинка в нуклеиновом обмене, процессах транскрипции, стабилизации нуклеиновых кислот. Цинк ускоряет синтез коллагена в заживающей ране, оказывает стабилизирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствует высвобождению гидролитических ферментов. Важная роль принадлежит цинку в развитии скелета. В митохондриях цинк угнетает транспорт электронов в дыхательной цепи. Это свойство реализуется в сперматозоидах, где находится много цинка и наблюдается низкая дыхательная активность. Цинк необходим для развития тканей головного мозга. Цинк в организме является компонентом более 300 ферментов. Цинк принимает участие в восстановлении ретинола в сетчатке глаза. Известно, что цинк стабилизирует структуру инсулина (связывается с гексамерами инсулина). Цинк входит в структуру активного гормона вилочковой железы – тимулина, участвует в формировании третичной структуры гонадотропинов и других гормонов. Цинк – липотропный фактор для печени, участвующий вместе с витамином Е в образовании ненасыщенных жирных кислот в организме. Дефицит и избыток цинка могут приводить к тяжелым патологическим процессам. В данной статье описаны обмен цинка в организме, его биологическая роль, причины и признаки гипозинкемии и гиперцинкемии, применение цинка в терапевтической практике. Изучение особенностей всасывания цинка, распределение его в организме, особенности выведения необходимы для коррекции суточной потребности его в еде и для проведения коррекции метаболических сдвигов при различных заболеваниях.

Имеются данные об эффективности лечения солями цинка больных герпесом 2 типа, пациентов с болезнью Коновалова-Вильсона, хроническим гепатитом В, детей с язвенной болезнью 12-типерстной кишки и хроническим гастродуоденитом.

Ключевые слова: цинк, метаболизм цинка, гипозинкемия, гиперцинкемия.

UDC 577.128:546.47

Metabolic Effects Of Zinc (Review)

Martynova S. N., Gorbach T. V., Yarmish N. V., Gopkalov V. G., Polikarpova A. V.

Abstract. This article deals with the features of zinc metabolism in the body, its biological role, the causes and signs of hypozincemia and hyperzincemia, as well as the use of zinc in therapeutic practice. The study of

the characteristics of zinc absorption, its distribution in the body, features of its excretion is of huge importance for the correction of its daily dietary requirements and its metabolic shifts in various diseases.

Zinc is an essential microelement with diverse biological functions. On average, the recommended daily allowance for zinc is 10-15 mg. The richest sources of zinc in diet include legumes, sesame, peanuts, bran, egg yolk, liver, and meat. Zinc absorption is inhibited by phytates, copper, phosphates, calcium, and dietary fibers. EDTA, pancreatic juice, citric acid, ascorbic acid, picolinic acid, glycine, glutamate, estrogens, progestins, testosterone, and some peptides increase zinc absorption.

It is known that zinc performs various functions in the body. In particular, zinc is involved in cell growth, apoptosis and metabolism, as well as in the regulation of endocrine, immune and neural functions. At the cellular level, zinc stimulates polysome formation. Furthermore, it inhibits iron-mediated free radical oxidation. There is strong evidence that zinc plays an important role in nucleic acid metabolism, in the processes of transcription, as well as in the stabilization of nucleic acids.

Zinc is known to accelerate collagen synthesis promoting wound healing. In addition, it has a stabilizing effect on the cytoplasmic membrane, preventing the release of hydrolytic enzymes. Zinc is considered to be of huge importance in the development of the skeleton. In mitochondria, zinc inhibits electron transport in the respiratory chain. This property is observed in spermatozoa, where there is a lot of zinc and low respiratory activity is found.

Zinc is essential for the development of brain tissue. Moreover, zinc in the body is a component of more than 300 enzymes. Zinc is involved in the retinol reduction in the retina. It is reported that zinc stabilizes the structure of insulin due to its ability to bind insulin hexamers. Zinc is included in the structure of the active hormone of the thymus gland – thymulin. Furthermore, it participates in the formation of the tertiary structure of gonadotropins and other hormones. Zinc is a lipotropic factor for the liver, which is involved in the formation of unsaturated fatty acids along with vitamin E. In patients with acute zinc deficiency, irritability, depression, ageusia, and twilight vision disorders are observed. Excess amounts of zinc can cause acute and chronic poisoning.

There are converging lines of evidence concerning the effectiveness of treatment with zinc salts in patients with type 2 herpes, Wilson's disease, chronic hepatitis B, children with duodenal ulcers and chronic gastroenteritis. Clinical studies have confirmed the need for administration of zinc-containing drugs in the treatment of infectious intestinal diseases in children.

Keywords: microelements, zinc, zinc metabolism, hypozincemia, hyperzincemia.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.025

УДК 616–07:140.8

Семидоцкая Ж. Д.¹, Чернякова И. А.¹,
Неффа М. Ю.², Чернякова А. Е.¹

СЕТЕВАЯ ПАРАДИГМА И МЕДИЦИНА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Харьковский областной клинический диспансер радиационной защиты населения, Украина

vade_mecum2001@yahoo.com

В условиях информационной эры доминирующим направлением развития общества становится организация всех процессов и функций по принципу сетей, открытых систем, состоящих из взаимосвязанных узлов. Интенсивно развивается сетевая медицина, создаются сети болезней, узлами служат болезни, фенотипы, которые рассматриваются в качестве целевых мишеней для лечения коморбидных заболеваний. Такой мишенью может стать микробиота кишечника, которая связана со всеми органами и системами хозяина многочисленными осями, рёбрами, звеньями.

Цель – анализ и обобщение результатов исследований сетевой парадигмы в медицине.

Обзор и критический анализ 45 литературных источников, 19 кириллицей и 26 латиницей, по изучаемой проблеме.

Использование принципов сетевой парадигмы в медицине основано на холистическом подходе к человеку и его болезням. Сетевая медицина использует результаты наблюдений врача за пациентом, изучение истории его болезни, раскрывает перспективы диагностики, лечения, профилактики коморбидных болезней, имеющих общие сетевые узлы. «Узловая терапия» направлена на модулирование или разрушение сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей соответствующих болезней.

Системный сетевой подход к анализу болезней человека может реализовываться на субклеточном, клеточном, органном, организменном и социальном уровнях. Развитие компьютерных технологий анализа сложных биологических систем, омикс-технологии способствуют созданию безмасштабной сети болезней, центральным узлом которой будет микробиота кишечника. Использование микробиоты как целевой мишени при лечении коморбидных заболеваний откроет новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализированной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины.

Ключевые слова: сетевая медицина, узловая терапия, микробиота.

Введение. Конец XX века в постиндустриальном обществе ознаменовался началом 5-й информационной революции. Лавинообразно увеличиваются скорость и объём информации, развиваются глобальные информационно – телекоммуникационные сети, возрастает роль знаний, информационных технологий, количество людей, работающих с этими технологиями, возникает и быстро растёт Всемирная паутина, Всемирная сеть – Интернет.

Эти процессы сопровождаются формированием общества сетевых структур, network society: доминирующие функции и процессы самоорганизуются и самовоспроизводятся по принципу сетей, которые определяют особенности производства, культуры, власти, других общественных институтов, качество жизни человека [1]. Возникает теория сложных сетей, моделирование которых находится на стыке математики, информатики, физики, биологии, социологии, экономики и позволяет решать различные практические задачи. Появляется системная парадигма в науке, которая определяет целостное видение мира как большой единой организации, исследует отношение объектов этого мира с другими объектами [2].

В биологии происходит смена парадигмы от редукционизма к холизму, быстро развиваются молекулярно – биологические науки, секвенируется геном, появляется семейство омикс-технологий, геномика, транскриптомика, метаболомика, протеомика, интерактомика. Возникновение огромного массива данных стимулирует создание мощных вычислительных ресурсов, суперкомпьютеров, скоростных кибернет-соединений, которые обеспечивают возможность анализа этих данных, появление системной биологии, теории безмасштабных сетей, сетевой медицины [3, 4, 5]. Создание сетей различных болезней открывает новые подходы к диагностике, профилактике, лечению

генетических, орфанных, многофакторных заболеваний.

Цель – анализ и обобщение результатов исследований сетевой парадигмы в медицине.

Материал и методы. Обзор и критический анализ 45 литературных источников, 19 кириллицей и 33 латиницей.

Обзор и обсуждение. В настоящее время интенсивно развивается системный подход к анализу патогенетических взаимоотношений в организме при различных заболеваниях, сетевая медицина, «Network Medicine» [6]. Сетевая структура болезней представляется в виде узлов, (hub), в качестве которых выступают различные болезни; причинно-зависимые связи между ними обозначаются как «рёбра», звенья (links). Совокупность всех известных ассоциаций «ген–болезнь» получила название «дизисом» (diseasome), глобальная сеть взаимосвязей между генами и болезнями. Широко обсуждается концепция «сетей болезней» [7, 8, 9]. Сеть взаимодействующих болезней и их симптомов получила название «феном».

Основатель теории безмасштабных сетей А.–Л.Барабаши (A.–L. Barabasi) математически описал этот тип сетей (scale-free network) и предположил, что развитие таких сетей является основой процессов самоорганизации сложных нелинейных систем. Утверждается, что всё живое, от множества клеток организма до социума, может быть представлено в виде безмасштабных графических сетей, состоящих из взаимосвязанных гетерогенных узлов [3]. В реальных сетях лишь малое количество узлов имеет много связей («центральные» узлы), большинство располагает всего несколькими связями («периферические» узлы). Сети образуются при двух условиях: способность к росту (на каждом временном шаге добавляется новый узел со связями, соединяющими его с уже существующими узлами) и предпочтительное присоединение, которое происходит к узлам, имеющим много связей). Безмасштабные сети устойчивы к случайным повреждениям, однако уязвимы для «скоординированных атак», систему может разрушить удаление 5–15% узлов сети.

В биологических сетях в качестве узлов могут выступать белки, гены, метаболиты, молекулы ДНК, болезни и фенотипы. В качестве звеньев, рёбер, граней рассматриваются связи «белок–белок», метаболическое спаривание, связи между болезнями. Хабы кодируются эссенциальными, жизненно необходимыми генами. Большинство генов, связанных с болезнями, неэссенциальные и локализируются на периферии сети. Фенотип болезни редко зависит от одного гена и отражает разнообразие патологических процессов, взаимодейст-

вующих в сети. Патологические состояния с общими компонентами, связанными с болезнями (гены, белки, метаболиты, микро–РНК) обнаруживают фенотипическое сходство и коморбидность («гипотеза общих компонентов» [12, 13].

Геном человека плохо адаптирован к условиям глобальных изменений окружающей среды, что приводит к «омоложению» многих многофакторных болезней, глобальному патоморфозу, который отмечается в последние десятилетия. Наследственная природа этих болезней остаётся недостаточно изученной, при сетевом анализе, кроме генетических факторов, должны учитываться также эпигенетические, средовые и стохастические влияния.

Конечными целями построения безмасштабных сетей в медицине является разработка новых подходов к диагностике, профилактике, лечению болезней человека. Сетевой анализ позволяет обнаружить новые мишени для таргетной терапии, маркеры для мониторинга функциональной целостности сетей, создания новых классификаций болезней.

Сетевая медицина выступает в качестве важнейшего инструмента управления сетями болезней. Центральные узлы (хабы) рассматриваются как потенциальная терапевтическая мишень, изменения их активности способствуют развитию коморбидной патологии и могут обеспечивать плейотропные эффекты терапии [14, 15]. Узловая терапия синтропных коморбидных болезней направлена на модулирование узловых сетей и участвует в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующей синтропии [10]. Возникают перспективы создания одинаковых схем лечения для разных болезней, имеющих общие сетевые узлы, что позволит избежать полипрагмазии, уменьшить возможность ятрогении [12].

Изучение сетей сочетанных болезней показало, что плотность их сети выше, чем генетических, что свидетельствует о возможности развития коморбидных заболеваний без общих генов [16].

Сетевой анализ обнаружил, что социальные связи различной природы оказывают не меньшее влияние на возникновение и течение болезней, чем генетические факторы. Сетевая медицина базируется на понимании взаимосвязи различных болезней между их молекулярно – генетическим происхождением и фенотипическими проявлениями (симптомами). На основе достижений молекулярной биологии, метагеномики, метаболомики, протеомики с учётом всех факторов, способствующих возникновению и прогрессированию болезни, построены сети геномных болезней, фенотипическая, метаболическая сети, установлены взаимосвязи болезней на молекулярном и фенотипическом уровнях,

созданы сетевые модели различных болезней [17, 18]. Изучаются феномно–геномные взаимосвязи при многофакторных болезнях, онтогенез многофакторных заболеваний и эпигенетической наследственности [19].

Анализ полученных данных показал, что из 299 болезней, образующих сеть, 22 связаны только генетически, остальные имеют более широкие связи на молекулярном уровне в интерактоме, многослойной сетевой структуре, включающей сети белок–белок, регуляторные и метаболические сети. Интерактом человека включает не менее 1000 метаболитов и неопределённое количество белков, функциональных молекул РНК. Количество клеточных элементов, которые служат узлами интерактома, достигает 100 тысяч и более [20]. Интерактомный подход в настоящее время используется в предсказательной медицине. Построены интерактомные сети взаимодействий вируса–хозяина (грипп, гепатит), ведутся исследования бактериального интерактома.

Такой научный подход позволил установить, что различные по этиологии и клинике заболевания могут быть тесно связаны. Пациенты, у которых болезни в сети характеризовались множественными связями, имели более высокую смертность по сравнению с теми, у которых отмечались те же болезни, но их связи с другой патологией были малочисленными [21].

Большое значение для оценки результатов, полученных с помощью анализа сетевых моделей болезней, придаётся истории болезни пациента, составленной наблюдательным, добросовестным, компетентным врачом [8]. Опубликованы данные изучения 1,5 миллионов историй болезни пациентов, страдавших в целом 161 заболеванием, на основании которых создана сеть, отражающая весь спектр патологий и их связи в интерактоме. Высказано мнение, что все изученные болезни в некоторой степени имеют генетическое происхождение. Симптомы по–прежнему являются решающим фактором правильного клинического диагноза, успешного лечения, важнейшим ресурсом для теоретического анализа [2]. История болезни пациента является источником информации о связи различных болезней, коморбидности, синтропии, факторах их прогрессирования. Высказывается мнение, что в центре сетевой модели коморбидных болезней может находиться микробиота кишечника, совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник, которая рассматривается как децентрализованная распределённая кооперативная сетевая структура [22].

Управление поведением сообщества микробов основано на комплексе локальных контактных

межклеточных взаимодействий, химических регуляторов и феромонов, в том числе, аутоиндукторов системы Quorum sensing (QS «чувство кворума»), а также интегрирующего микробную колонию межклеточного матрикса – биоплёнки. Биоплёнка обеспечивает передачу сигналов, транскрипцию генов, взаимную защиту путём выделения энзимов, блокирование от негативных внешних воздействий и представляет социальную микробную систему, напоминающую многоклеточный организм [23, 24, 25, 26].

Нарушение функционирования микробиоты, дисбиоз, может становиться причиной развития коморбидных болезней. Новые знания о микробиоте позволяют поставить её в качестве центрального узла в сетевой модели болезней, использовать воздействие на микробиоту для лечения коморбидности.

Изучаются связи микробиоты с мозгом, сердечно–сосудистой, дыхательной, иммунной системами, почками, при этом образуется сеть «микробиота – макробионт» [27–32]. Формируется интерактивная ось «кишечник – мозг – сердечно–сосудистая система – почки», при этом центральным узлом взаимодействия является микробиота, которая рассматривается в качестве потенциальной таргетной мишени для коррекции нарушений функционирования звеньев, образующих ось.

Кишечный дисбиоз является важным фактором патогенеза АГ [33]. Получены данные о возможности нормализации АД при достижении эубиоза с помощью пробиотиков, отмечено, что пробиотики снижают уровень липидов в крови, уменьшают кардиоваскулярные риски. Изучается роль микробиоты кишечника в формировании сердечной недостаточности: снижение сердечного выброса, застой в большом круге кровообращения вызывают гипоксию кишечной стенки, повышение проницаемости её стенки для метаболитов и цитокинов, при этом в составе микробиоты увеличивается количество патогенов. Имеются наблюдения о положительном влиянии на АГ и микробиоту трансплантации фекальных масс здоровых доноров (ТФМ) [34–38].

Перспективы в разработке новых подходов к лечению, профилактике неинфекционных болезней человека открываются с позиций рассмотрения микробиоты и макробионта как единого целого организма, холобионта [39]; совокупность их генов, именуемая хологеномом, является единицей естественного отбора при эволюции [40].

Микробиота дыхательных путей количественно в 100000 раз меньше, чем микробиота толстого кишечника, происхождение её недостаточно изучено, в качестве источников обсуждаются окружающая

среда, пища, кишечник, изменения её связываются, прежде всего, с состоянием микробиоты кишечника и обнаруживаются при ХОЗЛ, БА, эмфиземе, фиброзе лёгких, муковисцидозе. Исследования в этом направлении только начинаются [41].

Таким образом, использование принципов сетевой парадигмы в медицине позволило получить доказательства важности холистического подхода к человеку и его болезням. Сетевая медицина основывается на результатах наблюдений врача за пациентом, оценке симптомов и синдромов, тщательном изучении истории болезни, которая находится в центре построения сети болезней [8, 17].

Важнейшей проблемой современной медицины является коморбидность: современная медицина не готова к работе с коморбидными пациентами, отсутствуют оптимальные схемы лечения, что приводит к полипрагмазии, ятрогении, снижению приверженности к терапии. Сетевая медицина раскрывает перспективы создания одинаковых схем лечения для разнообразных болезней, имеющих общие сетевые узлы. В качестве таких схем предлагаются статины, обладающие плейотропными эффектами, направленное воздействие на микробиоту через ингибирование QS, коррекцию дисбиоза, ТФМ и др.

«Узловая терапия» направлена на модулирование или разрушение сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующих болезней [10]. Сетевой подход намечает пути к пересмотру существующих классификаций болезней человека с позиций дизисома и фенома, выделение подтипов с различным прогнозом для пациентов и членов их семей с учётом дифференцированного ответа на лечение [3, 12, 19]. Фенотип болезни отражает разнообразие патогенетических процессов, взаимодействующих в сети. Автор концепции сетевой медицины А.Л. Барабаш призвал врачей думать глобально, действовать локально [9].

Сетевая медицина находится в начале пути использования теоретических построений для практического управления сетями болезней, не учитывает динамичности биологических сетей,

глобального метаморфоза болезней, который происходит в настоящее время. В связи с этим начинаются исследования в области динамической сетевой медицины [16, 18].

Возможно, что центральным узлом в глобальной сети «микробиота– феном–дизисом» окажется многочисленная и разнообразная симбиотическая микробиота кишечника. Микробиота других органов и систем (кожа, респираторная система, почки) может формировать периферические узлы.

Микробиота кишечника рассматривается как «второй мозг», от которого зависит наше здоровье и жизнь [42], своеобразный прокариотический орган, состоящий из 10^{14} микроорганизмов двухсот видов и взаимодействующий со всеми органами и системами хозяина. ЖКТ располагает собственной энтеральной нервной системой (ЭНС), состоящей из 50–100 миллионов нейронов и совместно с микробиотой является суперкомпьютером, который обладает эволюционным интеллектом, обрабатывает колоссальное количество информации, осуществляет её реализацию для регуляции жизнедеятельности, поддержания гомеостаза холобионта [43, 44]. Это позволит использовать микробиоту в качестве таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний.

Заключение

1. Системный сетевой подход к анализу болезней человека может реализовываться на различных уровнях: субклеточном, клеточном, органном, организменном социальном.
2. Сетевая медицина открывает новые подходы к диагностике, лечению, профилактике болезней человека, их классификациям.
3. Развитие компьютерных технологий, использование их для анализа сложных биологических систем, омикс–технологии способствуют созданию безмасштабной сети болезней, центральным узлом которой будет микробиота кишечника.
4. Использование микробиоты как таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний открывает новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализированной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины. [21, 45].

References

1. Kastels M. *Stanovlenie obshchestva setevykh struktur. Novaya postindustrialnaya volna na Zapade. Antologiya* [Formation of a society of network structures. A new post-industrial wave in the West. Anthology]. Pod red VL Inozemtseva. M, 1999: 494–505. [Russian]
2. Evin IA, Rozin AV, Son NR, Chernyshova DI. *Setevaya meditsina* [Network medicine]. *Slozhnye sistemy*. 2016; 1(18): 38–47. [Russian]
3. Barabasi AL, Reka A. Emergence of Scaling in random networks. *Science*. 1999; 286: 509–12. DOI: 10.1126/science.286.5439.509
4. Oleskin AV. Network structures biological systems. *Biol Bull Rev*. 2014; 74(1): 47–70.

5. Guo N. Network Medicine: New Paradigm in the Omics – Era. *Anat Physiol*. 2011; 1(1): pii: 1000e106. doi: 10.4172/2161–0940.1000e106
6. Barabasi AL. Network Medicine – from Obesity to the “Diseasome”. *N Engl J Med*. 2007 July 26; 357: 404–7. PMID: 17652657. DOI: 10.1056/NEJMe078114
7. Goh KI, Cusik ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *PNAS*. 2007 May 22; 104(21): 8685–90. PMID: 17502601. PMCID: PMC1885563. doi: 10.1073/pnas.0701361104
8. Rzhetsky A, Waingurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jul 10; 104(28): 11694–9. PMID: 17609372. PMCID: PMC1906727. DOI: 10.1073/pnas.0704820104
9. Barabasi AL, Guhlbace N, Loscalzo J. Network Medicine: a network – based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011; 12(1): 56–68. PMID: 21164525. PMCID: PMC3140052. DOI: 10.1038/nrg2918
10. Shirinskiy VS, Shirinskiy IV. Uzlovaya terapiya – novaya vozmozhnost lecheniya komorbidnykh zabolevaniy [Nodal therapy is a new treatment option for comorbid diseases]. *Sibirskiy med zhurnal*. 2014; 29(14): 13–21. [Russian]
11. Velikhov P. Analiz bezmasshtabnykh setey [Scale-free network analysis]. ISP RAN. Moskovskaya sektsiya ASM Sigmod. 29.03.2007. Available from: <http://syntesis.ipi.ac.ru/sigmod/seminar/velikhov.pdf>. 2007 703210. [Russian]
12. Puzyryov VP. Geneticheskie osnovy komorbidnosti u cheloveka [Genetic basis of human comorbidity]. *Genetika*. 2015; 51(4): 491–502. [Russian]
13. Puzyryov VP. Meditsinskaya patogenetika [Medical pathogenetics]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014; 18(1): 7–21. [Russian]
14. Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Apr; 26(4): 178–82. PMID: 15808341. DOI: 10.1016/j.tips.2005.02.007
15. Marx P, Antal P, Bolgar B, Baddy G, Deakin B, Juhasz G. Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: what Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. *PLoS Comput Biol*. 2017 Jun 23; 13(6): e1005487. PMID: 28644851. PMCID: PMC5507322. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005487
16. Piro RM. Network medicine: linking disorders. *Hum Genet*. 2012 Dec; 131(12): 1811–20. PMID: 22825316. DOI: 10.1007/s00439–012–1206–y
17. Zhou XZ, Menche J, Barabasi AL, Sharma A. Human symptoms – disease network. *Nat Commun*. 2014 Jun 26; 5: 4212. PMID: 24967666. doi: 10.1038/ncomms5212
18. Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis N. A dynamic network approach for the study of humans phenotypes. *PLoS Comput Biol*. 2009 April; 5(4): e1000353. PMID: 19360091. PMCID: PMC2661364. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000353
19. Puzyryov VP. Fenomno–genomnye otnosheniya i patogenetika mnogofaktornykh zabolevaniy [Phenomenon–genomic relationships and pathogenetics of multifactorial diseases]. *Vestn RAMN*. 2011; 9: 17 – 27. [Russian]
20. Vidal M, Cusick ME, Barabasi AL. Interactome networks and human disease. *Cell*. 2011 Mar 18; 144(6): 986–98. PMID: 21414488. PMCID: PMC3102045. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.016
21. Smirnov AV. Sistemnyy podkhod k analizu kardiorenalnykh vzaimootnosheniy kak pervyy shag na puti k nefrologii formata P4 [A systematic approach to the analysis of cardiorenal relationships as a first step towards P4 format nephrology]. *Nefrologiya*. 2011; 15(9): 11–9. [Russian]
22. Oleskin AV, El–Registan TI, Shender BL. Mezhmikrobynye khimicheskie vzaimodeystviya i dialog mikrobiota–khozayin: rol neyromediatorov [Inter–microbial chemical interactions and host microbiota dialogue: the role of neurotransmitters]. *Mikrobiologiya*. 2016; 88(1): 1–24. [Russian]
23. Vorobey ES, Vorontsova OS, Vinnikov AI. Bakterialnye bioplyonki. Quorum sensing – «chuvstvo kvoruma» u bakteriy v bioplyonkakh [Bacterial biofilms. Quorum sensing is a “sense of quorum” in bacteria in biofilms]. *Visnik Dnipropetrovskogo universitetu. Biologiya. Ekologiya*. 2012; 20(1): 13–22. [Russian]
24. Jamai M, Ahmad W, Andbeb S, Jalil F, Imran M, Navaz M, et al. Bacterial Biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan; 81(1): 7–11. PMID: 29042186. doi: 10.1016/j.icma.2017.07.012
25. Fetzner S. Quorum quenching enzymes. *J Biotechnol*. 2015 May 10; 201: 2–14. PMID: 25220028. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.09.001
26. Remy B, Mion S, Pluer L, Elias M, Chabriere E, Daude D. Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Front Pharmacol*. 2018 Mar 7; 9: 203. PMID: 29563876. PMCID: PMC5845960. DOI: 10.3389/fphar.2018.00203
27. Drapkina OM, Shirokobokikh OE. Rol kishechnoy mikrobioty v patogeneze serdechno–sosudistykh zabolevaniy i metabolicheskogo sindroma [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular disease and metabolic syndrome]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14(4): 567–74. [Russian]
28. Lukichyov BG, Rumyantsev AS, Akimenko V. Mikrobiota kishechnika i khronicheskaya bolezнь pochechek. Soobshchenie pervoe [The gut microbiota and chronic kidney disease. The message is first]. *Nefrologiya*. 2018; 22(4): 57–73. [Russian]
29. Galla S, Chakraborty S, Mell B, Vijay–Kumar M, Joe B. Microbiota– host interactions and hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32: 224–33. PMID: 28404738. PMCID: PMC6347099. DOI: 10.1152/physiol.00003.2017

30. Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, Razada MK. Brain–gut–bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. *Circ Res.* 2016; 118: 1327–36. PMID: 27081113. PMCID: PMC4834860. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307709
31. Tang WH, Kitai T, Hasen SL. Gut microbiota in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31; 120(7): 1183–96. PMID: 28360349. PMCID: PMC5390330. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
32. Wing MC, Patel SS, Ramesani A, Rai DS. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 2016; 101(4): 471–7. PMID: 26337794. doi: 10.1113/EPO85283
33. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015; 65: 1331–40. PMID: 25870193. PMCID: PMC4433416. doi: 10.1161/HYPERTESIONAHA.115.05315
34. Balabantseva AP, Tkach SM, Klyaritskaya IL. Transplantatsiya fekalnoy mikrobioty kak effektivnyy metod lecheniya kishhechnoy patologii, nekotorykh metabolicheskikh i autoimmunnykh zabolevaniy [Fecal microbiota transplantation as an effective treatment for intestinal pathology, some metabolic and autoimmune diseases]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2016; 1(28): 12–21. [Russian]
35. Larin OS, Tkach SM, Timoshenko AS, Kuzenko YuG. Modifikatsiya kishkovoyi mikrobioty i fekalna transplantatsiya yak perspektivni metodi likuvannya ozhirinnya, insulinorezistentnosti i tsukrovogo diabetu 2 tipu [Intestinal microbiota modification and fecal transplantation as promising treatments for obesity, insulin resistance and type 2 diabetes]. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya.* 2016; 2(54): 20–6. [Ukrainian]
36. Lukichyov BG, Rumiyansev AS, Pashina IYu, Akimenko V. Mikrobiota kishchechnika i khronicheskaya bolezn pochk. Soobshchenie vtoroe [The gut microbiota and chronic kidney disease. The message is second]. *Nefrologiya.* 2019; 23(1): 18–31. [Russian]
37. Gupta S, Allen–Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Mar; 9(2): 229–39. PMID: 26929784. PMCID: PMC4749851. DOI: 10.1177/1756283X15607414
38. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature.* 2014 Feb 20; 506(7488): 290–1. PMID: 24558658. doi: 10.1038/506290a
39. Margulis L, Fester R. *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis.* Cambridge (Mass): MIT Press; 1991. 454 p.
40. Rosenberg E, Koren O, Reshef R, Zilber–Rosenberg I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. *Nature Reviews. Microbiology.* 2007 May; 5: 355–62. PMID: 17384666. DOI: 10.1038/nrmicro1635
41. Dickson RP, Erb–Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 481–504. PMID: 26527186. PMCID: PMC4751994. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238
42. Yong E. *Kak mikroby upravlyayut nami. Taynye vlastiteli zhizni na Zemle* [How germs control us. The Secret Masters of Life on Earth]. Per s angl P Inozemtseva, V Kovylin. M: Izdatelstvo AST; 2018. 352 p. [Russian]
43. Meyer E. «Vtoroy mozg»: kak mikroby v kishchechnike upravlyayut nashim nastroyeniem, resheniyami, zdoroviem [The "second brain": how germs in the gut control our mood, decisions, health]. Per s angl M: Alpina Non–fikshn; 2018. 348 p. [Russian]
44. Diter R. *Chelovecheskiy superorganizm: Kak mikrobiom izmenil nashi predstavleniya o zdorovom obraze zhizni* [Human superorganism: How the microbiome has changed our concept of a healthy lifestyle]. Per s angl. Izd Kolibri; 2016. 416 p. [Russian]
45. Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyse the transition from reactive medicine to Predictive, Personalised, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *Interdisciplinary Bio Central.* 2009 June; 1(6): 1–4. doi: 10.4051/ibc.2009.2.0006

УДК 616–07:140.8

МЕРЕЖЕВА ПАРАДИГМА І МЕДИЦИНА: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Семидоцька Ж. Д., Чернякова І. А., Неффа М. Ю., Чернякова А. Є.

Резюме. В умовах інформаційної ери домінуючим напрямком розвитку суспільства є організація усіх процесів і функцій за принципом мереж, відкритих систем, що складаються із взаємозв'язаних вузлів. Інтенсивно розвивається мережева медицина, створюються мережі хвороб, вузлами яких є хвороби та фенотипи, що розглядаються в якості таргетних мішеней для лікування коморбідних захворювань. Такою мішенню може стати мікробіота кишечника, яка пов'язана з усіма клітками, органами, системами господаря численними вісями, ребрами, ланками.

Мета – аналіз та узагальнення результатів досліджень мережевої парадигми у медицині.

Здійснено огляд і критичний аналіз 45 літературних джерел, 19 кирилицею і 26 латиницею, за проблемою, що вивчається.

Використання принципів мережевої парадигми у медицині засновано на холістичному підході до людини та його хвороб. Мережева медицина використовує результати спостережень лікаря за пацієнтом, вивченні історії його хвороби, розкриває перспективи діагностики, лікування, профілактики коморбідних

хвороб, які мають спільні мережеві вузли. «Вузлова терапія» спрямована на моделювання або руйнування мереж, що приймають участь водночас у регуляції декількох сигнальних шляхів відповідних захворювань.

Системний мережевий підхід до аналізу хвороб людини може реалізовуватися на субклітинному, клітинному, органному, організменному та соціальному рівнях. Розвиток комп'ютерних технологій аналізу складних біологічних систем, омікс-технології сприяють утворенню безмасштабної мережі хвороб, центральним вузлом якої буде мікробіота кишечника. Використання мікробіоти як таргетної мішені при лікуванні коморбідних захворювань відчинить нові шляхи до поєднання універсальної інтегративної медицини і формату П4 – персоналізованої, прогнозованої, превентивної та партнерської медицини.

Ключові слова: мережева медицина, вузлова терапія, мікробіота.

UDC 616–07: 140.8

Network Paradigm and Medicine: Achievements and Prospects

Semidotskaya Zh. D., Chernyakova I. A., Neffa M. Yu., Chernyakova A. E.

Abstract. In the information era, the dominant direction in the development of society is the organization of all processes and functions according to the principle of networks, open systems, consisting of interconnected nodes. Network medicine is developing intensively, networks of diseases are being created. Diseases and phenotypes that are considered targets for the treatment of comorbid diseases serve as nodes in the network medicine. The intestinal microbiota, which is connected with all the organs and systems of the host by numerous axes, ribs, and links, can become such a target.

The purpose of the study was to analyze and generalize research results of the network paradigm in medicine.

Material and methods. 45 literary sources (19 in Cyrillic and 26 Latin) on the issue under study were reviewed and critically analyzed.

Results and discussion. The data analysis showed that of the 299 diseases that make up the network, 22 were only genetically related, the rest had wider connections at the molecular level in the interactome, multilayer network structure, including protein–protein networks, regulatory and metabolic networks. Human interaction includes at least 1000 metabolites and an indefinite amount of proteins, functional RNA molecules. The number of cellular elements that serve as interactome nodes reaches 100000 or more. The interactive approach is currently used in predictive medicine. Interactive networks of the host virus (influenza, hepatitis) interactions were built, and bacterial interactions were studied.

The use of the principles of the network paradigm in medicine is based on a holistic approach to humans and their diseases. A systematic network approach to the analysis of human diseases can be implemented at the subcellular, cellular, organ, organismic and social levels. Network medicine uses the results of the doctor's observations of the patient, studying the records of his/her illness, reveals the prospects for the diagnosis, treatment, prevention of comorbid diseases that have common network nodes.

"Nodal therapy" is aimed at modulating or destroying the networks involved simultaneously in the regulation of several signaling pathways of the corresponding diseases. The intestinal microbiota, the set of microorganisms inhabiting the intestine, is considered as a decentralized distributed cooperative network structure, which is an independent prokaryotic organ in the holobiont body, can become the center of the microbiota–hairdryer–dysis network, and serve as a target in the treatment of comorbid diseases.

Conclusions. The development of computer technologies for the analysis of complex biological systems, omix technologies contribute to the creation of a scaleless network of diseases, the central node of which will be the intestinal microbiota. The use of microbiota as a target in the treatment of comorbid diseases will open new paths to the combination of universal integrative medicine and P4 format – personalized, predictive, preventive and partner medicine.

Keywords: network medicine, nodal therapy, microbiota.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 14.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.032

УДК 616-091.8-008.8:547.262

*Бабкіна О. П.¹, Матюхін Д. О.², Ушко Я. А.¹,
Данильченко С. І.³, Шаломицький В. Г.²*

ПРО МОЖЛИВІСТЬ ВИЯВЛЕННЯ І ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ В БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ (СЛИНА, КРОВ, СЕЧА) ОРІЄНТОВНИМИ І ДОКАЗОВИМИ МЕТОДАМИ У ПОМЕРЛИХ ТА ЗАГИБЛИХ ПРИ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Луганське обласне бюро судово-медичної експертизи, Северодонецьк, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

hpbsme@gmail.com

У статті наведені дані літературних джерел і власних досліджень про можливість виявлення і визначення кількісного вмісту етилового спирту у загиблих в біологічних рідинах (слина, кров, сеча) орієнтовними і доказовими методами для покращення діагностики алкогольної інтоксикації легкого ступеню в ранньому постмортальному періоді в умовах надзвичайних ситуацій. Продемонстрована і наведена можливість використання індикаторних тест-смужок як орієнтовного методу для виявлення факту наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в слині померлих та загиблих від травм в умовах надзвичайних станів, конфліктів при відсутності необхідних умов для зберігання крові і сечі (відсутність електропостачання, неможливість заморозки об'єктів, зберігання, руйнування об'єктів під час транспортування, тощо). Продемонстровано, що середній результат кількісного вмісту етанолу в крові, виявлений при доказовому методі дослідження (газо-рідинної хроматографії) співпадає і підтверджує результат, отриманий нами при доказовому методі дослідження наявності етилового спирту (газо-рідинної хроматографії) в сечі, а також при проведенні орієнтовного методу з використання індикаторних тест-смужок, яким були виявлені наявність алкоголю і кількість вміст, який відповідав легкому ступеню алкогольного сп'яніння у померлих і загиблих при наявності травматичних ушкоджень. В ході проведених дос-

ліджень доведена відповідність щодо об'єктивності і правильності виявлення наявності і кількісного вмісту етилового спирту з використанням індикаторних тест-смужок, яка підтверджена дослідженнями крові, сечі доказовими методами (газо-рідинної хроматографії).

Ключові слова: етиловий спирт, алкогольна інтоксикація, діагностика, тест-смужки, газо-рідинна хроматографія, динаміка, травма, смертність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичне обґрунтування корекції патофізіологічних порушень в організмі людини під впливом ендогенних та екзогенних факторів», № державної реєстрації 0118U004006.

Вступ. Тривалий час увага вчених приділяється дослідженню післятравматичних змін, які відбуваються в організмі людини, в зв'язку з тим, що у світі постійно зростає кількість техногенних катастроф, військових конфліктів, надзвичайних ситуацій, промислового і побутового травматизму, дорожньо-транспортних подій, постійно збільшується кількість травмованих і загиблих, в середньому, на 1 % щорічно. Підвищення травматизму в нашій країні спостерігається з 2014 року. В 2014 році для забезпечення національної безпеки і оборони, відсічі та стримування збройної агресії Російської федерації

у Донецькій і Луганській області була запроваджена Антитерористична операція, 30.03.2018 року відбулася зміна формату і розпочата Операція Об'єднаних сил. За даними Управління ООН за чотири роки внаслідок бойових дій на сході України загинуло понад 2500 цивільних осіб та більше 9 тисяч травмовано. Кількість загиблих та травмованих продовжує збільшуватися кожен день, тому питання характеру, механізму, давності ушкоджень, наявності та впливу алкогольної інтоксикації, розробки заходів для зменшення травматизму, надання своєчасної медичної допомоги, покращення діагностики, лікування і профілактики травм є актуальним [1, 3, 6]. Слід відзначити, що в випадках настання смерті від травм, для правоохоронних органів та страхових компаній досить часто важливе значення має питання про те, чи знаходився загиблий в стані алкогольного сп'яніння і якого ступеню, як наявність алкогольного сп'яніння могла вплинути на танатогенез смерті, тощо [4, 5, 7-15, 22-30].

В літературних джерелах багато уваги завжди приділялося впливу алкоголю на організм, доведено, що після вживання алкоголю він практично відразу починає всмоктуватися через слизову шлунка і кишечника, потрапляє в кровотік і тканини організму, тому певний вміст цієї речовини можна виявити в повітрі, що видихається, слині, крові, сечі, лікворі людини. Достовірним методом по визначенню концентрації етилового спирту в організмі є його дослідження в крові, сечі та лікворі. Але, досить часто в надзвичайних умовах, при масштабних катастрофах, під час військових конфліктів виникають труднощі при відборі, збереженні, транспортуванні і дослідженні біологічних рідин [10, 16-21]. У травмованих для виявлення наявності алкогольного сп'яніння та його ступеню можуть застосовуватися орієнтовні методи: алкотестери для визначення вмісту спирту у видихуваному повітрі; індикаторні тест-смужки для вимірювання вмісту етилового спирту в слині і сечі людини; тощо, за допомогою яких можна провести експрес аналіз. Нами запропонована і наведена можливість використання індикаторних тест-смужок як орієнтовного методу для виявлення факту наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в слині померлих і загиблих з подальшим підтвердженням доказовими методами дослідження (газо-рідинної хроматографії) крові, сечі.

Метою даної роботи була демонстрація можливості та розробка комплексу критеріїв підвищення точності виявлення факту наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту у померлих та загиблих внаслідок травми в умовах надзвичайних станів орієнтовними та доказовими методами.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження були біологічні рідини (слина, кров, сеча) 20 трупів осіб чоловічої та жіночої статі, віком від 20 до 60 років, що померли та загинули від травм при відомому часі травми і смерті при наявності алкоголю та підлягали розтину в танатологічному відділі бюро судово-медичної експертизи Луганської області. Забір крові і сечі здійснювався при температурі повітря в морзі від + 16 до 25 С, відносній вологості – 40-60 %. При проведенні досліджень використовувались: індикаторні тест-смужки для виявлення наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в слині померлих та загиблих як орієнтовний метод, і метод газо-рідинної хроматографії з метою виявлення наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в крові та сечі як доказовий метод з подальшим статистичним аналізом отриманих результатів.

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Результати дослідження та їх обговорення. В ході проведених досліджень нами встановлено ряд нових даних по можливості виявлення і визначенню кількісного вмісту етилового спирту в слині загиблих, які в подальшому були підтверджені результатами хроматографічного дослідження крові і сечі загиблих, що знаходилися в стані легкого ступеню алкогольного сп'яніння. Виявлені дані є досить актуальними для своєчасного визначення наявності або відсутності алкогольної інтоксикації, особливо в умовах надзвичайних станів і військових конфліктів, коли виникають труднощі при заборі біологічних рідин, їх транспортуванні, обмеженості технічного обладнання лабораторій, тощо. Нами також враховувались анамнестичні дані, дані про механізм травми та обставини її отримання, при наявності вивчалася медична документація, результати лабораторних досліджень, а також враховувались результати секційного дослідження трупа.

У ході проведених досліджень нами наведена можливість використання індикаторних тест-смужок як орієнтовного методу для виявлення факту наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в слині померлих та загиблих від травм в умовах надзвичайних станів, конфліктів при відсутності необхідних умов для зберігання крові і сечі (відсутність електропостачання, неможливість

заморозки об'єктів, зберігання, руйнування під час транспортування, тощо). Відповідність щодо об'єктивності і правильності виявлення наявності і кількісного вмісту етилового спирту з використанням індикаторних тест-смужок підтверджена дослідженнями крові, сечі, ліквору доказовими методами (газо-рідинної хроматографії).

Нами доведено, що для вирішення питання по виявленню якісного та напівкількісного вмісту алкоголю в слині загигблих при механічній травмі доцільним є метод з застосуванням індикаторних смужок. Даний тест на алкоголь по слині має високу чутливість по відношенню до первинних спиртів, що знаходяться в біологічній рідині, а саме: етанолу, пропанолу, метанолу. Метод з виявлення вмісту етанолу в слині базується на високоспецифічній ферментативній реакції окислення первинних спиртів до альдегіду і перекису водню. За рахунок дії перекису водню за наявності ферменту пероксидази відбувається окислення хромогену, внаслідок чого утворюється забарвлене сполучення. Слід зазначити, що ступінь забарвлення пропорційна вмісту алкоголю в слині, тобто інтенсивність і колір забарвлення смужки свідчить про концентрацію алкоголю в зразку, яка в подальшому визначається за допомогою кольорової шкали.

При дослідженні слини для проведення тесту ми користувалися: секундоміром та тест-смужку. Для визначення в слині алкоголю, який відповідав дійсному змісту етилового спирту в крові, при проведенні тестування ми дотримуватися наступної послідовності:

- 1) розкривали пенал, діставали звідти індикаторну смужку, після вилучення смужки щільно закривали пенал, щоб інші тести не зіпсувалися від контакту із зовнішнім середовищем;
- 2) вставляли тест-смужку в ротову порожнину загигблого, в якій зберігалась слина;
- 3) сенсорну частину смужки повністю занурювали в слину;
- 4) фіксували час занурення секундоміром;
- 5) приблизно через 10 секунд смужку виймали з родової порожнини і очищували від надлишку слини на сенсорній частині;
- 6) потім смужку клали на чисту суху і рівну поверхню так, щоб сенсорна частина була звєрху;
- 7) через дві хвилини оцінювали ступінь забарвлення сенсорного елемента і визначали концентрацію етанолу за кольоровою шкалою, яка знаходиться на упаковці при достатньому освітленні.

Оцінку результату по якісному визначенню етилового спирту (наявності) проводили за зміною забарвлення сенсорної частини смужки, що свідчило про присутність алкоголю в слині. У випадках, коли сенсорний елемент не змінював своє забарв-

лення, результат нами розцінювався як негативний (відсутність алкоголю в крові). Якщо забарвлення змінювали тільки зовнішні межі сенсорної частини, а колір центральної частини не змінювався, перевірка повторювалася. Для напівкількісного визначення етилового спирту в слині співставляли забарвлення індикаторної частини з відповідним по відтінку полем кольірної шкали. За допомогою індикаторних смужок в слині можливо визначити концентрацію алкоголю в діапазоні від 0,0% до 0,2%, що порівнюється від 0,0 % до 2 %. При визначенні концентрації алкоголю за кольором індикатора виділяють п'ять кольорових областей, які відповідають наступної концентрації етилового спирту: жовтий колір – 0,0 проміле і відсотків; світло-салатовий колір – 0,02% або 0,2 %; салатовий колір – 0,05 % або 0,5 проміле; зелений колір – 0,1% або 1 проміле; темно-зелений колір – 0,2 % або 2 %.

Приклад № 1. Чоловік В., 28 років, загинув після отримання травми. При дослідженні слини індикаторною тест-смужкою забарвлення індикаторної частини смужки змінилося на зеленуватий колір, що свідчило про наявність етилового спирту. Для визначення концентрації алкоголю порівнювали забарвлення індикаторної частини з відповідним по відтінку полем кольорової шкали, яке за зеленуватим кольором смужки відповідало четвертій кольоровій області індикатора і концентрації етилового спирту – 0,1 % або 1 проміле, що свідчить про легку ступінь алкогольного сп'яніння (рис. 1).

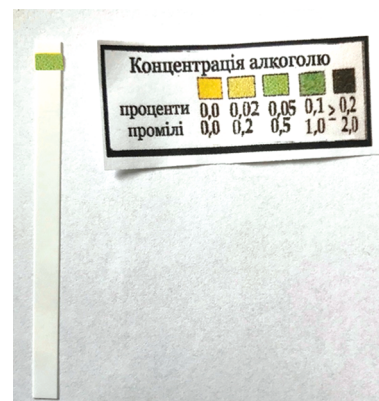


Рис. 1. Індикаторна тест-смужка зі зміною індикаторної частини смужки на зеленуватий колір (концентрації етилового спирту – 0,1 % або 1 %)

Дослідження по виявленню і кількісному визначенню етилового спирту в крові і сечі проводилося по загальноприйнятій методиці на хроматографі газовому «Хроматек-Кристалл 5000.2». Колонка насадочна, розміром 200x0,3 см; насадка: 10 % ДНФ на Цитрохром С 0,1-0,125 мм. Газ-носіє – азот, витрата 20 мл/хв. Детектор-полумєновоіонізаційний (ДПІ), температура детектора – 160°С,

витрата повітря 500 мл/хв. Температура інжектора 150°C. Температура термостата колонок 60°C. Збір та обробка результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерної програми «Хроматек-Аналітик». Калібрування системи проводилося по суміші спиртів та по концентраціям етанолу 0,25 %, 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 %, 6 %. Ідентифікація спиртів здійснювалася по абсолютному часу утримання алкілнітритів (сек). Розрахунок концентрацій – по відношенню висот піків етилнітриту та н-пропілнітриту (Y) за допомогою коефіцієнта (K), який враховує хімічні властивості досліджуваного об'єкту: для крові – $K=0,95$, для сечі – $K=1,05$ [4].

Для виявлення і кількісного визначення етилового спирту в крові у всіх досліджуваних випадках (20) у флакон ємністю 15 мл додавали 0,5 мл 50 % розчину трихлороцтової кислоти (ТХО) і 0,5 мл розчину суміші хімічно-чистих спиртів. Після фіксації пробки до горловини флакона, вміст струшували, шприцом вводили 0,3 мл 30 % розчину нітриту натрію і ця суміш збовтувалася 1 хвилину. Шприцом відбирали 0,3 мл газової проби, котру вводили у випарник хроматографа. Спостерігали вихід піків відповідних алкілнітритів. В подальшому, по 2 мл 4 % розчину н-пропанолу (внутрішній стандарт) вміщували у флакони, додавали по 2 мл етанолу різної концентрації. Вміст кожного з флаконів ретельно збовтували, по 1 мл суміші вміщували у флакони ємністю 15 мл, що містили по 0,5 мл 50 % розчину ТХО. Вміст кожного з флаконів ретельно струшували, шприцом додавали по 0,3 мл 30 % розчину нітриту натрію і одержану суміш збовтували 1 хвили-

ну. Шприцом забирали 0,3 мл парогазової проби, яку вводили у випарник хроматографа. Досліджували по 3 проби кожної концентрації, враховували середнє значення при відхиленні не вище за 5 %.

У подальшому, у флакон ємністю 15 мл додавали 0,5 мл крові в 0,5 мл 50 % розчину ТХО. Після фіксації пробки до горловини флакона вміст струшували, шприцом вводили 0,3 мл 30 % нітриту натрію. Суміш струшували 1 хвилину. Шприцом відбирали 0,3 мл парогазової проби, яку вводили в інжектор хроматографа. У пробі з кров'ю на хроматограмі нами було зареєстровано вихід піків, які ідентифіковані як етилнітрит. Зроблено 2 паралельні проби. 1.4. У такі ж флакони вміщували по 2 мл 4 % н-пропанолу, 2 мл крові. Вміст ретельно збовтували, 1 мл суміші вміщували у флакон ємністю 15 мл, що містив 0,5 мл 50 % ТХО. Після фіксації пробки до горловин флаконів їх вміст збовтували, шприцом вводили по 0,3 мл 30 % розчину нітриту натрію і одержані суміші струшували протягом 1 хвилини. Потім шприцом відбирали по 0,3 мл парогазових проб, які вводили в інжектор хроматографа. Проводили 2 паралельних дослідження, середній результат кількісного вмісту етанолу в крові складав від 0,5 % до 1,49 %, що відповідає легкого ступеню алкогольного сп'яніння (відносний розмах не перевищував 5 %).

Приклад № 1а. При використанні доказового методу (хроматографічний) нами був виявлений середній результат кількісного вмісту етанолу в крові склав 0,95 % (середнє значення при відхиленні не вище за 5 %) (табл. 1, рис. 2).

Таблиця 1 – Розрахунок по компонентах органічних речовин в крові

Час. хв	Компонент	Площа	Висота	Концентрація	Од. концентрації	Від. розмах	Кількість
2.021	Пропілнітрит вн.ст.	426258.511	42750.086	4.000	промілі	0.000	2
1.136	Етилнітрит	105089.321	19365.887	0.953	промілі	1.090	2

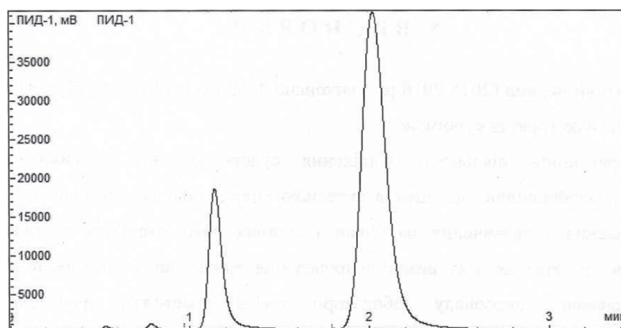


Рис. 2. Хроматограма вмісту етанолу в крові

Таким чином, виявлений середній результат кількісного вмісту етанолу в крові склав 0,95 % у

гр. В, тобто виявлений при доказовому методі дослідження (газо-рідинної хроматографії) вміст етилового спирту підтверджує результат, отриманий нами при проведенні орієнтовного методу з використанням індикаторних тест-смужок, яким були виявлені наявність алкоголю і кількісний вміст, який відповідав легкому ступеню алкогольного сп'яніння.

Для виявлення і кількісного визначення етилового спирту в сечі у флакон ємністю 15 мл додали по 0,5 мл 50 % ТХО і 0,5 мл сечі. Після фіксації пробки до горловини флакона вміст струшували, шприцом вводили 0,3 мл 30 % розчину нітриту натрію. Суміш струшували 1 хвилину. Шприцом відбирали 0,3 мл парогазової проби, яку вводили в

інжектор хроматографа. У пробі з сечею на хроматограмі нами було зареєстровано вихід піків, які ідентифіковані як етилнітрит. Зроблено 2 проби 1.6. У флакон вносили 2 мл сечі та 2 мл 4 % розчину н-пропанолу, вміст струшували. 1 мл цієї суміші додавали у флакон з 0,5 мл 50 % розчином ТХО. Фіксували пробку до горловин флакона і шприцом вводили 0,3 мл 30 % розчину нітриту натрію, суміші струшували 1 хвилину. Проводили 2 паралельних

дослідження, середній результат кількісного вмісту етанолу в сечі складав від 0,5 % до 1,49 %, що відповідає легкого ступеню алкогольного сп'яніння (відносний розмах не перевищував 5 %).

Приклад № 16. При використанні доказового методу (хроматографічний) нами був виявлений середній результат кількісного вмісту етанолу в сечі склав 1,48 % (середнє значення при відхиленні не вище за 5 %) (табл. 2, рис. 3).

Таблиця 2 – Розрахунок по компонентах органічних речовин в сечі

Час, хв	Компонент	Площа	Висота	Концентрація	Од. концентрації	Від. розмах	Кількість
2.021	Пропилнітрит вн.ст.	445755.386	44693.867	4.000	промілі	0.000	2
1.134	Етилнітрит	153565.407	27937.696	1.482	промілі	0.102	2

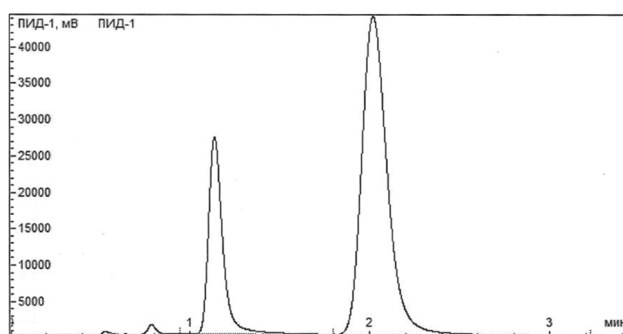


Рис. 3. Хроматограма вмісту етанолу в сечі

Таким чином, виявлений середній результат кількісного вмісту етанолу в сечі склав 1,48 %, виявлений при доказовому методі дослідження (газо-рідинної хроматографії) вміст етилового спирту підтверджує результат, отриманий нами при доказовому методі дослідження наявності етилового спирту (хроматографічний) в крові – 0,95 % у гр. В, а також при проведенні орієнтовного методу з використанням індикаторних тест-смужок, яким були виявлені наявність алкоголю і кількісний вміст, який відповідав легкому ступеню алкогольного сп'яніння.

Отримані результати досліджень свідчать, що наші дані збігаються з літературними джерелами про можливість виявлення і визначення кількісного методу етилового спирту в слині орієнтовним методом з використанням індикаторних тест-смужок і доказовими методами у живих осіб в якості експрес діагностики з метою визначення наявності та ступеню алкогольного сп'яніння, а також у осіб з травматичними ушкодження [1-18].

Висновки. В ході проведених досліджень нами вперше продемонстрована і наведена можливість

використання індикаторних тест-смужок як орієнтовного методу для виявлення факту наявності етилового спирту та визначення його кількісного вмісту в слині померлих та загиблих від травм в умовах надзвичайних станів, конфліктів при відсутності необхідних умов для зберігання крові і сечі (відсутність електропостачання, неможливість заморозки об'єктів, зберігання, руйнування об'єктів під час транспортування, тощо). Відповідність щодо об'єктивності і правильності виявлення наявності і кількісного вмісту етилового спирту з використанням індикаторних тест-смужок підтверджена дослідженнями крові, сечі доказовими методами (газо-рідинної хроматографії). Продемонстровано, що середній результат кількісного вмісту етанолу в крові, виявлений при доказовому методі дослідження (газо-рідинної хроматографії) співпадає і підтверджує результат, отриманий нами при доказовому методі дослідження наявності етилового спирту (газо-рідинної хроматографії) в сечі, а також при проведенні орієнтовного методу з використанням індикаторних тест-смужок, яким були виявлені наявність алкоголю і кількість вміст, який відповідав легкому ступеню алкогольного сп'яніння у померлих і загиблих при наявності травматичних ушкоджень.

Перспективи подальших досліджень. Подальше проведення досліджень, присвячених можливості виявлення і визначення кількісного вмісту етилового спирту у померлих і загиблих, особливо в умовах надзвичайних ситуацій, в біологічних рідинах (слина, кров, сеча) орієнтовними і доказовими методами для покращення діагностики алкогольної інтоксикації у загиблих в ранньому постмортальному періоді, залишається актуальним.

References

1. Babkina O.P. *Duplication of injuries to organs of the empty light by laboratory methods*. LAP LAMBERT Academic Publishing is a trademark of International Book Market Service Ltd. Member of OmniScriptum Publishing Group. 17 Meldrum Street, Beau Bassin 71504, Mauritius, 2018. 148 p.

2. Barinskaya TO, Smirnov AV, Salomatin EM, Shaev AI. The rate of elimination of ethanol (β_0 , β -slope) in different age groups after taking moderate and large doses of alcohol. *Forensic medical examination*. 2009; 5: 23–7. [Russian]
3. Boyko VV. Postoperative intra-abdominal bleeding in patients with abdominal injury. *Kharkiv Surgical School*. 2014; 1: 67-70. [Ukrainian]
4. *Detection and determination of the amount of ethyl alcohol and other aliphatic C1-C5 alcohols in biological objects by gas-liquid chromatography (guidelines)*. Kyiv; 2006. [Ukrainian]
5. Grebenyuk AN, Reynyuk VL, Khalyutin DA, Davydova EV. Experimental evaluation of the neurotoxic effects of ethanol and their correction with peptide drugs. *Biomedical and socio-psychological safety problems in emergency situations*. 2014; 3: 70-7. [Russian]
6. Dubrov SO. The basic principles of intensive therapy of patients with polytrauma at an early stage. Ways of optimization. *Science Rise*. 2015; 5(4): 117-23. [Russian] doi: 10.15587/2313-8416.2015.43309
7. Zimatkin SM. *Aldehyde dehydrogenases and their role in the pathogenesis of alcoholism*. Grodno: Grodno state medical university; 2012. 168 p. [Belarus]
8. Zoroaster OM. Diagnostic criteria for acute poisoning with ethyl alcohol as a cause of death. *Sud-med expert*. 2005; 48(2): 16-8. [Russian]
9. Ivanets NN, Vinnikova MA. *Alcoholism*. Guide for doctors. M: Medical News Agency; 2011. 856 p. [Russian]
10. Pavlov AL, Savin AA, Bogomolov DV, Pavlova AZ, Larev ZV. Clinical pathomorphology and thanatogenesis of various forms of alcohol intoxication. *Forensic-medical examination*. 2018; 3: 11-4. [Russian] PMID: 29863713. doi: 10.17116/sudmed201861311-14
11. Korotun VN. *Forensic diagnosis of alcohol intoxication by the study of synovial fluid in the post-mortal period*. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2008. 22 p. [Russian]
12. Korotun VN, Lesnikov VV. The relevance of developing criteria for post-mortal assessment of alcohol intoxication with a delayed study of objects. *Medical examination and law*. 2010; 6: 22-3. [Russian]
13. Lelevich S.V. Molecular mechanisms of alcohol intoxication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016; 2: 64-9. [Belarus]
14. Lesnikov VV, Viter VI, Korotun VN. Optimization of the technique of collection and storage of cadaveric blood for the detection of ethanol in it. *Medical examination and law*. 2012; 6: 42-4. [Russian]
15. Morozov YuE, Vasiliev EV. Acetaldehyde in acute alcohol intoxication. *Selected issues of forensic medical examination*. 2017; 16: 52-4. [Russian]
16. Myasoyedov VV, Derecha LM, Bepalov YG, Nosov KV Systemic aspects of homeostasis and diagnosis of death from ethyl alcohol poisoning. *Mat international Research Practice Conf. forensics and criminologists, dedicated to the 200th anniversary of the Department of Forensic Medicine and Fundamentals of KSMU Law "Topical Issues and Prospects for the Development of Forensic Medicine and Forensics"*. Kh; 2005. 2005: 167. [Ukrainian]
17. Naumova NA. *Posthumous diagnosis of alcohol intoxication according to the results of a delayed forensic chemical study*. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2012. 20 p. [Russian]
18. Novikov SA. *Alcohol addiction and manifestations of auto-aggressive behavior in patients with various personality types (clinical and therapeutic study)*. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2014. 18 p. [Russian]
19. Obukhova LM, Erykina EI, Andriyanova NA. Determination of the rate of elimination of ethanol in the blood by its concentration in exhaled air. *Forensic-medical examination*. 2014; 6: 33-36. [Russian]
20. Pavlov AL, Savin AA, Bogomolov DV, Pavlova AZ, Larev ZV. Clinical pathomorphology and thanatogenesis of various forms of alcohol intoxication. *Forensic medical examination*. 2018; 3: 11-4. [Russian] PMID: 29863713. doi: 10.17116/sudmed201861311-14
21. Pigolkin Yul, Morozov YuE, Mamedov VK. Forensic diagnosis of acute and chronic alcohol intoxication. *Forensic-medical examination*. 2012; 1: 30-3. [Russian]
22. *Polytrauma. A guide for doctors / In 2 volumes, vol 2*. Ed by VV Boyko. 2 nd ed, revised and additional. Kh: Factor; 2011. 688 p. [Ukrainian]
23. Sapozhnikov SP, Kozlov VA, Kichigin VA, Golenkov AV. Alcoholic lethality and blood alcohol levels. *Acta medica Eurasica*. 2016; 4: 18-24. [Russian]
24. Samchuk VV. *Forensic diagnosis in cases of injury to the digestive tract with blunt objects*. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2001. 23 p. [Russian]
25. Soroka AS. Rational approaches to the diagnosis of injuries and abdominal injuries in the limited conditions of medical care. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2013; 1: 24-7. [Russian]
26. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G. Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med*. 2008; 19(8): 561-7. PMID: 19046719. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.033
27. Bond J, Witbrodt J, Ye Y, Cherpitel CJ, Room R, Monteiro MG. Exploring structural relationships between blood alcohol concentration and signs and clinical assessment of intoxication in alcohol-involved injury cases. *Alcohol Alcohol*. 2014 Jul-Aug; 49(4): 417-22. PMID: 24705784. PMCID: PMC4060734. doi: 10.1093/alcal/agu014

28. McCartney D, Desbrow B, Irwin C. Using alcohol intoxication goggles (Fatal Vision® goggles) to detect alcohol related impairment in simulated driving. *Traffic Inj Prev.* 2017 Jan 2; 18(1): 19-27. PMID: 27260944. DOI: 10.1080/15389588.2016.1190015
29. Foster CA, Dissanaikie ShD. Prevalence and consequences of positive blood alcohol levels among patients injured at work. Prevalence and consequences of positive blood alcohol levels among patients injured at work. *J Emerg Trauma Shock.* 2014; 7(4): 268-73. PMID: 25400387. PMCID: PMC4231262. DOI: 10.4103/0974-2700.142748
30. Cash C, Peacock A, Barrington H, Sinnett N, Bruno R. Detecting impairment: sensitive cognitive measures of dose-related acute alcohol intoxication. *J Psychopharmacol.* 2015 Apr; 29(4): 436-46. PMID: 25691502. doi: 10.1177/0269881115570080

УДК 616-091.8-008.8:547.262

О ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭТИЛОВОГО СПИРТА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ (СЛЮНА, КРОВЬ, МОЧА) ОРИЕНТИРОВОЧНЫМИ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ У УМЕРШИХ И ПОГИБШИХ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

Бабкина Е. П., Матюхин Д. А., Ушко Я. А., Данильченко С. И., Шаломицкий В. Г.

Резюме. В статье приведены данные литературных источников и собственных исследований о возможности выявления и определения количественного содержания этилового спирта у погибших в биологических жидкостях (слюна, кровь, моча) ориентировочными и доказательными методами для улучшения диагностики алкогольной интоксикации легкой степени в раннем постмортальном периоде в условиях чрезвычайных ситуаций. Продемонстрирована и приведена возможность использования индикаторных тест-полосок как ориентировочного метода для выявления факта наличия этилового спирта и определение его количественного содержания в слюне умерших и погибших от травм в условиях чрезвычайных ситуаций, конфликтов, при отсутствии необходимых условий для хранения крови и мочи (отсутствие электроснабжения, невозможность заморозки объектов, хранения, разрушение объектов во время транспортировки и т.д.). Продемонстрировано, что средний результат количественного содержания этанола в крови, обнаруженный при доказательном методе исследования (газо-жидкостной хроматографии) совпадает и подтверждает результат, полученный нами при доказательном методе исследования наличия этилового спирта (газо-жидкостной хроматографии) в моче, а также при проведении ориентировочного метода по использованию индикаторных тест-полосок, которым были обнаружены наличие алкоголя и выявлена концентрация, которая отвечала легкой степени алкогольного опьянения у умерших и погибших при наличии травматических повреждений. В ходе проведенных исследований доказано соответствие объективности и правильности выявления наличия и количественного содержания этилового спирта с использованием индикаторных тест-полосок, подтвержденное исследованиями крови, мочи доказательными методами (газо-жидкостной хроматографии).

Ключевые слова: этиловый спирт, алкогольная интоксикация, диагностика, тест-полоски, газо-жидкостная хроматография, динамика, травма, смертность.

UDC 616-091.8-008.8:547.262

On the Possibility of Identification and Determination of the Quantitative Content of Ethyl Alcohol in Biological Fluid (Saliva, Blood, Urine) by Indicative and Evidence-Based Methods in Deceased and Fatal Patients

Babkina O., Matyukhin D., Ushko I., Danylchenko S., Shalomitsky V.

Abstract. The article presents data from literary sources and our own studies on the possibility of identifying and determining the quantitative content of ethyl alcohol in dead in biological fluid (saliva, blood, urine) using indicative and evidence-based methods to improve the diagnosis of mild alcohol intoxication in the early post-mortal period in emergency situations. The possibility of using indicator test strips as an indicative method for detecting the fact of ethyl alcohol presence and determining its quantitative content in the saliva of those who died and died from injuries in emergency situations, conflicts in the absence of the necessary conditions for the storage of blood and urine (lack of power, impossibility freezing of objects, storage, destruction of objects during transportation, etc.).

The purpose of this work was demonstration of the possibility and development of a set of criteria for improving the accuracy of detecting the fact of the presence of ethyl alcohol and determining its quantitative content in the deceased and dead as a result of trauma in emergency situations by orientation and evidence methods.

Material and methods. The study material was biological fluids (saliva, blood, urine) of 20 corpses of male and female, aged from 20 to 60 years, who died from injuries at a known time of injury and death in the presence of alcohol and were subjected to autopsy at the Department of Forensic Science medical examination of Luhansk region. Blood and urine sampling were carried out at the temperature in the morgue from + 16 to 25 C, and relative humidity of 40-60%. The research used indicator test strips to detect the presence of ethyl alcohol and determine its quantitative content in the saliva of the deceased as a guideline, and gas-liquid chromatography to detect the presence of ethyl alcohol and determine its quantitative content in the blood and urine by the evidentiary method with subsequent statistical analysis of the obtained results.

Results and discussion. In the course of our research we established new data on the possibility of detecting and determining the quantitative content of ethyl alcohol in the victims' saliva, which were further confirmed by the results of chromatographic examination of the blood and urine of the victims, who were in a state of mild alcohol intoxication. The data found were very relevant for timely determination of the presence or absence of alcohol intoxication, especially in the event of emergencies and military conflicts, when there were difficulties in the collection of biological fluids, their transportation, limited technical equipment of laboratories, etc.

We also proved that the method of using indicator strips was appropriate for solving the problem of detecting high-quality and semi-quantitative alcohol content in the saliva of the victims of mechanical trauma. This test for alcohol in saliva had a high sensitivity to the primary alcohols in the biological fluid, namely: ethanol, propanol, and methanol. The method for detecting the content of ethanol in saliva was based on a highly specific enzymatic reaction of oxidation of primary alcohols to aldehyde and hydrogen peroxide.

Due to the action of hydrogen peroxide in the presence of the enzyme peroxidase oxidation of chromogen occurs, resulting in a colored compound. It should be noted that the degree of color is proportional to the alcohol content of the saliva, the intensity and color of the strip indicates the concentration of alcohol in the sample, which is further determined by the color scale.

The evaluation of the result by qualitative determination of ethyl alcohol (presence) was performed by changing the color of the sensory part of the strip, which indicated the presence of alcohol in the saliva. In cases where the sensory element did not change its color, the result was regarded as negative (lack of alcohol in the blood). If the colors changed only the outer boundaries of the touch part and the color of the center part did not change, the check was repeated. For the semi-quantitative determination of ethyl alcohol in saliva, the colors of the indicator part were compared with the corresponding color scale field. With the help of indicator strips in saliva it is possible to determine the concentration of alcohol in the range from 0.0 % to 0.2 %, which is equal to 0.0 0.0 to 2 %. In determining the alcohol concentration by the color of the indicator there are five colored areas that correspond to the following concentration of ethyl alcohol: yellow color was 0.0 ppm and percent; light green color was in 0.02 % or 0.2 %; light green color was 0.05 % or 0.5 ppm; green was 0,1 % or 1 ppm; dark green was 0.2 % or 2 %.

The study on the detection and quantification of ethyl alcohol in the blood and urine was carried out according to the conventional method on gas chromatograph "Chromate-Crystal 5000.2". The average result of the quantitative content of ethanol in the blood ranged from 0.5 % to 1.49 %, which corresponded to a slight degree of alcohol intoxication (relative range did not exceed 5 %). The average result of the quantitative content of ethanol in the urine ranged from 0.5 % to 1.49 %, which corresponded to a slight degree of alcohol intoxication (relative range did not exceed 5 %).

Conclusion. In the course of our research, we first demonstrated and introduced the possibility of using test strips as an indicative method for detecting the fact of the presence of ethyl alcohol and determining its quantitative content in the saliva of the deceased and dead from traumas in emergency conditions, conflicts in the absence of necessary conditions and urine (lack of power supply, inability to freeze objects, storage, destruction of objects during transportation, etc.). The compliance with the objectivity and correctness of detection of the presence and quantitative content of ethyl alcohol using indicator test strips was confirmed by blood and urine tests by means of evidence (gas-liquid chromatography).

Keywords: ethyl alcohol, alcohol intoxication, diagnostics, test strips, gas-liquid chromatography, dynamics, trauma, mortality.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.040

УДК 591.39+616.36–002+615.277.3

Геращенко С. Б., Кулинич Г. Б.,
Дельцова О. І., Іванишин Н. М.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ПАКЛІТАКСЕЛУ І ЦИСПЛАТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Івано–Франківський національний медичний університет, Україна

gera271261@gmail.com

Мета – вивчити гістоструктуру печінки під дією антибластомних препаратів паклітакселу та цисплатину після їх внутрішньоочеревинного введення. Паклітаксел вводили внутрішньоочеревинно 25 білим щурам у дозі 0,1 мг діючої речовини в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію за методом R. S. Polomano et al. (2001). Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно 23 тваринам у дозі 2 мг на кг маси тіла один раз на тиждень 9 тижнів. Термін досліджу – 1, 7, 14, 21 і 28 днів. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином згідно загальноприйнятих методів. При роботі з тваринами дотримувалися належних біоетичних норм.

Отримані результати свідчать за токсичний вплив хіміопрепаратів різної природи: паклітакселу – препарат рослинного походження таксанового ряду, та цисплатину – комплексної сполуки платини, на морфо–функціональний стан печінки. Після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігалися дисконкомплексация печінкових пластинок. Вони мали неоднакову товщину. Переважна більшість гепатоцитів перебувала в стані дрібновакуольної гідропічної дистрофії, в окремих визначались явища каріопікнозу і каріорексису. У синусоїдах – розширення просвіту, повнокров'я. У порталних трактах спостерігали крововиливи різних розмірів, помірну лімфоцитарно–макрофагальну інфільтрацію. При введенні тваринам цисплатину в печінці ідентифікуються значні порушення – деформація печінкових часточок, дисконкомплексация в них печінкових пластинок, дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон, поява внутрішньочасточкових лімфо–плазмоцитарних інфільтратів. У міжчасточковій сполучній тканині набряк. Судини гемомікроциркуляторного русла повнокровні та деформовані.

Морфогенез паклітаксел– та цисплатин–індукованої гепатотоксичності має спільні риси і характеризується наступною динамікою реактивних, альтеративних і компенсаторних процесів: 1–а – 7–а доби – фаза наростання ущільнення паренхіми, гідропічної дистрофії гепатоцитів із морфологічними

проявами токсичного ятрогенного гепатиту; 7–а – 14–а доби – фаза прогресуючих дистрофічних змін, які переходять у некробіотичні та вогнищеві некротичні; 14–а – 28–а доби – фаза компенсаторних змін із деяким ослабленням проявів запальної реакції.

Ключові слова: печінка, хіміопрепарати, паклітаксел, цисплатин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково–дослідної теми Івано–Франківського національного медичного університету «Морфофункціональна характеристика уражень центральної і периферійної нервової систем, органів чуття, викликаних хіміопрепаратами, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань, та розробка схем нейропротекторної терапії», № держ. реєстрації 0117U000672.

Вступ. Токсичність, зокрема гепатотоксичність, хіміопрепаратів є серйозним ускладненням в 18,9 % випадків [12] та однією з основних причин для відмови від їхнього використання [6] в онкологічній клініці. Тому дослідження на тваринах широко використовуються для оцінки безпеки хіміопрепаратів [4]. Паклітаксел – високоактивний протипухлинний засіб, належить до групи препаратів рослинного походження таксанового ряду і має широке застосування в протоколах терапії хворих на злоякісні пухлини різних органів. При використанні паклітакселу в хворих часто виявляється гепатотоксичність із порушенням печінкових маркерів у 2,5–3 рази вище верхньої межі референтних показників [3, 11].

Цисплатин – хіміопрепарат, який належить до групи комплексних сполук платини, широко використовується в численних клінічних протоколах для лікування онкологічних хворих. Препарати платини мають понад 40 побічних ефектів, серед яких гепатотоксичність є найбільш розповсюдженою [5, 8]. Початок дії цисплатину в експерименті починається після його одноразового введення через 75–100 год [9]. У механізмі дії дослідники наголошують на

патогенетичні впливи окисного та мітохондріально-го стресу, пошкодження ДНК гепатоцитів, пришвидшення та посилення апоптозу [1, 2, 13]. Гістопатологічні дослідження впливу цисплатину на печінку поодинокі [7].

Мета роботи – вивчити гістоструктуру печінки під дією антибластомних препаратів паклітакселу та цисплатину після їх внутрішньоочеревинного введення.

Матеріал та методи дослідження. Паклітаксел вводили внутрішньоочеревинно 25 білим щурам у дозі 0,1 мг діючої речовини в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію за методом R. S. Polomano et al. [10]. Цисплатину вводили внутрішньоочеревинно 23 тваринам у дозі 2 мг на кг маси тіла один раз на тиждень протягом 9 тижнів. Терміни дослідів – 1, 7, 14, 21 і 28 діб. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксином і еозином згідно загальноприйнятих методів.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Результати дослідження та їх обговорення.

Будова печінкової часточки в результаті введення паклітакселу. Уже на 1у–7у добу після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігається дисконкомплексція та дезорганізація печінкових пластинок (**рис. 1а**). Пластинки мають неоднакову товщину і втрачають радіальність розташування в печінковій часточці. За їхнім ходом між гепатоцитами виявляються лімфоцити. Гепатоцити характеризуються різною формою і розмірами. Трапляються гепатоцити округлої форми. Переважають гепатоцити деформовані і перебувають у стані білкової дистрофії (**рис. 1б**).

На 14–у добу ознаки реактивного гепатиту посилюються. Дезорганізація печінкових пластинок поглиблюється і розповсюджується в напрямку від периферійних ділянок часточки до центральних. Гепатоцити гетерогенні за формою і розміром, що пов'язано з їхньою вакуолізацією. У гепатоцитах визначаються дрібні вакуолі, часто схильні до злиття (**рис. 2а**). Характерною ознакою є деформація і збільшення об'єму ядер. В ядрах виявляються фігури мітозу, зростає кількість двоядерних гепатоцитів. Саме вони обумовлюють округлення гепатоцитів і збільшення розмірів не тільки ядер, але й клітин загалом. У перичентральній зоні печінкової

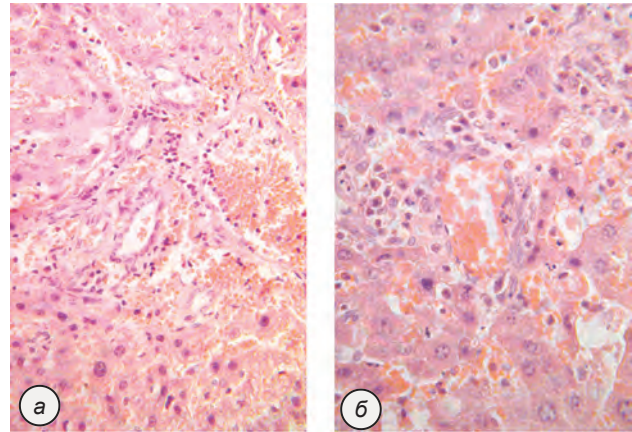


Рис. 1. Дисконкомплексція печінкових пластин, виражене повнокров'я синусоїдів (а), деформація гепатоцитів, інтралобулярні поліморфноклітинні інфільтрати (б) в печінці щурів на 7–у добу після останнього введення паклітакселу.

Мікрофотографії. Заб. гематоксином та еозином. 36.: ок.10, об. 8.

часточки можна розрізнити гепатоцити з важкими ступенями пошкодження. У цьому терміні експерименту в паренхімі часточки з'являються поодинокі лімфо–плазмоцитарні інфільтрати з домішкою макрофагів.

На 14–у добу ознаки реактивного гепатиту посилюються. Дезорганізація печінкових пластинок поглиблюється і розповсюджується в напрямку від периферійних ділянок часточки до центральних. Гепатоцити гетерогенні за формою і розміром, що пов'язано з їхньою вакуолізацією. У гепатоцитах визначаються дрібні вакуолі, часто схильні до злиття (**рис. 2а**). Характерною ознакою є деформація і

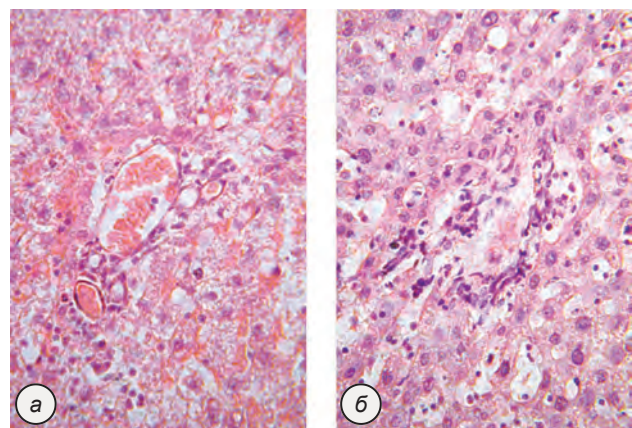


Рис. 2. Поглиблення дезорганізації печінкових пластин, вакуолізація цитоплазми гепатоцитів на 14–у добу (а), поява ліпідних крапель у цитоплазмі гепатоцитів, фібробластно–макрофагальна інфільтрація строми портальних трактів на 28–у добу (б) після останнього введення паклітакселу. Мікрофотографії. Заб. гематоксином та еозином. 36.: ок.10, об. 8

збільшення об'єму ядер. В ядрах виявляються фігури мітозу, зростає кількість двоядерних гепатоцитів. Саме вони обумовлюють округлення гепатоцитів і збільшення розмірів не тільки ядер, але й клітин загалом. У периферійній зоні печінкової часточки можна розрізнити гепатоцити з важкими ступенями пошкодження. У цьому терміні експерименту в паренхімі часточки з'являються поодинокі лімфо-плазмочитарні інфільтрати з домішкою макрофагів. Стінки синусоїд тоншають. Простір Діссе розширений. У судинному рисунку печінкової часточки з'являються новоутворені капіляри, наростає лімфо-макрофагальна інфільтрація, зростає число клітин Купфера. У портальних трактах набряк збільшується. У міжчасточковій сполучній тканині ідентифікується достатньо велика кількість макрофагів.

У пізніші терміни (28 діб) зростає число гепатоцитів із ліпідними вакуолями. Ядра багатьох із них розташовуються ексцентрично, їхня мітотична активність знижується. Привертає увагу поглиблення і поширення явищ "капіляризації". Ідентифікуються інтралобулярні лімфо-плазмочитарні інфільтрати. У сполучній тканині триад активізуються фібробласти, макрофаги скупчуються в окремі групи довкола судин і жовчних проток (**рис. 2б**).

Слід відзначити, що клінічні дослідження також показали виражену гепатотоксичність паклітакселу, що проявляється у вигляді підвищення печінкових маркерів – АСТ, АЛТ, білірубіну, лужної фосфатази більше, ніж у 2,5 рази над верхньою межею референтних показників [11,14].

Будова печінкової часточки в результаті введення цисплатину. За тривалого введення цисплатину (1 раз на тиждень, 9 тижнів) у перші 7 діб після останнього введення спостерігаються порушення гістоструктури печінкової часточки з деформацією її контурів (**рис. 3а**). У середині часточки виявляються ознаки дисконкомплексції печінкових пластинок, починаючи з її периферійних відділів. Гепатоцити у стані набряку і білкової дистрофії, їхня форма стає округлою. У деяких гепатоцитах визначається слабоеозинофільне забарвлення, окремі містять оптично порожню цитоплазму. У першій зоні багатьох печінкових ацинусів ідентифікуються гепатоцити з нерівномірним забарвленням цитоплазми – від базифільного до еозинофільного у стані некробіозу і некрозу. Ядра гепатоцитів округлі. У деякої кількості з них виявляються ознаки пошкодження – каріопікноз і каріорексис. Судинний рисунок печінкової часточки характеризується повнокров'ям, синусоїди та центральні вени розширені.

На 14-у добу експерименту дезорганізація в печінкових часточках поширюється на всі зони (**рис. 3б**). У гепатоцитах дрібні вакуолі мають схильність до укрупнення частіше, ніж у попередній

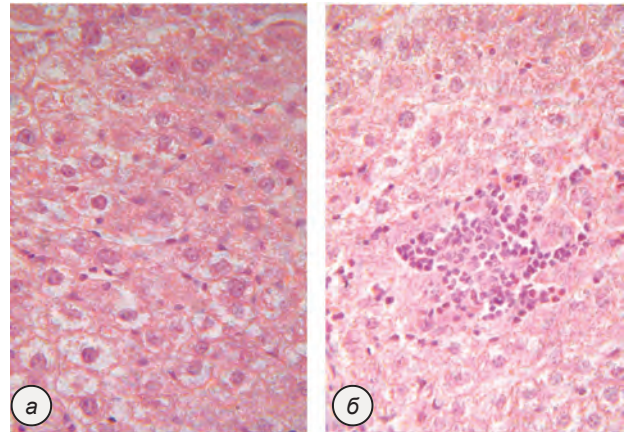


Рис. 3. Вакуолізація цитоплазми гепатоцитів на 7-у добу (а), інтралобулярний лімфо-плазмочитарний інфільтрат на 14-у добу (б) після останнього введення цисплатину.
Мікрофотографії. Заб.: гематоксилін і еозин.
36.: ок.10, об.20

термін. У цитоплазмі частини з них окрім базифільної зернистості спостерігаються дрібні вакуолі. У першій зоні печінкового ацинуса ділянки з явищами некрозу і некробіозу розширюються. У середині часточки трапляються лімфо-плазмочитарні інфільтрати різних розмірів.

Просвіт центральної вени печінкових часточок деформований, розширений, переповнений форменими елементами крові, переважно еритроцитами. Синусоїдні капіляри нерівномірно розширені. В їхній стінці ідентифікується значна кількість макрофагоцитів. Простір Діссе широкий. Простежується порушення структури судинного полюсу гепатоцитів. Печінкові часточки оточені помірно кількістю набряклої сполучної тканини, в якій розташовуються лімфо-макрофагальні інфільтрати.

У динаміці експерименту на 21-у та 28-у добу в морфологічній картині печінки триває стан дисконкомплексції печінкових пластинок в усіх зонах печінкового ацинуса (**рис. 4**). Некротичні ділянки охоплюють обширні площі печінкової тканини з кількох часточок, або поширюються на всю площу окремих часточок. Ступінь вираженості макрофагальної реакції знижується. Центральні вени і синусоїди різко розширені. Міжчасточкова сполучна тканина набрякла, інфільтрована клітинними елементами лімфо-плазмочитарного ряду. Печінкові триади збережені.

Таким чином тривале введення цисплатину (9 тижнів) призводить до значних структурних порушень тканини печінки. У першу чергу, це дезорганізація печінкових часточок і печінкових пластинок у них. У гепатоцитах усіх зон виявляються дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон. Подібні зміни виникають уже через

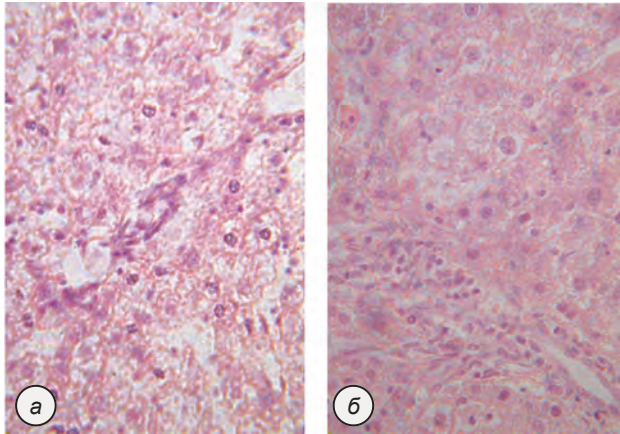


Рис. 4. Нерівномірне розширення просвіту гемокапілярів синусоїдного типу, ділянки некрозу в печінковій часточці на 21-у добу (а), набряк та інфільтрація міжчасточкової сполучної тканини, дистрофічні та некробіотичні зміни гепатоцитів I зони на 28-у добу після останнього введення цисплатину (б).

Мікрофотографії. Заб.: гематоксилін і еозин.
Зб.: а – ок.10, об.8; б – ок.10, об.20

75–120 годин після внутрішньоочеревинного введення цисплатину в експерименті [8] і характеризують цитотоксичний вплив препарату. Причиною таких змін вважають окисний стрес [2], зокрема мітохондріальний [13]. Цисплатин пошкоджує ДНК гепатоцитів, пришвидшує їхній апоптоз, посилює гепатотоксичну дію [1], яка потребує корекції для усунення побічного ефекту при використанні препаратів платини в протоколах лікування онкохворих цими сполуками.

Висновки

- Отримані результати свідчать за токсичний вплив хіміопрепаратів різного походження: паклітакселу – препарату таксанового ряду рослинного походження, та цисплатину – комплексної

сполуки платини, на морфо–функціональний стан печінки.

- Після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігається дисконкомплексція печінкових пластинок. Пластинки мають неоднакову товщину. Переважна більшість гепатоцитів перебуває у стані білкової дистрофії з дрібновакуольною гідропічною вакуолізацією, в ядрах – каріопікноз і каріорексис. У синусоїдах – розширення просвіту, повнокров'я. У портальних трактах визначаються крововиливи різних розмірів, помірна лімфо–макрофагальна інфільтрація.
- При введенні тваринам цисплатину в печінці ідентифікуються значні порушення – деформація печінкових часточок, дисконкомплексція в них печінкових пластинок, дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон, поява внутрішньопечінкових лімфо–плазмоцитарних інфільтратів. У міжчасточковій сполучній тканині набряк, судини гомомікроциркуляторного русла повнокровні та деформовані.
- Морфогенез паклітаксел– та цисплатин–індукованої гепатотоксичності має спільні риси і характеризується наявністю певної динаміки реактивних, альтеративних і компенсаторних процесів: 1–а – 7–а доби – фаза наростання ущільнення паренхіми, вакуольно–гідропічної дистрофії гепатоцитів із морфологічними проявами токсичного ятрогенного гепатиту; 7–а – 14–а доби – фаза прогресуючих дистрофічних змін, які переходять у некробіотичні та вогнищеві некротичні; 14–а – 28–а доби – фаза компенсаторних змін із деяким ослабленням проявів запальної реакції.

Перспективою подальшого дослідження є вивчення функціонального стану печінки після застосування паклітакселу і цисплатину задля уточнення патогенезу індукованої хіміопрепаратами гепатотоксичності та розробки методів коригуючої терапії.

References

- Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2011; 2011: 981793. PMID: 21904651. PMCID: PMC3166579. doi: 10.1155/2011/981793
- Cagin YF, Erdogan MA, Sahin N, Parlakpinar H, Atayan Y, Polat A, et al. Apocynin on Cisplatin-induced Hepatotoxicity in Rats. *Arch Med Res*. 2015; 46(7): 517–26. PMID: 26319609. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.08.005
- Costa ML, Rodrigues JA, Azevedo J, Vasconcelos V, Eiras E, Campos MG. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. *Toxicol*. 2018; 150: 207–11. PMID: 29857089. DOI: 10.1016/j.toxicol.2018.05.022
- Csöbönyeiová M, Polák Š, Danišovič L. Toxicity testing and drug screening using iPSC-derived hepatocytes, cardiomyocytes, and neural cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016; 94(7): 687–94. PMID: 27128322. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0459
- El-Shitani NA, Eid B. Proanthocyanidin protects against cisplatin-induced oxidative liver damage through inhibition of inflammation and NF- κ B/TLR-4 pathway. *Environ Toxicol*. 2017; 32(7): 1952–63. PMID: 28371137. DOI: 10.1002/tox.22418
- Matsuo T, Nakamura L, Suzuki Y. A case of secondary sclerosing cholangitis caused by chemotherapy with nab-paclitaxel. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2015; 112(5): 888–95. PMID: 25947025. DOI: 10.11405/nisshoshi.112.888
- Nasr AY. Morphological, biochemical, histological and ultrastructural effects of micrprostil on cisplatin-induced hepatotoxicity in adult male rats. *Saudi Med J*. 2013; Dec 34(12): 1231–47. PMID: 24343463

8. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based therapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018; 47(18): 6645–53.
9. Pezechki Z, Knostrali A, Necuei M, Knoshnood S, Zandi E, Elamian M. The protective Effect of Naringenin–Oxime in Cisplatin-induced Toxicity in Rats. *J Nephropathol.* 2017; 63(3): 163–7.
10. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain.* 2001; 94(3): 293–304. PMID: 11731066. DOI: 10.1016/s0304-3959(01)00363-3
11. Xie JD, Huang Y, Chen DT, Pan JH, Bi BT, Feng KY, et al. Fentanyl Enhances Hepatotoxicity of Paclitaxel via Inhibition of CYP3A4 and ABCB1 Transport Activity in Mice. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0143701. PMID: 26633878. PMCID: PMC4669130. DOI: 10.1371/journal.pone.0143701
12. Xu JP, Hao XZ, Zhang XR, Yang S, Shi YK. Efficacy and safety of the combination of paclitaxel and platinum in advanced thymic carcinoma. *Thorac Cancer.* 2016; 7(2): 222–5. PMID: 27042225. PMCID: PMC4773309. DOI: 10.1111/1759-7714.12320
13. Waseem M, Bhardway M, Tabassum H, Raisuddin S, Parvez S. Cisplatin hepatotoxicity mediated by mitochondrial stress. *Drug Chem Toxicol.* 2015; 38(4): 452–9. PMID: 25678195. DOI: 10.3109/01480545.2014.992437
14. Wei Y, Pu X, Zhao L. Preclinical studies for the combination of paclitaxel and curcumin in cancer therapy (Review). *Oncol Rep.* 2017; Jun; 37(6): 3159–66. PMID: 28440434. DOI: 10.3892/or.2017.5593

УДК 591.39+616.36–002+615.277.3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАКЛИТАКСЕЛА И ЦИСПЛАТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Геращенко С. Б., Кулинич Г. Б., Дельцова Е. И., Иванышин Н. Н.

Резюме. Паклитаксел вводили внутривентриально 25 белым крысам в дозе 0,1 мг действующего вещества в 0,5 мл 0,9% хлорида натрия по методу R. S. Polomano et al. (2001). Цисплатин вводили внутривентриально 23 животным в дозе 2 мг на кг массы тела один раз в неделю 9 недель. Срок эксперимента – 1, 7, 14, 21 и 28 сут. Животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином согласно общепринятых методов. При работе с животными придерживались соответствующих биоэтических норм.

Полученные результаты свидетельствуют о токсическом влиянии химиопрепаратов разной природы: паклитаксела – препарата таксанового ряда растительного происхождения, и цисплатина – комплексного соединения платины, на морфофункциональное состояние печени.

После введения паклитаксела в печеночной дольке наблюдается дискомплексация печеночных пластинок. Пластинки имели неодинаковую толщину. Подавляющее большинство гепатоцитов пребывало в состоянии мелковакуольной гидропической дистрофии, в ядрах – кариопикноз и кариорексис. В синусоидах – расширение просвета, полнокровие. В портальных трактах наблюдали кровоизлияния разных размеров, умеренную лимфо–макрофагальную инфильтрацию.

При введении животным цисплатина в печени идентифицируются значительные нарушения – деформация печеночных долек, дискомплексация в них печеночных пластинок, дистрофические, некробиотические и некротические изменения гепатоцитов всех зон, появление внутривентриальных лимфо–плазматических инфильтратов. В междольковой соединительной ткани отек, сосуды гемомикроциркуляторного русла полнокровны и деформированы.

Морфогенез паклитаксел– и цисплатин–индуцированной гепатотоксичности имеет похожие черты и характеризуется динамикой протекающих реактивных, альтеративных и компенсаторных процессов: 1–7 сут – фаза нарастания уплотнения паренхимы, вакуольно–гидропической дистрофии гепатоцитов с морфологическими проявлениями токсического ятрогенного гепатита; 7–14 сут – фаза прогрессирующих дистрофических изменений, которые переходят в некробиотические и очаговые некротические; 14–28 сут – фаза компенсаторных изменений с некоторым ослаблением проявлений воспалительной реакции.

Ключевые слова: печень, химиопрепараты, паклитаксел, цисплатин.

UDC 591.39+616.36–002+615.277.3

Morphological and Functional State of Liver under the Impact of Paclitaxel and Cisplatin in the Experiment

Herashchenko S. B., Kulynych G. B., Deltsova O. I., Ivanyshyn N. M.

Abstract. Being a serious adverse effect of chemotherapy, toxicity, especially hepatotoxicity with 18.9% prevalence is one of the most common reasons of treatment refusal.

The purpose of the study was to investigate the histological structure under the influence of anti-tumor drugs paclitaxel and cisplatin after their intraperitoneal administration.

Material and methods. 25 white rats were injected intraperitoneally with Paclitaxel, the dose being 0.1 mg of active substance in 0.5 ml of 0.9% NaCl, according to the method suggested by R. S. Rolomano et al. (2001). Cisplatin was injected intraperitoneally to 23 animals, the dose being 2 mg to each kg of body mass. The injections were conducted during 9 weeks once a week.

Results and discussion. In the experiment, the maintenance of the rats and all manipulations over them were conducted in compliance with bioethical requirements. Animals were removed from the experiment by degradation using ethereal anesthesia. The experiment terms were set to be 1, 7, 14, 21 and 28 days. The animals were desensitized with etheric anesthesia according to the standard.

The results proved for the strong effect of Paclitaxel. On the 1st–7th days hepatocytes differed from each other in shape and size. The vast majority of hepatocytes were deformed. On the 14th day the signs of reactive hepatitis increased. Disorganization of various hepatic cords was ubiquitous and widened in each part of the peripheral sections in direction to central ones. In emerging hepatocytes, vacuoles were often prone to unite into large vacuoles. The nuclei contained mitosis figures, the number of double-nucleated hepatocytes increased. There appeared new capillaries in the vascular pattern of hepatic lobules (lobules "capillary"). The edema increased in portal triads. At a later stage (28 days) the number of hepatocytes with lipid vacuoles also increased. Their mitotic activity was reduced. Intralobular lympho-plasmocytic infiltrates were identified.

With prolonged administration of cisplatin (once a week, 9 weeks) within 7 days after the last injection, hepatic histological structure disorders were observed, the shape of hepatocytes became rounded. In some hepatocytes, a weak eosinophilic staining was detected, some containing an optically hollow cytoplasm. Violation of the vascular pole of hepatocytes was observed. The vascular pattern of the liver lobe was characterized by hyperemia, sinusoids and central veins were enlarged. On the 14th day of the experiment, disorganization in the liver lobules extended to all areas. In the first zone of the hepatic acinus, the areas with necrosis and necrobiosis widened. Lympho-plasmocytic infiltrates of various sizes occurred inside the lobules. In the dynamics of the experiment on the 21st – 28th days the morphological structure of the liver differed. Necrotic areas covered large areas of liver tissue with several lobes. Central veins and sinusoids were sharply enlarged. The interlobular connective tissue was swollen, infiltrated by cellular elements of the lympho-plasmocytic row. The liver triads were preserved.

Conclusion. The morphogeneses of Paclitaxel-induced and Cisplatin-induced hepatotoxicities have common traits and are characterized by dynamic processes of alteration, compensation and reaction: Days 1–7: growing parenchyma compaction, vacuolar-hydroponic dystrophy of hepatocytes with morphological manifestations of toxic iatrogenic hepatitis; Days 7–14 – the phase of progressive dystrophic changes, which passed into necrobiotic and focal necrotic changes; Days 14–28 – a phase of compensatory changes with some attenuation of inflammatory reactions.

Keywords: liver, chemotherapy medication, Paclitaxel, Cisplatin.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.046
УДК 615.22:612.419]:599.323.452

Іванов О. С.¹, Багмут І. Ю.²,
Цапко Г. В.³, Скляр С. І.¹

ВПЛИВ ТОКСИЧНИХ ТА СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МЕХАНІЗМИ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ КЛІТИН ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РЯДУ, НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ БЛАСТІВ ТА МІТОЗУ МІЕЛОЇДНИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

³ЦМЛ ім. Титова, Лисичанськ, Україна

sashatravmatolog1985@mail.ru

У людини та тварин система кровотворення являє собою різноманітні групи клітин, завданням яких є підтримання внутрішнього середовища організму. Серед усіх препаратів нестероїдного проти-запального ряду передове місце посідає препарат Диклофенак натрію, який є препаратом першого ряду в лікуванні запальних захворювань та знеболення, в тому числі після операції. Загалом він призначається короткими курсами, але в деяких випадках, захворювання може лікуватися ним впродовж багатьох років.

Метою даної роботи стало визначення впливу препарату Диклофенак натрію на клітини мієлоцитарного ряду, недиференційованих бластів та процесу мітозу мієлоїдних клітин коротким курсом впродовж 4 днів та порівняння їх з групою зіставлення.

Дослідження проводилися на білих безпородних щурах в кількості 48 особин, кістковий мозок яких після декапітації вилучали зі стегнової кістки. Тварини контрольної групи отримували перорально фізіологічний розчин згідно способу та режиму введення досліджуваних речовин тваринам основної групи. Дослідження отриманого матеріалу проводилось мікроскопічно та з використанням камери Горяєва.

У ході експерименту встановлено негативний вплив токсичних доз препарату на кісткових мозок та морфологію досліджуваних клітин, насамперед стрімке зниження їх кількості. Також спостерігали порушення морфологічної будови досліджуваної групи клітин. Навпаки, використання субтоксичних доз препарату сприяло підвищенню продукції нових клітин досліджуваного ряду кісткового мозку, вірогідно за рахунок активації імунної системи організму. Зменшувалась маса кісткового мозку щурів при застосуванні токсичної дози, чого не спо-

стерігали в досліджуваних тварин контрольної групи. Оптимальним при лікуванні захворювань короткими курсами є субтоксичні дози препарату Диклофенак натрію з метою підвищення кількості клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку щурів та імунної системи організму. При використанні токсичної дози препарату зменшується кількість клітин мієлоцитарного ряду досліджуваного кісткового мозку щурів та його маса в порівнянні з тваринами контрольної групи. Таким чином є сенс рекомендувати використання субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію з метою підвищення рівня імунітету та клітин мієлоцитарного ряду червоного кісткового мозку в клінічній практиці.

Перспективою подальшого дослідження є визначення кількості та морфології інших клітин червоного кісткового мозку щурів та факторів запалення під впливом короточасного прийому препарату Диклофенак натрію у щурів та впровадження в клінічну практику отриманих результатів.

Ключові слова: кістковий мозок, Диклофенак натрію, мієлоцити, недиференційовані бласти, токсична дія.

Вступ. Система кровотворення представлена в організмі сукупністю популяцій багатьох клітин, завданням яких є виконання високоспеціалізованих функцій, але здатні виконувати свої функції протягом окремого періоду часу. Кровотворення починається ще на етапі розвитку ембріона, та досягає максимуму в окремі періоди гестації плоду за рахунок активності жовткового мішка, потім фетальної печінки, тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, а згодом кісткового мозку. Останні представляють собою органи кровотворення які функціонують вже після народження [1, 2].

В останні часи за рахунок стрімкого прогресу фармацевтичної промисловості виникли передумови глобального використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Та не зважаючи на це своєї популярності серед лікарів та пацієнтів не втрачає препарат Диклофенак натрію. Вперше молекулу препарату отримали A. Sallmann і R. Pfister та мала вона вигляд натрієвої солі, запропонованої до використання в медичній практиці в 1973 році. Основною характеристикою Диклофенаку натрію, як препарату є часткова розчинність в гідрофільному, та гідрофобному середовищі, нетривалий період напіввиведення із організму та швидке всмоктування за умови перорального використання [3]. Препарат отримав широке розповсюдження в якості анальгетика та протизапального засобу в різних галузях медицини, зокрема в хірургічній, травматологічній практиках (для знеболення після травм чи оперативних втручань), в неврології Диклофенак використовують при лікуванні корінцевих синдромів, мігрені, в акушерстві та гінекології – для лікування дисменореї та аднекситу; за рекомендаціями ВООЗ він посів перше місце в якості анальгетика в онкологічних пацієнтів та використовується впродовж тривалого часу, а подекуди роками [4].

За останній час проводяться активні розробки препаратів НПЗЗ нового покоління, що проявляють високу специфічність до циклооксигенази-2 (ЦОГ), та відрізняються більш низькою токсичною дією на організм людини у порівнянні з препаратами стандартної групи [5]. Тривалий прийом препаратів різноманітних фармацевтичних груп, а в особливості НПЗЗ створює фармацевтичне хімічне навантаження на організм, тому на перший план виходять рання оцінка функції гомеостазу на до нозологічного етапі та діагностика наслідків прийому препарату.

Широке застосування препарату «Диклофенак натрію» зумовило актуальність вивчення впливу його на систему кровотворення та розробку принципів оцінки гомеостазу за умови тривалого застосування. Необхідність оцінки стану кровотворної системи зумовлене її важливістю у підтримці постійності внутрішнього середовища та розвитку багатьох патологічних станів при порушенні функції. Останнім часом набирають популярності дослідження стану кісткового мозку, як основної мішені впливу різних токсичних речовин. Результати їх достеменно вказують на взаємозв'язок між прийомом Диклофенаку натрію, та пригніченням гемопоезу, виходом у кров'яне русло клітин зі зміненою структурою. Це призводить до виникнення нейрогуморальних розладів, пригнічення захисних властивостей організму, зниження показників імунітету. Вченими доведено підсилення біологічної активно-

сті НПЗЗ у хворих на імунodefіцит [6–9]. Але залишається маловивченим дія препарату на деякі ростки клітин кісткового мозку піддослідних щурів од-ночасно.

Мета дослідження – вивчення фармацевтичного хімічного навантаження у токсичних та субтоксичних дозах препарату Диклофенак натрію на функціональні та морфометричні показники диференціювання клітин гранулоцитарного ряду (мієлобластів, мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів), недиференційованих бластів та мітозу мієлоїдних клітин кісткового мозку щурів в експерименті.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось на 48 статевозрілих безпородних щурах, чоловічої статі з яких 32 особи становили групу дослідження, а 16 – контрольну. Вік піддослідних щурів складав від 5 до 6 місяців, вага 450–500 ± 20 г.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тваринам протягом 4 діб щоденно вранці до годування перорально вводили розчини Диклофенаку натрію (виробник ПАТ «Лубнифарм, реєстраційне посвідчення № UA/5713/01/01») в токсичній (16 особин) та напівтоксичній (16 особин) дозі (6 мг/кг та 3мг/кг відповідно) за допомогою металевого зонду 2 рази в день із розрахунку проведення підгострого токсикологічного експерименту. Після завершення досліду за умови дотримання принципів етики поводження з експериментальними тваринами щурів декапітували гільотинним методом, проводячи анестезію тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси тварини. Після декапітації вилучали кістковий мозок з проксимального відділу стегна. Тварини контрольної групи отримували перорально фізіологічний розчин згідно способу та режиму введення досліджуваних речовин тваринам основної групи. Для визначення кількісних показників використовували стандартну методику виготовлення та дослідження мазка [10]. Проводили диференціальний підрахунок процентного складу клітин гранулоцитарного ряду (мієлобластів, мієлокаріоцитів) та недиференційованих бластів мікроскопічно, та за допомогою камери Горяєва, результат виражався у процентному співвідношенні.

Достовірність відмінностей визначали на основі t-критерію Ст'юдента, проводили статистичний аналіз за допомогою коефіцієнта Пірсона. обчис-

лення та статистичний аналіз за допомогою програми Statistica–10. Достовірним вважався результат при $P=0,05$ та менше.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час проведення дослідження встановлено, що після прийому Диклофенаку натрію вже на 4-й день значно зменшується маса кісткового мозку трубчатих кісток. Проаналізовані нами зразки кісткового мозку показали суттєве пригнічення всіх ростків кровотворення у порівнянні з контрольною групою тварин. Оцінка результатів показала морфологічні та кількісні зміни у бік пригнічення гемопоезу при використанні 100 % летальної дози (табл. 1). Подібний ефект може спостерігатися при використанні хіміопрепаратів, зокрема Метотрексату [14]. Також спостерігались зміни структури та форми клітин, фрагментація ядра під дією токсичної дози препарату.

Також встановлено, що максимальна токсичність для кісткового мозку спостерігається протягом перших днів вживання препарату. Так зниження показника недиференційованих бластів складало – 31,8 %, що склало 68,2 % у порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Показник дозрівання мієлобластів знизився на 40 %, та в порівнянні з клітинами контрольної групи тварин становив 60 % зменшення кількості мієлокаріоцитів становило 34,6 %, та склало 74,4 % від показника клітин основної групи. Мітоз мієлоїдних клітин знизився на 55 % та у порівнянні з тваринами контрольної групи склав 45 %. Кількість у кістковому мозку мегакаріоцитів, навпаки, збільшилась на 88 % у порівнянні з групою зіставлення.

Навпаки використання 50 % летальної дози призводить до суттєвого стрибка проаналізованих ростків кровотворення у порівнянні з контрольною групою. Подібне можна вірогідно пояснити стрибком імунної системи за рахунок протизапальної дії препарату. Вживання половини летальної дози призводило, навпаки до збільшення маси кісткового мозку. При аналізі досліджуваних ростків кровотворення збільшувався показник клітин у порівнянні з групою зіставлення (табл. 2).

Таким чином, можна стверджувати, що субтоксична доза Диклофенаку натрію здатна підвищувати рівень клітин мієлоцитарного ряду. В процентному співвідношенні цей показник виріс у порівнянні з контрольною групою для недиференційованих бластів на 59,2 %, мієлобластів на 33,3 %. Показник у кістковому мозку мієлокаріоцитів зменшився на 23,5 % та склав 76,5 % від кількості клітин основної групи. Мітоз мієлоїдних клітин, також зменшився на 55 %, показник склав 45 % від клітин групи контролю. Навпаки для мегакаріоцитів показник збільшився та становив – 72,7 % в порівнянні з контрольною групою тварин. Зміни структури та форми клітин нами не спостерігалось в ході експерименту.

Таким чином встановлена залежність між дозою прийому препарату Диклофенак натрію та гемопоезом клітин мієлоцитарного ряду, недиференційованими бластами. Морфологічно мієлоцити мають фрагментацію ядра та випадковий некроз ядер, при умові застосування токсичних доз препарату. Статистична кореляція відповідає першому рівню достовірності ($P \leq 0,05$). Додаткове уявлення

Таблиця 1 – Показники клітин кісткового мозку щурів при використанні 100 % летальної дози Диклофенаку натрію протягом 4 днів

Показник	ДЛ 100%	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення	t	P
Недиференційовані бласти	0,7	0,08	2,2	0,12	3,79	$\pm 0,04$
Мієлобласти	0,8	0,08	2,0	0,09	1,41	$\pm 0,04$
Мієлокаріоцити	7,1		20,5		5,27	$\pm 0,03$
Мітоз мієлоїдних клітин	0,11	0,009	0,20	0,01	1,81	$\pm 0,01$
Мегакаріоцити	2,5	0,64	0,3	0,59	5,06	$\pm 0,05$

Таблиця 2 – Показники клітин кісткового мозку щурів при використанні 50% летальної дози Диклофенаку натрію протягом 4 днів

Показник	ДЛ 50%	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення	t	P
Недиференційовані бласти	5,4	0,18	2,2	0,12	9,99	$\pm 0,03$
Мієлобласти	3,3	0,11	2,0	0,09	2,84	$\pm 0,05$
Мієлокаріоцити	15,7	0,10	20,5	0,08	2,64	$\pm 0,02$
Мітоз мієлоїдних клітин	0,11	0,01	0,20	0,01	4,44	$\pm 0,02$
Мегакаріоцити	1,1	0,46	0,3	0,59	1,07	$\pm 0,03$

про стан гемопоезу при дії токсичних чи субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію може дати графічне зображення (рисунк).

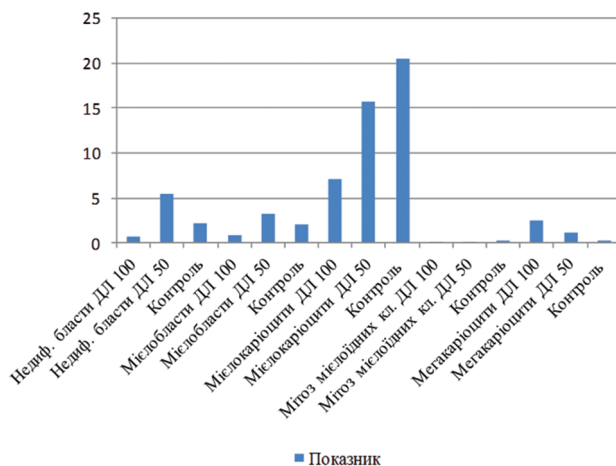


Рис. Показники клітин при використанні токсичної та субтоксичної дози препарату Диклофенак натрію в порівнянні з групою зіставлення

Актуальним та водночас цікавим питанням лишається дослідження процесів, що відбуваються в кістковому мозку щурів при хімічному та фармакологічному впливі Диклофенаку натрію, який відноситься за своїми властивостями до слабкої органічної кислоти та достеменно здатен здійснювати вплив на імунну систему, бо є пусковим механізмом фази рефрактерності впродовж 2–3 днів [6, 7]. Літературні джерела широко обговорюють здатність препарату підвищувати імунітет, завдяки чому відбувається пригнічення запалення [8, 10].

Висновки

1. Отримані нами результати переконливо свідчать про пригнічення утворення клітин мієлоцитарного ряду (мієлобластів та мієлокаріоцитів) та зменшення показника на 40 % та 34,6 % відповідно, а також недиференційованих бластів (31,8 %) при застосуванні 100 % токсичної дози.
2. Поряд з тим у порівнянні з контрольною групою знижений мітоз мієлоїдних клітин на 55 %, а показник мегакаріоцитів збільшився та складав 88 %.
3. При застосуванні токсичної дози препарату Диклофенак натрію зменшувалась маса кісткового мозку у порівнянні з контрольною групою.
4. Застосування субтоксичної 50 % летальної дози призводить до збільшення маси кісткового мозку, передусім, за рахунок активації імунної системи при боротьбі з запальними процесами.
5. Використання субтоксичної 50 % летальної дози призводить до збільшення показників недиференційованих бластів на 59,2 %, мієлобластів на 33,3 %, мегакаріоцитів 72,7 % в порівнянні з показниками клітин групи зіставлення.
6. При використанні субтоксичної 50 % летальної дози спостерігали зменшення мієлокаріоцитів на 23,5 % та мітозу мієлоїдних клітин на 55 %.
7. Отримані результати можуть свідчити на користь застосування субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію як активатора імунної системи в боротьбі з запальними процесами.

Перспективою подальшого дослідження є визначення кількості та морфології інших клітин червоного кісткового мозку щурів та факторів запалення під впливом короточасного прийому препарату Диклофенак натрію у щурів та впровадження в клінічну практику отриманих результатів.

References

1. Danylova YG, Yushkov BG, Ulytko MV. Vlyyanye systemy fagotsytruyushchikh mononuklearov na erytropoez v erythroblasticheskykh ostrovkakh kostnogo mozga [The influence of the system of phagocytic mononuclear cells on erythropoiesis in erythroblastic islets of the bone marrow]. *Med ymmunologiya*. 2006; 8(2/3): 135. [Russian]
2. Leontyuk AS, Sluka BA. *Osnovy vozrastnoy gystologyy* [The basics of age-related histology]. Mynsk: Vysheyschaya shkola; 2000. 418 p. [Russian]
3. Deryvedmid LV, Vereitynova VP. Kombinovani khondroprotektory pry likuvanni osteoartrytu [Combined chondroprotective treatment for treating osteoarthritis]. *Bil, sugloby, khrebet*. 2018; 8(1): 31–6. [Ukrainian]
4. Gryshchenko VA. Gematologichnyy profil u shchuriv pry eksperymentalnomu dyklofenak-indukovanomu gepatyti [Hematologic profile in schuria with experimental diclofenac-induced hepatitis]. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017; 7(3): 78–83. [Ukrainian] doi: 10.15421/2017_52
5. Selyuk MN, Kozachok NN, Selyuk OV. Novye grany klassycheskogo nesteroydnogo protyvovospalytel'nogo sredstva dyklofenak [New facets of the classic non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac]. *Suchasni preparaty ta tekhnologiyi*. 2013; 8(104): 35–40. [Russian]
6. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Ratsyonalnoe prymereneye nesteroydnykh protyvovospalytel'nykh preparatov (NPVP) v klynycheskoy praktike [Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 1(15): 7–23. [Russian]
7. Karateev AE. NPVP–Gastropatyia: Dynamika za 12 let [NSAIDs–Gastropathy: Dynamics over 12 years]. *Nauchno-praktycheskaya revmatologiya*. 2011; 3: 20–4. [Russian] doi: 10.14412/1995-4484-2011-568
8. Karateev AE, Nasonov EL, Yvashkyn VT. Ratsyonalnoe yspolzovanye nesteroydnykh protyvovospalytel'nykh preparatov. Klynycheskiye rekomendatsyy [The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations]. *Nauchno-praktycheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1): 1–29. [Russian]

9. Kozachok NN, Selyuk MM, Bychkova SA, Bychkova NG. Nesteroydnye protyvovospalytelnye preparaty – kto lydyruet v sovremennoy klynyke? [Non-steroidal anti-inflammatory drugs – who leads in a modern clinic?]. *Novosti medycyny y farmatsyy*. 2008; 4(235). [Russian]
10. Volkova OV, Eletskey YuK. *Osnovy gystologyy s gystologicheskoy tekhnikoy* [Basics of histology with a histological technique]. M: Medycyna; 1971. 415 p. [Russian]
11. Miyamoto G, Zahid N, Uetrecht JP. Oxidation of diclofenac to reactive intermediates by neutrophils, myeloperoxidase, and hypochlorous acid. *Chem Res Toxicol*. 1997; 10(4): 414–9. PMID: 9114978. DOI: 10.1021/tx960190k

УДК 615.22:612.419]:599.323.452

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ И СУБТОКСИЧНЫХ ДОЗ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА МЕХАНИЗМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ КЛЕТОК ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РЯДА, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ БЛАСТОВ И МИТОЗА МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КРЫС

Иванов О. С., Багмут И. Ю., Цапко Г. В., Скляр С. И.

Резюме. У человека и животных система кроветворения представляет собой разнообразные группы клеток, задача которых поддержание внутренней среды организма. Среди всех препаратов нестероидного противовоспалительного ряда ведущее место принадлежит Диклофенаку натрия, который является препаратом первого ряда в лечении заболеваний воспалительного характера и обезболивания, в том числе и после оперативных вмешательств. Зачастую его назначают короткими курсами, однако, в некоторых случаях, заболевания лечатся им на протяжении многих лет.

Целью данной работы стало определение влияния препарата Диклофенак натрия на клетки миелоцитарного ряда, недифференцированные бласты и процесс митоза миелоидных клеток коротким курсом на протяжении 4 дней и сравнение полученных результатов с контрольной группой.

Исследования проводились на белых беспородных крысах в количестве 48 особей, костный мозг которых после декапитации извлекали из бедренной кости. Животные контрольной группы получали перорально физиологический раствор натрия хлорида согласно способа и режима введения исследуемых веществ животным основной группы. Исследования полученного материала проводилось микроскопически и с использованием камеры Горяева.

В ходе эксперимента установлено отрицательное влияние токсических доз препарата на костный мозг и морфологию исследуемых клеток, прежде всего резкое снижение их количества. Также наблюдалось нарушение морфологического строения исследуемой группы клеток. Напротив, использование субтоксической дозы препарата способствовало повышению продукции новых клеток исследуемого ряда костного мозга, вероятнее за счет активации иммунной системы организма. Уменьшалась масса костного мозга крыс при использовании токсической дозы, чего не наблюдалось у животных контрольной группы. Оптимальным при лечении заболеваний короткими курсами являются субтоксические дозы препарата Диклофенак натрия с целью повышения количества клеток гранулоцитарного ряда костного мозга крыс и иммунной системы организма. При использовании токсической дозы препарата наблюдалось уменьшение количества клеток миелоцитарного ряда исследуемого костного мозга крыс и его масса в сравнении с особями контрольной группы. Таким образом имеет смысл рекомендовать применение субтоксических доз препарата Диклофенак натрия с целью повышения уровня иммунитета и клеток миелоцитарного ряда красного костного мозга в клинической практике.

Перспективой дальнейшего исследования является определение количества и морфологии других клеток красного костного мозга крыс и факторов воспаления под воздействием кратковременного приема препарата Диклофенак натрия у крыс и внедрение в клиническую практику полученных результатов.

Ключевые слова: костный мозг, Диклофенак натрия, миелоциты, недифференцированные бласты, токсическое действие.

UDC 615.22:612.419]:599.323.452

Influence of Toxic and Subtoxic Doses of Diclofenac Sodium on Mechanisms of Differentiation of Granulocytary Row Cells, Undifferentiated Blasts and Mitotic Cells in the Bone Marrow of Rats

Ivanov O. S., Bagmut I. Yu., Tsapko G. V., Sklyar S. I.

Abstract. In humans and animals, the hematopoietic system is a diverse group of cells whose task is to maintain the internal environment of the body. Among all non-steroidal anti-inflammatory drugs, the leading place belongs to sodium Diclofenac, which is the first-line drug in the treatment of inflammatory diseases and

pain relief, including after surgical interventions. It is often prescribed in short courses, however, in some cases, the disease is treated by it for many years.

The purpose of this work was to determine the effect of the drug Diclofenac sodium on myelocytic cells, undifferentiated blasts and the process of mitosis of myeloid cells within a short course for 4 days and to compare the results with the control group.

Material and methods. The studies were conducted on white outbred rats in the amount of 48 individuals, the bone marrow of which was removed from the femur after decapitation. Animals of the control group received an oral physiological solution of sodium chloride according to the method and mode of administration of the test substances to animals of the main group. The study of the obtained material was carried out microscopically and using Goryaev camera.

Results and discussion. During the experiment, a negative effect of toxic doses of the drug on the bone marrow and morphology of the studied cells was established, primarily a sharp decrease in their number. The morphological structure violation was also observed in the studied group of cells. On the contrary, the use of a subtoxic dose of the drug contributed to an increase in the production of new cells of the studied series of bone marrow, most likely due to activation of the body immune system. The rat bone mass was reduced when using a toxic dose, which was not observed in animals of the control group.

In the treatment of diseases, the short courses are optimal for the toxic doses of Diclofenac sodium in order to increase the number of rat granulocyte cells in the rat bone marrow and the body immune system. When using a toxic dose of the drug, there was a decrease in the number of cells of the myelocytic series of the studied bone marrow of rats and its mass in comparison with the control group.

Conclusion. Thus, it makes sense to recommend the use of subtoxic doses of Diclofenac sodium in order to increase the level of the immune system and the level of cells of the myelocytic number of the red brain in clinical practice.

The prospect of further research is to determine the number and morphology of other red bone marrow cells in rats and inflammation factors under the influence of short-term administration of the drug Diclofenac sodium in rats and the implementation of the results into clinical practice.

Keywords: bone marrow, Diclofenac sodium, myelocytes, undifferentiated blasts, toxic effect.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.052

УДК 618.831–018.74–099–092.9:546.173

Лук'янова Є. М.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО НІТРИТНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Харківський національний медичний університет, Україна

zeekmail@ukr.net

За даними ВООЗ від 2019 р., щорічно в світі реєструють близько 10 млн хворих на деменцію. Відомо, що нітрити можуть привести до розвитку ендотеліальної дисфункції. Однак, чи пов'язано введення надмірної кількості нітритів з можливим розвитком когнітивних порушень, невідомо.

Метою дослідження було з'ясування змін морфофункціонального стану головного мозку у щурів з хронічним нітритним навантаженням.

Дослідження було проведено на 32 щурах-самцях популяції WAG масою 180–250 гр., поділені на чотири групи: 1-а та 2-а групи отримували 0,1% та 0,2% відповідно водний розчин нітриту натрію перорально (замість питної води) у вільному доступі впродовж 60 днів; щурам 3-ої групи вводили внутрішньочеревно водний розчин нітриту натрію в дозі 50 мг/кг впродовж 14 днів; 4-у групу складала група контролю.

Проводили оцінку поведінкових реакцій за допомогою тесту «Відкрите поле (ВП)», когнітивні функції – за допомогою тестів «Екстраполяційне позбавлення (ЕП)», «Умовний рефлекс пасивного уникання (УРПУ)». Вимірювали ендотеліальний фактор росту (VEGF-A), фактор фон Вілебранда (ФВ), 2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ) в сироватці крові. Проводили гістологічні дослідження зрізів головного мозку (артеріоли, нейропіл кори лобової, тім'яної і потиличної долей щурів), пофарбованих в конго-червоний барвник.

Встановлено, що у всіх щурів, які отримували нітрит натрію, під час тестування у «ВП» розвилась загальмованість, знизилась дослідницька активність. У тестах «ЕП», «УРПУ» було виявлене порушення когнітивних функцій. Розвилась ендотеліальна дисфункція, підтверджена високим рівнем VEGF-A, ФВ, наявністю пошкодження ендотелію судин, субендотеліальним амілоїдозом. Підвищився рівень 2,3-ДФГ, що відображує гіпоксію в тканинах. Морфологічні зміни нейропілю супроводжувались гомогенізацією, зникненням нервових волокон у щурів всіх груп та розвитком поодиноких амілоїдних бляшок у щурів з ін'єкційною формою отриман-

ня нітритів. Найгірші показники зустрічались у щурів, яким вводили водний розчин нітриту натрію внутрішньочеревно.

Отже, хронічне введення нітритів впливає на стан головного мозку щурів: розвиваються когнітивні розлади, ендотеліальна дисфункція, дистрофічні процеси та поява амілоїдних мас в судинах та нейропілю кори головного мозку щурів.

Ключові слова: мозок, ендотелій, нітрити, експеримент, амілоїд.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у межах наукової теми НДР «Патогенез ушкоджуючої дії на організм екзогенних факторів в сучасних умовах», № держ. реєстрації 0115U000991.

Вступ. За даними ВООЗ від 2019 р., щорічно в світі реєструють близько 10 млн хворих на деменцію [1]. Втрата пам'яті, мислення, розуміння, мови, здатності орієнтуватися перетворює людей на інвалідів, що значно погіршує соціальний комфорт у житті. Це є проблемою не тільки хворої людини, але й її оточення і є проявом хвороби Альцгеймера та судинних пошкоджень. Незважаючи на безліч клінічних досліджень, проведених раніше, основні пускові моменти виникнення деменції і способи стримування її прогресування залишаються не з'ясованими. Більшість авторів вважають, що розвиток деменції є генетично детермінованим процесом [2, 3].

Проте, не можна заперечувати існування спорадичних форм когнітивних розладів. В науковій літературі є відомості про зміну когнітивних функцій під впливом нітритів. Так, при внутрішньочеревному введенні щурам-самцям розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг з 10-го по 19-ий день вагітності у їх нащадків розвинулася енцефалопатія, яка супроводжувалась зниженням рівня орієнтовно-дослідницької активності та здатності до навчання, порушеннями короткотривалої пам'яті [4]. Однак, в зазначених дослідженнях не вивчалось питання про вплив нітриту натрію впродовж тривалого

періоду на морфофункціональний стан головного мозку та поведінкові реакції щурів–матерів.

Варто приділити увагу тому, що частина нітритів і нітратів, що містяться в ґрунтовій воді, овочах та фруктах, надходять до організму людини, де і перетворюються в нітрити, а хронічна нітритна інтоксикація може викликати у людини гемічну гіпоксію, розширення судин і тахікардію, дисбактеріоз [5]. Деякі літературні джерела вказують на те, що, навпаки, недостатність ендогенних нітритів в організмі веде до розвитку метаболічного синдрому та ендотеліальної дисфункції [6, 7, 8]. Однак, питання впливу нітритів безпосередньо на функцію головного мозку у людей, щурів, які отримували ці речовини перорально, залишається маловивченим.

Мета дослідження – з'ясування змін морфофункціонального стану головного мозку у щурів з хронічним нітритним навантаженням.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено на 32 щурах–самцях популяції WAG масою 180–250 г, поділених на чотири групи: 1–а та 2–а групи отримували відповідно 0,1 % і 0,2 % водний розчин нітриту натрію перорально (замість питної води) у вільному доступі впродовж 60 днів; щурам 3–ї групи внутрішньочеревно вводили водний розчин нітриту натрію в дозі 50 мг/кг впродовж 14 днів; 4–у групу склали контрольні щури.

Дослідження проводили згідно положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986, переглянута та доповнена в 2006 році), Закону України №3447 – IV, ст.26, 31 «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Оцінку поведінкових реакцій проводили за допомогою тесту «Відкрите поле (ВП)», де вивчали локомоторну активність (кількість пересічених квадратів (квадр)); ступінь тривожності або стресу та адаптації до нових умов (кількість стійок (стійки), болюсів (бол), грумінгу (грум), забігань до кутів (кут)); дослідницьку активність (кількість заглядань у норки (норки)) впродовж 300 секунд до (д) та після (п) експерименту [9, 10].

Когнітивні функції перевіряли завдяки тестам «Екстраполяційне позбавлення (ЕП)» (наявність і час винирування з–під нижнього краю циліндру), «Умовний рефлекс пасивного уникання (УРПУ)» (формування умовного рефлексу, час латентного періоду входу до темного відсіку до та після навчання) впродовж 180 секунд в кінці експерименту [11].

Головний мозок зразу після декапітації тварин фіксували у формаліні, з наступною проводкою та

заливкою у парафін. Для оцінки будови нервової тканини та виявлення бета–амілоїду гістологічні зрізи мозку фарбували конго–червоним барвником. Морфологічне дослідження головного мозку проводили на біокулярному мікроскопі Zeiss Axiostar plus з цифровою камерою ProgRes C 10 Plus (Німеччина). Була вивчена структура судин (артеріол), нейропілія кори лобової, тім'яної і потиличної долей.

Наявність ендотеліальної дисфункції визначали шляхом вимірювання у сироватці крові концентрації ендотеліального фактору росту (VEGF–А, пг/мл) імуноферментним методом за допомогою набору реагентів фірми «eBioscience» (Австрія); фактору фон Вілебранда (ФВ,%) – фотометричним методом [12]. Рівень гіпоксії визначали за вмістом 2,3–дифосфогліцерата (2,3–ДФГ, мкмоль/мл) в еритроцитах спектрофотометричним методом [13].

Статистичний аналіз проводили за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні (дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q25;Q75)). Для оцінки статистичної значимості зміни показників поведінки щурів у тесті «ВП» до та після експерименту використовували критерій Вілкоксона. Для інтерпретування даних у тестах «ЕП», «УРПУ» користались критерієм Краскела–Уоліса. Усі дані були обчислені в програмі GraphPad Prism 5.

Результати дослідження. Проведення тесту «Відкрите поле» виявило, що у щурів 3–ої групи після довготривалого отримання водного розчину нітриту натрію спостерігалось достовірне підвищення кількості стійок (**рис. 1**). Напроти, кількість забігань до кутів та заглядань у норки достовірно знизилась. Схожа динаміка показників спостерігалась у щурів 1–ої та 2–ої групи, але найбільш яскраві зміни мнестичних і когнітивних функцій можна відзначити у щурів 3–ої групи.

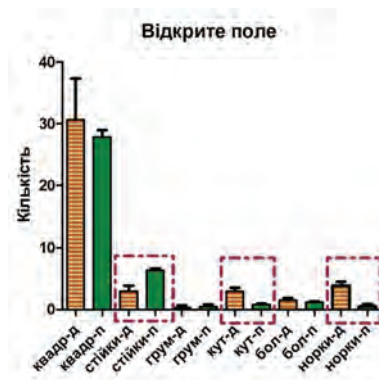


Рис. 1. Показники поведінкових реакцій в тесті «Відкрите поле» у щурів 3–ої гр. (стійки, кут, норки, обведені пунктирною лінією – $p < 0,05$, за критерієм Вілкоксона)

У тесті «Екстраполяційне позбавлення» здорові щури повинні були винирнути з-під нижнього краю циліндру, зануреного в воду (рис. 2). Щури 2-ої та 3-ої групи не виконали цей тест. На противагу цьому результату, трьома тваринами з 1-ої групи вдалося винирнути з-під циліндру. Однак, час винирювання у них був довший, ніж у щурів з групи контролю.

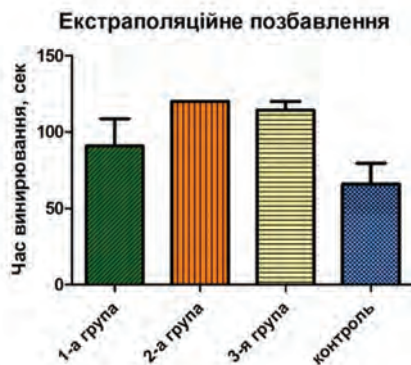


Рис. 2. Показники когнітивних можливостей в тесті «Екстраполяційне позбавлення» у щурів всіх груп ($p > 0,05$, за критерієм Краскела–Уоліса)

Під час тесту «Умовний рефлекс пасивного уникання», який проводили після попереднього навчання, всі щури експериментальних груп, в порівнянні з групою контролю, ввійшли до темного відсіку, де подавався електричний струм. Найшвидше це зробили щури 3-ої групи. Усі щури контрольної групи після навчання вже не входили до темного відсіку.

Приведені дані нейрофізіологічних тестів свідчать про наявність когнітивних порушень головного мозку у всіх щурів з хронічним нітритним навантаженням.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення морфологічної структури головного мозку

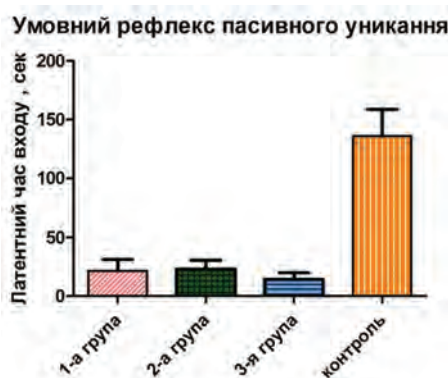


Рис. 3. Показники когнітивних можливостей в тесті «Умовний рефлекс пасивного уникання» у щурів всіх груп ($p < 0,05$, за критерієм Краскела–Уоліса)

щурів (рис. 4–11). Нейропіль – місце, де перетинаються нервові волокна та відростки гліальних клітин. Він розташовується між тілами нейронів. В групі контролю структура нейропіля – сітчаста, волокниста, блідо-рожевого кольору, з чітко окресленими ядрами (рис. 4).

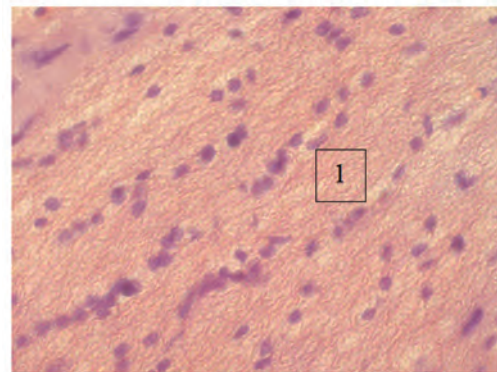


Рис. 4. Нейропіль (1) кори головного мозку інтактного щура з групи контролю. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

У щурів, яким водний розчин нітриту натрію вводився різними шляхами, нейропіль набував більш гомогенної структури: між нейронами не визначались нервові волокна (рис. 5).

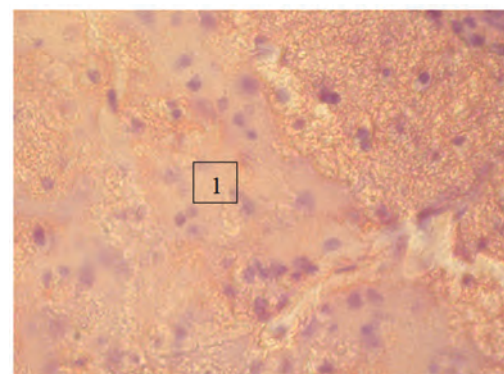


Рис. 5. Гістоморфологічні зміни нейропіля (1) головного мозку щура, який отримував 0,1% водний розчин нітриту натрію замість питної води впродовж 60 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Слід зазначити, що у щурів 2-ої та 3-ої групи пошкодження ендотелію судин (зникнення ендотеліоцитів) супроводжувалось вираженим періваскулярним набряком (рис. 6). У щурів 3-ої групи в нейропілі головного мозку було знайдено скупчення конгофільних мас без чіткої форми (рис. 7).

Відомо, що внутрішній шар ендотеліоцитів, середній шар міоцитів та зовнішній шар пухкої волокнистої сполучної тканини утворюють стінку артерій. У щурів групи контролю стінка судин мала усі три шари клітин блідо-рожевого кольору (рис. 8).

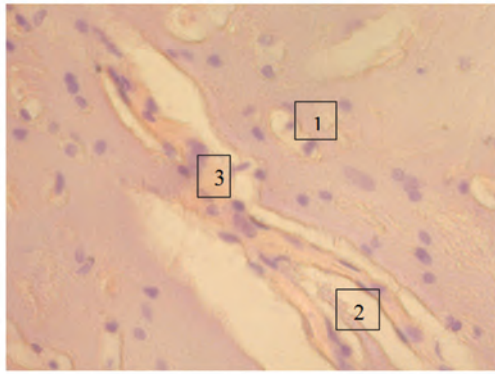


Рис. 6. Гістоморфологічні зміни нейропіля та судин головного мозку щура, який отримував 0,2% водний розчин нітриту натрію замість питної води впродовж 60 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Примітки: 1 – нейропіль; 2 – періваскулярний набряк; 3 – пошкоджена судина.

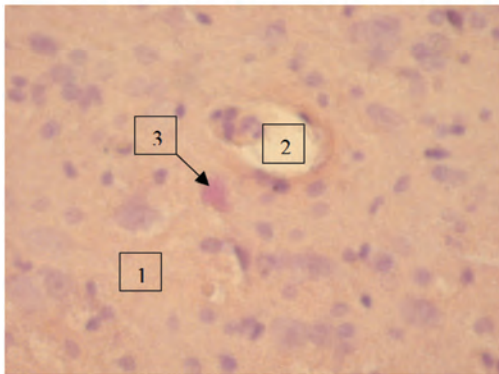


Рис. 7. Гістоморфологічні зміни нейропіля головного мозку щура, якому вводили 50 мг/кг водного розчину нітриту натрію внутрішньочеревно впродовж 14 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$.

Примітки: 1 – нейропіль; 2 – періваскулярний набряк; 3 – конгофільна маса.

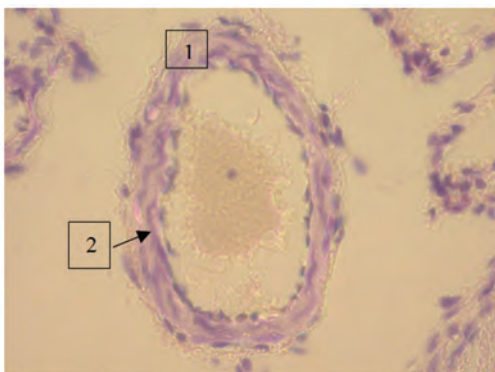


Рис. 8. Судина (артеріола) головного мозку інтактного щура з групи контролю. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Примітки: 1 – судина; 2 – ендотеліальні клітини.

Проте у щурів 1-ої групи внутрішній шар судинної стінки був пошкодженим: мали місце ділянки з відсутніми ендотеліальними клітинами. Однак колір, як і в групі контролю, зберігався – рожевий з білуватим відтінком (рис. 9).

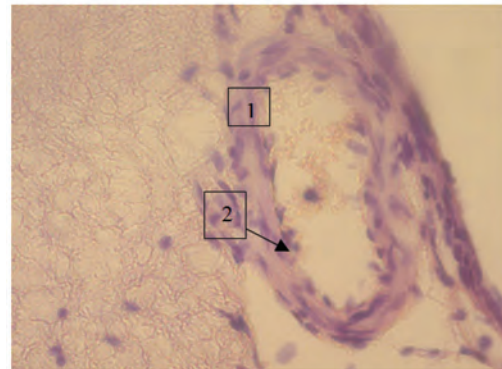


Рис. 9. Гістоморфологічні зміни судини (артеріоли) головного мозку щура, який отримував 0,1% водний розчин нітриту натрію замість питної води впродовж 60 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Примітки: 1 – судина; 2 – пошкоджений ендотелій.

У щурів 2-ої та 3-ої групи, крім пошкодження ендотелію, спостерігалось субендотеліальне накопичення конгофільних мас. При цьому більш насичено конго-червоним кольором забарвилися судини щурів з 3-ої групи (рис. 10, 11).

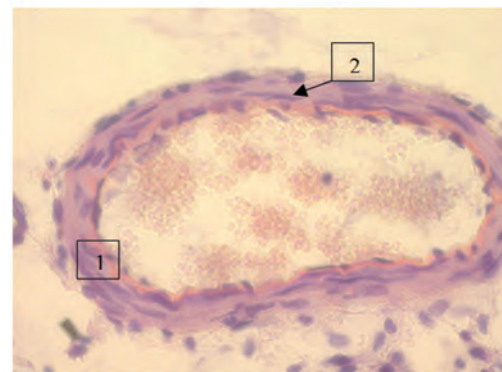


Рис. 10. Гістоморфологічні зміни судини (артеріоли) головного мозку щура, який отримував 0,2% водний розчин нітриту натрію замість питної води впродовж 60 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Примітки: 1 – судина; 2 – пошкоджений ендотелій з конгофільним нашаруванням.

До того ж, при вивченні показників, що відображають наявність ендотеліальної дисфункції та гіпоксії тканини, спостерігалось достовірне зростання їх рівню у всіх експериментальних групах в порівнянні з групою контролю: VEGF-A, пкг/мл – в 1-ій групі підвищений в 1,8 разів, в 2-ій групі – в 4,5 разів,

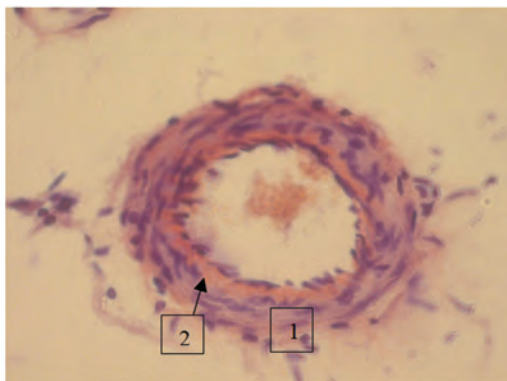


Рис. 11. Гістоморфологічні зміни судини (артеріоли) головного мозку щури, якому вводили 50 мг/кг водного розчину нітриту натрію внутрішньочеревно впродовж 14 днів. Забарвлення конго-червоним. $\times 400$

Примітки: 1 – судина; 2 – пошкоджений ендотелій з насиченим конгофільним нашаруванням.

в 3-ій – приблизно в 21 раз. Найвищий рівень ФВБ, % спостерігався у щурів 3-ої групи. Схожа динаміка змін досліджених показників була при вимірюванні рівню 2,3-ДФГ, мкмоль/мл (табл. 1).

Таким чином, виявлені в нашому дослідженні зміни вищезазначених показників відповідають морфологічним змінам головного мозку щурів під час навантаження нітритами.

Обговорення отриманих результатів. Наявність когнітивних порушень та поведінкових змін ми вивчали за допомогою нейрофізіологічних методів. Так, отримані нами результати при проведенні тесту «Відкрите поле» показали, що достовірне збільшення кількості стійок та зменшення кількості забігань до кутів свідчать про розвиток загальмованих реакцій та зниження рівня тривожності. Після введення водного розчину нітриту натрію дослідниця активність у щурів суттєво пригнічувалась, що підтверджувалось достовірним зниженням кількості заглядань у норки. Виявлені поведінкові особливості, напевно, є проявом гіпоксії та, у зв'язку з цим, результатом порушення енергетичного обміну у відповідних структурах головного мозку.

Відомо, що в тесті «Екстраполяційне позбавлення» піднирювання під нижній край циліндру є цілеспрямованою дією у щурів. У випадку, коли щури не можуть піднирнути, знайти правильне міс-

то, де можна врятуватися від води, вони починають робити аверсійні рухи і стрибати. Саме така поведінка свідчить про зниження когнітивних можливостей, про відсутність вірного когнітивного стилю вирішення проблеми. В нашому випадку щури експериментальних груп не впорались з цим тестом, що може бути пов'язано з розвитком у них когнітивного дефіциту, що і є підтвердженням гіпотези Бондаренко Н., запропонованої ще в 1982 р. [14].

Водночас перевірити когнітивні здібності можна в тесті «Умовний рефлекс пасивного уникання». Всі групи щурів з хронічним введенням нітриту натрію не уникали ситуації переходу до темного відсіку, де наносилось незначне больове роздратування електричним струмом (0,3 мА), та не перебували у світлому відсіку, тобто умовний рефлекс в них не сформувався, здатність до навчання знизилась, що демонструє розлад когнітивних функцій [15].

Вивчення змін біохімічних показників, а саме фактору фон де Вілебранда та ендотеліального фактору росту у щурів в умовах хронічного нітритного навантаження, виявило значне їх підвищення, що є ознакою розвитку ендотеліальної дисфункції судин. Отримані нами результати відповідають результатам дослідження Савицького І. [16]. Підвищення рівню 2,3-дифосфогліцерату у всіх щурів під час експерименту, окрім інтактних тварин, вказує на розвиток гіпоксії та посилення переходу кисню до тканин. Ступінь підвищення вмісту 2,3-ДФГ у еритроцитах відповідає зростанню рівня гіпоксії.

Розвиток ендотеліальної дисфункції підтверджувався морфологічно виявленим васкулітом в судинах головного мозку, а саме: пошкодженням ендотелію, розвитком периваскулярного набряку та нашаруванням на пошкоджений ендотелій конгофільних мас. Крім цього, ці маси були зафіксовані в міжнейрональному просторі кори головного мозку щурів 3-ої групи. Утворення структур, які забарвлюються в конго-червоний, свідчить про відкладення амілоїду в судинах та формування амілоїдних бляшок у гомогенізованому нейропілі. Останнє спостерігалось у щурів експериментальних груп і є відображенням пошкодження міжнейрональних зв'язків та, можливо, розвитком дистрофічних змін у відростках.

Таблиця 1 – Показники ендотеліальної дисфункції та гіпоксії тканини (Ме (25;75), n=32)

Показники	Контроль	1-а група	2-а група	3-я група
VEGF-A, пкг/мл	29,37 [29,26; 30,48]	52,55 [52,06; 52,89]*#	131,8 [129,6; 132,9]*#	622,4 [616,8; 627,9]*#
ФВБ, %	80,93 [79,92; 82,63]	92,5 [92; 93,25]**#	108,4 [106,9; 109,9]**#	132 [130; 134,1]***#
2,3-ДФГ, мкмоль/мл	3,11 [3,07; 3,19]	5 [4,78; 5,29]**#	6,78 [6,46; 6,98]**#	9,33 [8,65; 9,65]***#

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей порівняно з показниками щурів групи контролю; # – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей порівняно між показниками щурів 1-ої, 2-ої, 3-ї груп.

Слід зазначити, що найгірші результати вище-зазначених показників спостерігались у щурів, які отримували двотижневі ін'єкції водного розчину нітриту натрію. Це можна пояснити тим, що всі щури отримували однакові дози препарату на відміну від щурів, які перорально за різних умов і причин могли не споживати цю речовину замість питної води у вільному доступі.

Висновки

1. Хронічне нітритне навантаження, незалежно від шляху введення водного розчину нітриту натрію, призводить до зниження дослідницької активності, навичок навчання, що є ознаками когнітивних розладів.
2. Зміни поведінкових реакцій супроводжуються розвитком гіпоксії, ендотеліальної дисфункції судин головного мозку, субендотеліального амілоїдозу, периваскулярного набряку та пошкодженням нейрональних зв'язків з наступним розвитком дистрофічних процесів головного мозку.

3. Щури, які отримували водний розчин нітриту натрію внутрішньочеревно мають гірші результати, ніж щури, які отримували цей розчин пероральним шляхом у вільному доступі замість питної води.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується вивчити особливості біохімічних та морфологічних показників у структурах головного мозку щурів, які будуть отримувати водний розчин нітриту натрію в ін'єкційній формі в різні терміни з метою з'ясування механізмів розвитку когнітивних порушень.

**Висловлюю подяку
за консультативну та методичну допомогу
доктору медичних наук, професору
кафедри патологічної анатомії Харківського
національного медичного університету
Галині Іванівні Губіній–Вакулик**

References

1. World Health Organisation. Dementia. [Internet]. 2019 [updated 2019 May 14]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Gossye H, Van Broeckhoven C, Engelborghs S. The Use of Biomarkers and Genetic Screening to Diagnose Frontotemporal Dementia: Evidence and Clinical Implications. *Front Neurosci*. 2019 Aug 6; 13: 757. PMID: 31447625. PMCID: PMC6691066. doi: 10.3389/fnins.2019.00757
3. Goldman JS, Van Deerlin VM. Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Current State of Genetics and Genetic Testing Since the Advent of Next-Generation Sequencing. *Mol Diagn Ther*. 2018 Oct; 22(5): 505–13. PMID: 29971646. PMCID: PMC6472481. doi: 10.1007/s40291-018-0347-7
4. Patent 2497202 RF. Sposob modelirovaniya gypoksycheskoy entsefalopatyy v prenatalnyy peryod u melkikh laboratornykh zhivotnykh / Sosodova LM, Vokyna VA, Rukavysnykh VS (RF); patentoobladatel Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdeniye "Vostochno-Sybirskyy nauchnyy tsentr ekologyy cheloveka" Sybirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsynskikh nauk; opubl. 27.10.2013. Byul. № 30. [Russian]
5. Krokhalova SY. Soderzhanie nytratov v rastitelnykh produktakh pytaniya y nytratnaya nagruzka na organizm cheloveka v g. Byrobydzhanе. Abstr. PhDr. (Ped.). Byrobydzhansky gosudarstvennyy pedagogichesky institute; 2005. 173 s. [Russian]
6. Khatri J, Mills CE, Maskell P, Odongel C, Webb AJ. It is rocket science – why dietary nitrate is hard to 'beet'! Part I: twists and turns in the realization of the nitrate–nitrite–NO pathway. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan; 83(1): 129–39. PMID: 26896747. PMCID: PMC5338143. doi: 10.1111/bcp.12913
7. Kina-Tanada M, Sakanashi M, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular death in mice. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2018; 151(4): 148–54. PMID: 29628462. doi: 10.1254/fpj.151.148
8. Omar SA, Webb AJ, Lundberg JO, Weitzberg E. Therapeutic effects of inorganic nitrate and nitrite in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of internal medicine*. 2016; 279(4): 315–36. PMID: 26522443. doi: 10.1111/joim.12441
9. Maksimenkova KI, Losenkova SO, Novikov VE. Eksperimentalnoe izuchenie nejrotropnoj aktivnosti siropa lekarstvennogo s antigipoksantom. *Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehnike*. 2016; 6: 27–32. [Russian]
10. Karantysh GV. Ontogeneticheskie osobennosti povedencheskih reakcij i funkcionalnyh izmenenij v mozge krys v modelyah ishemii/gipoksii. Abstr. PhDr. (Med.). Rostov-na-Donu: Yuzhnyj federalnyj university; 2014; 308 s. [Russian]
11. Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garybova TL. Metodicheskiye rekomendatsyy po doklynycheskomu yzuchenyyu lekarstvennykh sredstv s nootropnym typom deystviya. Myronov AN, Ed. *Rukovodstvo po provedenyyu doklynycheskikh yssledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moskva: Gryf y K; 2013; 276–96. [Russian]
12. Barkagan ZS, Momot AP. *Opredeleniye faktora Vyllebranda. Dyagnostyka y kontrolyruemaya terapiya narusheniy gemostaza*. M: Nyudyamed; 2001: 61–8. [Russian]
13. Mranova YS. Opredeleniye 2,3DFG y ATF v erytrotsytakh. *Laboratornoe delo*. 1975; 7: 652–54. [Russian]

14. Bondarenko NA, Bondarenko NA. Individualnye razlichiya povedeniya krys v teste «Ekstrapolyacionnoe izbavlenie»: vozmozhnost vyvleniya «trevozhnogo» fenotipa. Vserossiyskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem, «Innovacii v farmakologii: ot teorii k praktike» [Internet]; 2014 oktyabr 27–28; Pervyj Sankt–Peterburgskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni akademika IP Pavlova: Sankt–Peterburg, Izdatelskij dom «Ars medenti»; 2014; 28–30. Available from: http://www.openscience.ru/download.php?filename=bondarenko_tei_01.pdf [Russian]
15. Dejko RD, Shtrigol SYu, Gorbach TV, Kolobov OO, Simbircev AS. Nootropni vlastivosti tetrapeptidu acetyl–(d–lys)–lys–arg–arg–amide (kk–1) na modeli hvorobi Alcgejmery u shuriv, zumovlenoyi hronichnim vvedennyam skopolaminu. *Klinichna farmaciya*. 2016; 20(4): 52–61. [Ukrainian]
16. Savickij IV, Gorbach TV. Dinamika endotelialnoj disfunkcii pod vozdejstviem nitratnoj nagruzki. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(2): 337–48. [Ukrainian]

УДК 618.831–018.74–099–092.9:546.173

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НИТРИТНОЙ НАГРУЗКИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Лукьянова Е. М.

Резюме. По данным ВОЗ от 2019 г., ежегодно в мире регистрируют около 10 млн больных деменцией. Известно, что нитриты могут привести к развитию эндотелиальной дисфункции. Связано ли введение избыточного количества нитритов с возможным развитием когнитивных нарушений - неизвестно.

Целью исследования стало изучение изменения морфофункционального состояния головного мозга у крыс с хронической нитритной нагрузкой.

Исследование было проведено на 32 крысах–самцах популяции WAG массой 180–250 гр, разделенных на четыре группы: 1–ая и 2–ая группы получали 0,1% и 0,2%, соответственно, водный раствор нитрита натрия внутрь (вместо питьевой воды) в свободном доступе в течение 60 дней; 3–я группа получала внутрибрюшные инъекции водного раствора нитрита натрия в дозе 50 мг/кг в течение 14 дней. Четвертую группу составила группа контроля.

Проводили оценку поведенческих реакций с помощью теста «Открытое поле», когнитивные функции – с помощью тестов «Экстраполяционное избегание», «Условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ)». Измеряли эндотелиальный фактор роста (VEGF–A), фактор фон Вилленбранда (ФВ), 2,3–дифосфоглицерата (2,3–ДФГ) в сыворотке крови. Проводили гистологические исследования срезов головного мозга (артериолы, нейропиле коры лобной, теменной и затылочной долей крыс), окрашенных в конго–красный краситель.

Установлено, что у всех крыс, получавших нитрит натрия, при тестировании в «Открытом поле» развивалась заторможенность, снизилась исследовательская активность. В тестах «Экстраполяционное избегание», «Условный рефлекс пассивного избегания» было выявлено нарушение когнитивных функций. Развилась эндотелиальная дисфункция, подтвержденная высоким уровнем VEGF–A, ФВ, наличием повреждения эндотелия сосудов, субэндотелиальным амилоидозом. Повысился уровень 2,3–ДФГ, отображающий гипоксию в тканях. Морфологические изменения нейропиля сопровождались гомогенизацией, исчезновением нервных волокон у крыс всех групп и развитием отдельных амилоидных бляшек у крыс с инъекционной формой получения нитритов. Наихудшие показатели встречались у крыс, которым вводили водный раствор нитрита натрия внутрибрюшинно.

Таким образом, хроническое введение нитритов влияет на состояние головного мозга крыс: развиваются когнитивные расстройства, эндотелиальная дисфункция, дистрофические процессы и появление амилоидных масс в сосудах и нейропиле коры головного мозга крыс.

Ключевые слова: мозг, эндотелий, нитриты, эксперимент, амилоид.

UDC 618.831–018.74–099–092.9:546.173

Influence of Chronic Administration of Sodium Nitrite on Morphofunctional State of Brain in Rats

Lukyanova Ye. M.

Abstract. Many people suffer from dementia that can be caused by vascular damage. It is known that nitrites can lead to the development of endothelial dysfunction. However, the possibility of development of cognitive impairment after the administration of nitrites is poorly known.

The purpose of the study was to determine the morphofunctional state of the brain in rats with chronic nitrite intoxication.

Material and methods. The experiment was performed on 32 male WAG rats weighing 180–250 g, divided into four groups. Groups 1 and 2 received 0.1 % and 0.2 % aqueous solution of sodium nitrite, respectively,

instead of drinking water (in free access) for 6 weeks. Rats of group 3 were injected 50 mg/kg of body mass same solution intraperitoneally during 2 weeks. Group 4 was the control one.

The endothelial growth factor (VEGF-A, pg/ml), the von Willebrand factor (vWF, %), the 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG, $\mu\text{mol/ml}$) were measured. Cognitive functions were evaluated using passive avoidance test and extrapolational disposal test. Behavioral reactions were assessed by using "Open field" test. We did the morphological study of brain slices (arterioles, neuropil of the frontal cortex, parietal and occipital lobes of rats) stained with Congo red and staticized our results using non-parametric criteria.

Results and discussion. The obtained results showed us that the significant increase of rears and decrease of visiting corners indicate the reduction of anxiety state and significant decrease of looking into the holes suggests the decrease of exploratory activities of rats.

In the passive avoidance test the conditioned reflex was not formed in any group. The latency to enter the dark compartment after training was the shortest in group 3. In addition, no experimental group passed the extrapolation disposal test. This result supports the argument that all rats had cognitive impairments.

As for biochemical indicators of endothelial dysfunction such as endothelial growth factor, the von Willebrand factor we can see the higher level of these factors in all experimental groups than in control group. We can also notice the same dynamics of the 2,3-diphosphoglycerate that indicated the progress of hypoxia in tissues.

During the morphological study we identified that the neuropil was more homogeneous particularly in some places in rats with nitrite intoxication in contrast to control group. We found the damage of endothelium, perivascular edema, the congophilic homogeneous masses subendothelially and the poorly demarcated clump of congophilic masses in the subcortical zone of experimental groups that looked like the amyloid plaque in compare with control group.

The worse results were found in rats with intraperitoneal administration of aqueous solution of sodium nitrite.

Conclusion. The obtained results showed that the prolonged administration of aqueous solution of sodium nitrite led to the development of endothelial dysfunction, cognitive impairment and subendothelial amyloid deposition with intensive perivascular edema and neural disconnection of the brain in rats.

Keywords: brain, endothelium, nitrites, experiment, amyloid.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.060

УДК 616–089–002.3–092.9:546.57–002.513.2

Миронов П. Ф.¹, Бугаев В. И.¹,
Тимакова Е. А.¹, Роговская Л. А.²

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ РАН ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

¹Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

²Медицинский Центр «Флорис-С», Сумы, Украина

petrmyronov@gmail.com

Проведено сравнительное исследование влияния раствора наночастиц серебра на течение раневого процесса на экспериментальной модели гнойных ран у крыс. Эксперимент выполнен на 40 нелинейных белых лабораторных крысах, которые были поровну разделены на 2 группы. В первой, основной, группе, лечение осуществлялось путём промывки ран 0,01% раствором наночастиц серебра с последующим наложением марлевой повязки с 0,02% раствором наночастиц серебра. Во второй, контрольной, группе, лечение осуществляли 0,05% раствором хлоргексидина.

Для оценки цитологических показателей поверхности раны была использована методика М. П. Покровской и М. С. Макарова в модификации Д. М. Штейнберга. Отслежена динамика морфологических изменений раневого экссудата и выявлены закономерности воспалительно–регенеративных процессов, протекавших в ранах обеих групп. Проанализированы количественные и качественные изменения клеточного состава гнойных ран, а именно: процентное соотношение клеток, степень деструкции нейтрофилов, наличие и расположение микроорганизмов, типы цитогранных, сроки эпителизации. Обнаружен четко выраженный фазный характер течения раневого процесса и описаны различия в результате применения раствора наночастиц серебра по сравнению со стандартным методом лечения.

На основании оценки клеточного состава полученных цитогранных было обнаружено ускоренное заживление гнойных ран под воздействием раствора наночастиц серебра по сравнению с традиционным антисептиком – хлоргексидином. Установлено, что лечение гнойных ран наночастицами серебра достоверно ускоряет процессы ранозаживления: способствует лучшей элиминации микробного обсеменения и адекватному очищению ран от гнойно–некротических масс; стимулирует процессы регенерации, образования грануляций и эпителизации, обладает выраженным противовос-

палительным эффектом. Применение наночастиц серебра имеет значительные преимущества по сравнению с традиционными методами лечения и является перспективным для применения в практике гнойной хирургии.

Ключевые слова: наночастицы серебра, цитология, гнойные раны.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данное исследование является фрагментом научной работы «Лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла в умовах ультразвукової кавітації».

Введение. Проблема лечения больных с гнойно–воспалительными процессами мягких тканей остаётся чрезвычайно важной и актуальной для современной хирургии. Около 35–40% больных хирургического профиля составляют пациенты с гнойно–воспалительными процессами [1]. Борьба с раневой инфекцией часто осложняется тем, что раны инфицированы патогенной антибиотико–резистентной микрофлорой [2, 3]. Повсеместно появляются новые штаммы микроорганизмов, которые в процессе эволюции стали приспособленными к современным антибактериальным препаратам, что подтверждается высоким уровнем внутрибольничной инфекции (12–22%) [4].

Актуальность проблемы определяется значительным ростом за последние годы числа гнойных заболеваний и послеоперационных гнойных осложнений, учащением случаев генерализации инфекции [5, 6]. Разработки новых групп антисептиков, к которым сохраняется высокая чувствительность микрофлоры, не всегда дают положительный результат [7]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с этой патологией свидетельствуют о нерешенности проблемы инфекции в хирургии, которая приобретает все большую социально–экономическую значимость.

За последнее время в качестве антисептического средства хорошо себя зарекомендовали

наночастиці срібра (НЧС), які мають сильну антибактеріальну активність [7]. Наноструктуроване срібло завдяки слабким резорбтивним властивостям не проявляє загального токсичного дії і здатне тривале час підтримувати бактерицидний ефект, не викликаючи резистентності мікрофлори [8]. Крім того, НЧС мають протизапальними властивостями, завдяки зменшенню цитокінів, лімфоцитів і тучних клітин, що надзвичайно важливо при лікуванні гнійних ран [9].

Ціль дослідження – обґрунтувати цільову різницю нового способу лікування гнійних ран НЧС шляхом цитологічного дослідження мазків-отпечатків.

Матеріал і методи дослідження. Цитологічні дослідження проводились на 40 білих нелінійних самцях крыс масою 200–240 г з собоюдінням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», одобрених П'ятим національним конгресом по біоетиці (Київ, 2013), і Європейської конвенції о захисті позвоночних тварин, використовуваних для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 2005). Моделювання гнійної рани виконували наступним чином: наносили раневий дефект в міжлопаточній області з наступною підшивкою на трое суток марлевого тампона з сумішшю мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* і *P. aeruginosa* з концентрацією кожного по 5×10^9 КОЕ/мл. Мікроорганізми були виділені з гнійних ран хірургічних больних СГКБ №5. Підопитні тварини були порівну розподілені на 2 групи: основну і контрольну.

В першій, основній, групі («НЧС»), після видалення гнійно-некротических мас лікування здійснювали шляхом промивки ран 0,01% розчином НЧС з наступним накладенням марлевої пов'язки з 0,02% розчином НЧС, розміром 25–60 нм, які були синтезовані поліольним методом в розчині етиленгліколя (ч.д.а. >99,9 %) з використанням полівинілпірролідона (K25) і нітрату срібра (ч.д.а. >99,9 %) (рис. 1) [10].

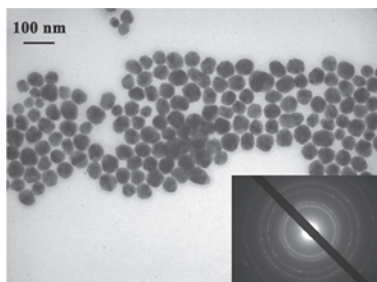


Рис. 1. Просвечивающая электронная микроскопия НЧС (ПЭМ–125К)

Во второй, контрольной, группе («Хлоргексидин»), после эвакуации гнойно-некротических масс обработку ран осуществляли 0,05% раствором хлоргексидина с последующим наложением стерильной повязки.

Цитологическое исследование проводилось по методике М. П. Покровской и М. С. Макарова в модификации Д. М. Штейнберга. Мазки-отпечатки делали на первый, третий, седьмой, десятый и четырнадцатый день эксперимента, высушивали, фиксировали в течение 5 мин в метиловом спирте и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Цитогаммы определяли под микроскопом Nikon E 100. Клеточный состав мазков-отпечатков был представлен следующими видами клеток: нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, полибластиами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами и др. Оценивалось процентное соотношение клеток, степень деструкции нейтрофилов, расположение микроорганизмов (внутри- и внеклеточно), типы цитогамм, изменения клеточного состава в динамике, сроки эпителизации. Подсчет клеток вели в 12–15 полях зрения с определением среднего арифметического.

Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере с помощью программ "Microsoft Excel" и "Statistica 6.0". Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Отличие в показателях считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

На 1–е сутки наблюдения статистически значимых различий в клеточном составе мазков-отпечатков не было обнаружено. В обеих группах наблюдались некротические и дегенеративно-воспалительные типы цитогамм (табл. 1). В препаратах преобладали детрит, эритроциты (в состоянии гемолиза), единичные эозинофилы и большое количество нейтрофилов с грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, располагающейся внеклеточно. Отсутствовали макрофаги, клетки фибробластического ряда и эпителий. Лишь незначительное количество нейтрофилов имело целостную структуру, большая же часть характеризовалась различными признаками дистрофических изменений как в ядре (пикноз, лизис, рексис), так и в цитоплазме (вакуолизация, фрагментация, внутриклеточный отек).

На 3–и сутки (табл. 2, рис. 2а, 2б) нейтрофильные лейкоциты по-прежнему составляли большинство в клеточном составе обеих групп животных, однако несколько возросло количество неизмененных нейтрофилов и лимфоцитов. Начиная с третьего дня в обеих группах можно было

наблюдать превращение моноцитов в макрофаги преимущественно с незавершенным фагоцитозом. Отмечено статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение количества фагоцитирующих нейтрофильных лейкоцитов и фибробластов в группе НЧС по сравнению с первым днем. Аналогичных изменений в контрольной группе не было обнаружено.

В основной группе достоверно ($p \leq 0,05$) увеличилось количество моноцитов (в 1,6 раза) и макрофагов (в 1,3 раза) по сравнению с контролем, что говорит о положительной динамике течения раневого процесса. Процент нейтрофилов в группе НЧС был достоверно ($p \leq 0,05$) меньше, чем в группе контроля, а процент эндотелиоцитов достоверно ($p \leq 0,05$) больше, что свидетельствует о более быстром очищении ран и о лучших процессах регенерации в группе НЧС. В отличие от основной группы с ее дегенеративно-воспалительным и воспалительным типами цитогамм (табл. 1), в контрольной группе еще сохранялся некротический тип цитогамм (2,15%). Количество бактерий в группе НЧС существенно уменьшилось.

На 7-е сутки (табл. 2, рис. 2в, 2г) в контрольной группе наблюдались незавершенный фагоцитоз, единичные миелоциты, полибласты и неизменные эритроциты. Большое количество полиморфноядерных лейкоцитов во второй группе указывало на активность защитной реакции организма в борьбе с инфекцией. В основной группе клеточный детрит не обнаруживался, кое-где визуализировались изолированные микроорганизмы, начали появляться признаки формирования грануляционной ткани: фибробласты и гистиоциты. В основной группе по сравнению с 3-ми сутками достоверно ($p \leq 0,05$) снизился процент деструкции лейкоцитов (в 3,4 раза) и процент нейтрофильных лейкоцитов (в 1,9 раза). Количество фибробластов достоверно ($p \leq 0,05$) увеличилось в обеих группах, что указывает на активные процессы синтеза соединительной ткани.

Макрофаги были представлены крупными клетками размерами от 16 до 24 мкм с ядрами фиолетового цвета, в которых компактно расположен хроматин; цитоплазма – слабобазофильная, с выраженной вакуолизацией. Фибробласты были представлены клетками размером 20–28 мкм, овальной, полигональной формы. Ядро обычно повторяло форму клетки, было с одним или двумя хорошо выраженными ядрышками и пылевидным хроматином. Лимфоциты – округлой формы, размером 7–8 мкм, с ядрами фиолетового цвета.

Таблица 1 – Типы цитогамм исследуемых групп животных

Сроки	Группы	Типы цитогамм					
		I	II	III	IV	V	VI
1 сутки	НЧС	21,15%	78,85%	–	–	–	–
	Хлоргексидин	21,87%	78,13%	–	–	–	–
3 сутки	НЧС	–	52,15%	47,85%	–	–	–
	Хлоргексидин	2,15%	72,34%	25,51%	–	–	–
7 сутки	НЧС	–	25,12%	69,29%	5,65%	–	–
	Хлоргексидин	–	37,53%	62,47%	–	–	–
10 сутки	НЧС	–	–	10,45%	51,18%	25,93%	12,44%
	Хлоргексидин	–	3,21%	14,33%	51,09%	31,37%	–
14 сутки	НЧС	–	–	–	–	8,91%	91,09%
	Хлоргексидин	–	–	4,12%	24,47%	54,64%	16,77%

Примечания: I тип – некротический, II – дегенеративно-воспалительный, III – воспалительный, IV – воспалительно-регенераторный, V – регенераторно-воспалительный, VI – регенераторный.

Таблица 2 – Показатели клеточного состава ран экспериментальных групп на 3-и и 7-е сутки наблюдения

Элементы цитогамм	3-и сутки		7-е сутки	
	НЧС	Хлоргексидин	НЧС	Хлоргексидин
Количество лейкоцитов в поле зрения	85,4±0,6*	88,5±0,21	27,9±0,5 ^х	45,5±0,08 ^х
Деструкция лейкоцитов, %	75,4±0,54 ^х	82,5±0,48*	22,5±0,17 ^х	42±0,32 ^х
Нейтрофилы, %	82,5±0,05 ^х	86,7±0,1*	43,4±0,1 ^х	59,3±0,12 ^х
Лимфоциты, %	3,8±0,07*	2,5±0,3	3,9±0,06 ^х	2,9±0,21
Моноциты, %	0,8±0,01 ^х	0,6±0,4	1,2±0,2 ^х	0,8±0,09
Макрофаги, %	3,9±0,02 ^х	3,1±0,06*	15,8±0,13 ^х	11,1±0,08 ^х
Полибласты, %	7,9±0,07*	6,8±0,2*	17,8±0,06 ^х	14,7±0,16 ^х
Фибробласты, %	0,8±0,06 ^х	0,3±0,1	15,6±0,15 ^х	10,6±0,24 ^х
Эндотелиоциты, %	0,3±0,02 ^х	0	2,3±0,14 ^х	0,6±0,16
Эпителий	–	–	группы клеток	единичные клетки

Примечания: * – разница достоверна по сравнению с 1-ми сутками в пределах одной группы ($p \leq 0,05$); ^х – разница достоверна по сравнению с 3-ми сутками в пределах одной группы ($p \leq 0,05$); ^х – разница достоверна по сравнению с группой «Хлоргексидин» на 3-и и 7-е сутки ($p \leq 0,05$).

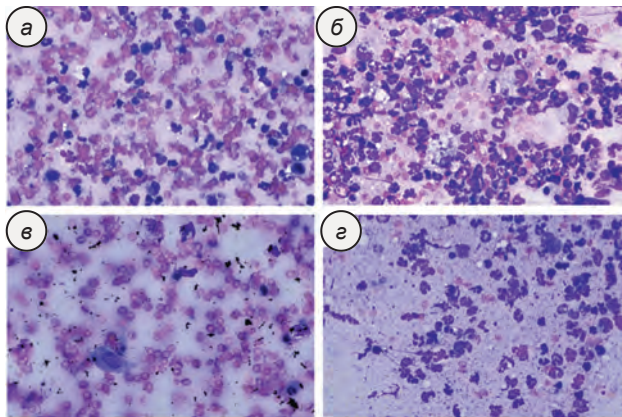


Рис. 2. Цитограмми експериментальних груп на 3-ї і 7-ї сутки

Примечания: а) – група «НЧС» на 3-ї сутки, б) – група «Хлоргексидин» на 3-ї сутки, в) – група «НЧС» на 7-ї сутки, г) – група «Хлоргексидин» на 7-ї сутки. Увеличение x 400.

При сравнении между группами, количество нейтрофилов в группе «Хлоргексидин» достоверно ($p \leq 0,05$) превышало показатели группы «НЧС» – на 14,9%. Количество фибробластов в группе НЧС в 1,5 раза превышало аналогичный показатель в контроле ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об ослаблении острой воспалительной реакции и переходе раневого процесса в фазу регенерации. На цитограммах в основной группе хорошо видны конгломераты НЧС черного цвета (**рис. 2в**). Количество лимфоцитов в контрольной группе меньше (в 1,3 раза), что свидетельствует об угнетении специфического иммунитета в ходе репаративных процессов в ранах.

В основной группе уже наблюдались регенераторные типы цитограмм (**табл. 1**), появились группы эпителиальных клеток с базофильной цитоплазмой, что указывает на быстрый переход процесса заживления в фазу эпителизации и реорганизации рубца. Значительное количество дегенеративно изменённых форм нейтрофилов появлялось в мазках-отпечатках в контрольной группе, что свидетельствует о более длительной дегенеративно-воспалительной стадии процесса (II тип цитограммы) по сравнению с основной группой.

На 10-е сутки (**табл. 3, рис. 3**) отмечалось увеличение количества фибробластов в цитопрепаратах при использовании стандартной терапии, что свидетельствует о более позднем наступлении регенеративных процес-

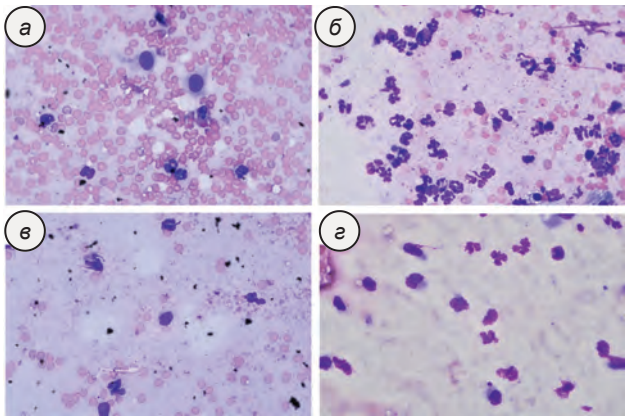


Рис. 3. Цитограмми експериментальних груп на 10-ї і 14-ї сутки

Примечания: а) – группа «НЧС» на 10-ї сутки, б) – группа «Хлоргексидин» на 10-ї сутки, в) – группа «НЧС» на 14-ї сутки, г) – группа «Хлоргексидин» на 14-ї сутки. Увеличение x 400

сов в ранах по сравнению с группой НЧС. В группе контроля количество лимфоцитов оставалось почти на том же незначительном уровне, что говорит о слабо выраженных специфических иммунологических реакциях.

В группе «НЧС» (**рис. 3**) отмечали существенные изменения в структуре клеточного состава цитограмм, а именно: достоверное ($p \leq 0,05$) снижение общего количества лейкоцитов, а также разрушенных лейкоцитов на фоне достоверного ($p \leq 0,05$) увеличения количества полибластов, фибробластов и эндотелиоцитов, что в процентном соотношении

Таблица 3 – Показатели клеточного состава ран экспериментальных групп на 10-е и 14-е сутки наблюдения

Элементы цитограммы	10-е сутки		14-е сутки	
	НЧС	Хлоргексидин	НЧС	Хлоргексидин
Количество лейкоцитов в поле зрения	20,5±0,32* [#]	36,9±0,42*	7,2±0,44 ^{x#}	30,2±0,35
Деструкция лейкоцитов, %	17,2±0,6* [#]	30,1±0,5*	3,4±0,15 ^{x#}	18,4±0,28 ^x
Нейтрофилы, %	21,2±0,7* [#]	41,5±0,6*	14,1±0,14 ^{x#}	29,6±0,22 ^x
Лимфоциты, %	3,7±0,2 [#]	2,7±0,11	2,2±0,03 ^x	3,1±0,18
Моноциты, %	2,6±0,13*	2,5±0,21*	2,1±0,23 ^{x#}	1,3±0,1 ^x
Макрофаги, %	21,2±0,34* [#]	17,7±0,51*	15,6±0,25 ^{x#}	20,4±0,12 ^x
Полибласты, %	20,1±0,57* [#]	17,6±0,31	14,5±0,12 ^{x#}	19,7±0,11
Фибробласты, %	23,8±0,81* [#]	16,4±0,42*	38,8±0,28 ^{x#}	19,1±0,21 ^x
Эндотелиоциты, %	7,4±0,32* [#]	1,6±0,16	12,7±0,13 ^{x#}	6,8±0,18 ^x
Эпителий	группы клеток	единичные клетки	пласты клеток	группы клеток

Примечания: * – разница достоверна по сравнению с 7-ми сутками в пределах одной группы ($p \leq 0,05$); ^x – разница достоверна по сравнению с 10-ми сутками в пределах одной группы ($p \leq 0,05$); [#] – разница достоверна по сравнению с группой «Хлоргексидин» на 7-е и 10-е сутки ($p \leq 0,05$).

значительно отличалось от показателей группы «Хлоргексидин». В контрольной группе увеличение количества клеток моноцитарно–макрофагального ряда указывало на адекватное очищение раны и обусловлено полным отторжением некротических тканей.

В группе «НЧС» микрофлора была расположена в небольшом количестве внутриклеточно, при этом фагоцитоз протекал по завершённому типу, одновременно регистрировали процесс краевой эпителизации с группами базальных эпителиальных клеток. В цитограммах группы «НЧС» уже появился регенераторный тип, в то время как в группе с хлоргексидином преобладал воспалительно–регенеративный тип (табл. 1).

На 14–е сутки (табл. 3) в группе «НЧС» по сравнению с 10–ми сутками наблюдали уменьшение общего количества лейкоцитов (в 2,8 раза), увеличение числа фибробластов (в 1,6 раза); уменьшение количества полибластов и макрофагов указывало на прекращение воспалительного процесса; микрофлора и разрушенные лейкоциты почти не определялись; преобладал регенераторный тип цитограмм (табл. 1). Среди перечисленных клеток наблюдались обломки конгломератов НЧС (рис. 3в). На 15–16–й день эксперимента произошла полная эпителизация ран.

В контрольной группе на 14–е сутки наблюдалось недостоверное уменьшение общего числа лейкоцитов, причем большое количество нейтрофилов еще оставалось в стадии дегенерации и деструкции, отмечались признаки прогрессирующей фагоцитарной активности. Достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение процента фибробластов и эндотелиоцитов указывало на наличие регенеративных процессов. Микрофлора визуализировалась в состоянии незавершенного и завершенного фагоцитоза, в некоторых случаях микроорганизмы обнаруживались изолированно среди обломков нейтрофилов. Преобладали регенеративно–воспалительные и воспалительные типы цитограмм. Дальнейшее цитологическое наблюдения (14–21–е сутки) указывало на положительную динамику репаративных процессов.

На примере данного исследования мы видим ощутимое снижение бактериальной микрофлоры в основной группе уже начиная с третьего дня. Согласно исследованиям Yang W. с соавт. [11], это объяснимо тем, что НЧС могут длительное время высвобождать ионы и поддерживать стойкий антибактериальный эффект. Как считает Park H. J. с соавт. [12], бактерицидный эффект создается благодаря взаимодействию НЧС с клеточной стенкой пептидогликанов, бактериальной (цитоплазматической) ДНК, а также с ферментами, которые принимают

участие в жизненно важных клеточных процессах, например, транспортной цепи электронов.

Снижение клеток–индикаторов воспаления в основной группе связано с индуцированным серебром нейтрофильным апоптозом и уменьшением активности матриксной металлопротеиназы [9]. Prabhu S. и соавт. [14] также установлена способность НЧС снижать активность провоспалительных медиаторов, а именно – уменьшение уровней интерферона- γ и ФНО- α , участвующих в воспалительном процессе.

Tian J. с соавт. [15] доказали, что НЧС играют положительную роль в формировании фиброзной ткани и посттравматическом рубцевании, а, следовательно, и в быстром заживлении, что подтверждается также представленными нами исследованиями с тем лишь отличием, что заживление происходило путём вторичного натяжения.

Следует отметить, что НЧС обладают низкой системной токсичностью [16]: за весь период эксперимента среди животных основной группы не было ни одного летального случая или проявления так называемой аргирии.

В целом, цитологическая картина, учитывая фазность раневого процесса, соотносится с результатами исследований Малышко В.В. с соавт. [17], которые применяли для лечения гнойных ран кроликов коллоидное серебро с желатином. Описанное [17] заживление ран происходило на 14 сутки и также отмечалось более благоприятным течением раневого процесса по сравнению с группой контроля, в которой применялась мазь «Левомеколь». Разницу в сроках заживления ран можно объяснить отличительными способами моделирования гнойной раны, разными подходами к лечению, а также другими физико–химическими свойствами НЧС.

Выводы. Традиционного лечение гнойных ран отличается медленной очисткой ран от детрита и бактериальных возбудителей, более поздним переходом воспалительной фазы в пролиферативную, длительным течением раневого процесса и долгими сроками выздоровления.

Применение НЧС в качестве антисептического средства при гнойной хирургической инфекции приводит к достоверному уменьшению числа нейтрофильных лейкоцитов и лейкоцитов в стадии деструкции, увеличению процента фагоцитирующих лейкоцитов, фиброцитов, фибробластов и эпителиальных клеток, что свидетельствует о более быстром переходе в фазу регенераторных изменений. Цитологический состав мазков–отпечатков указывает на уменьшение воспаления, ускорение появления грануляционной ткани и быструю эпителизацию раневого дефекта.

Улучшение цитологических показателей заживления гнойных ран при использовании НЧС свидетельствует о перспективах для внедрения данного способа лечения в хирургическую практику.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется проведение гистологического и иммуногистохимического исследования гнойных ран при лечении НЧС.

References

1. Abaev YuK. [Infection problem in surgery]. *Meditsinskie novosti*. 2010; 5(6): 6–11.
2. Gupta R, Sinnett D, Carpenter R, Preece PE, Royle GT. Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infection in clean elective breast surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26(4): 363–6. PMID: 10873356. DOI:10.1053/ejso.1999.0899
3. Beloborodova NV. [IV generation cephalosporins in the treatment of severe infections in children]. *Consilium medicum*. 2000; 2(4): 162–6.
4. Avendano L. Antimicrobial resistance. Some aspects of a big problem. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2017; 4: 380–91.
5. Efimenko NA, Guchev IA, Sidorenko SV. *Infektsii v khirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika* [Infections in surgery. Pharmacotherapy and prevention]. Smolensk; 2004. 296 p. [Russian]
6. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: When the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(2): ii37–ii50. PMID: 15150182. DOI: 10.1093/jac/dkh202
7. Franci G, Falanga A, Galdiero S, Palomba L, Rai M, Morelli G, et al. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules*. 2015; 20(5): 8856–74. PMID: 25993417. PMCID: PMC6272636. DOI:10.3390/molecules20058856
8. Shrivastava S. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2007; 18: 225103–12. DOI: 10.1088/0957-4484/18/22/225103
9. Thirumurugan G, Veni VS, Ramachandran S, Rao JV, Dhanaraju MD. Superior wound healing effect of topically delivered silver nanoparticle formulation using eco-friendly potato plant pathogenic fungus: synthesis and characterization. *J Biomed Nanotechnol*. 2011; 7(5): 659–66. PMID: 22195483
10. Holubnycha V, Myronov P, Bugaiov V, Opanasyuk A, Dobrozhan O, Yanovska A, et al. Effect of ultrasound treatment on chitosan-silver nanoparticles antimicrobial activity. *Proceedings of the 2018 IEEE 8th International Conference on Nanomaterials: Applications and Properties, NAP 2018, Zatoka, 2018*, pp. 04NNLS09–1–04NNLS09–4
11. Yang W, Shen C, Ji Q, An H, Wang J, Liu Q, Zhang Z. Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. *Nanotechnology*. 2009; 20(8): 085102. PMID: 19417438. DOI: 10.1088/0957-4484/20/8/085102
12. Park HJ, Kim JY, Kim J, Lee JH, Hahn JS, Gu MB, et al. Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity. *Water Res*. 2009; 43(4): 1027–32. PMID: 19073336. DOI:10.1016/j.watres.2008.12.002
13. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74(7): 2171–8. PMID: 18245232. PMCID: PMC2292600. DOI: 10.1128/AEM.02001-07
14. Prabhu S, Poulose E. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters*. 2012; 2(32): 32–41.
15. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem*. 2007; 2(1): 129–36. PMID: 17075952. DOI:10.1002/cmdc.200600171
16. Neal AL. What can be inferred from bacterium-nanoparticle interactions about the potential consequences of environmental exposure to nanoparticles? *Ecotoxicology*. 2008; 17(5): 362–71. PMID: 18454313. DOI: 10.1007/s10646-008-0217-x
17. Malyshko VV, Fedosov SR, Savchenko YuP. [Cytological picture of a wound surface during experimental treatment of purulent wounds with a colloidal antiseptic]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26095>

УДК 616–089–002.3–092.9:546.57–002.513.2

ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГНІЙНИХ РАН ПРИ ЛІКУВАННІ НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА

Миронов П. Ф., Бугайов В. І., Тимакова О. О., Рогульська Л. О.

Резюме. В статті наведено результати проведених досліджень впливу розчину наночастинок срібла на перебіг ранового процесу на експериментальній моделі гнійних ран у щурів. Експеримент виконаний на 40 нелінійних білих лабораторних щурах, які були порівню поділені на 2 групи. В першій, основній, групі, лікування здійснювалось шляхом промивання ран 0,01% розчином наночастинок срібла з наступним накладанням марлевої пов'язки з 0,02% розчином наночастинок срібла. В другій, контрольній, групі, лікування здійснювали 0,05 % розчином хлоргексидину.

Для оцінки цитологічних показників поверхні рани була використана методика М. П. Покровської та М. С. Макарова у модифікації Д. М. Штейнберга. Простежена динаміка морфологічних змін ранового

ексудату та висвітлені закономірності запально–регенеративних процесів, що протікали в ранах обох груп. Проаналізовано кількісні та якісні зміни клітинного складу гнійних ран, а саме: відсоткове співвідношення клітин, ступінь деструкції нейтрофілів, наявність та розташування мікроорганізмів, типи цитогам, терміни епітелізації. Виявлений чітко виражений фазний характер перебігу ранового процесу та описані відмінності в результаті застосування розчинну наночастинок срібла в порівнянні зі стандартним методом лікування.

На підставі оцінки клітинного складу отриманих цитогам було виявлено прискорення загоєння поверхневих гнійних ран під дією розчину наночастинок срібла в порівнянні з традиційним антисептиком – хлорексидином. Встановлено, що лікування гнійних ран наночастинами срібла достовірно прискорює процеси ранозагоєння: сприяє кращій елімінації мікробного обсіменіння та адекватному очищенню ран від гнійно–некротичних мас; стимулює процеси регенерації, утворення грануляцій та епітелізації, має виражений протизапальний ефект. Застосування наночастинок срібла має значні переваги порівняно з традиційними методами лікування і є перспективним для застосування в практиці гнійної хірургії.

Ключові слова: наночастинок срібла, цитологія, гнійні рани.

UDC 616–089–002.3–092.9:546.57–002.513.2

Cytological Characteristics of Experimental Purulent Wounds Using Silver Nanoparticles during Treatment

Myronov P. F., Bugaiov V. I., Tymakova O. O., Rogulska L. O.

Abstract. The problem of treating purulent–inflammatory processes of soft tissues is very important and relevant in connection with an increase in the number of patients with this pathology as well as frequent postoperative complications. But the resistance of microorganisms to existing antibacterial drugs makes us look for new ways to solve this problem. Silver nanoparticles are a good alternative in the fight against microorganisms due to the lack of resistance.

The purpose of the study was to substantiate the effectiveness of the treatment of purulent wounds with silver nanoparticles by cytological examination.

Material and Methods. This study was carried out on 40 white nonlinear male rats, which were equally divided into 2 groups. In the first, main group, the treatment was carried out by washing the wounds with a 0.01% solution of silver nanoparticles, followed by gauze dressing with a 0.02% solution of silver nanoparticles; in the second, control group, a 0.05 % Chlorhexidine solution was used. Silver nanoparticles with a size of 10–60 nm were synthesized by the polyol method, using silver nitrate, ethylene glycol and polyvinylpyrrolidone as precursors.

Results and discussion. The study showed that there were no statistically significant differences between the silver nanoparticles and Chlorhexidine groups on the first day. On the third day, a statistically significant increase in phagocytic neutrophilic leukocytes and fibroblasts was observed in the silver nanoparticles group compared with the first day. In comparison with the Chlorhexidine group, the number of monocytes (1.6 times) and macrophages (1.3 times) increased in the silver nanoparticles group, and the necrotic type of cytograms was not determined. On the seventh day, granulation tissue began to appear in the silver nanoparticles group, the percentage of leukocyte destruction decreased (3.4 times), microorganisms were almost not detected, and regenerative types of cytograms appeared for the first time. The number of neutrophils in the control group exceeded the analogous parameter of the silver nanoparticles group by 1.9 times. The number of fibroblasts became larger (1.5 times) in the silver nanoparticles groups, compared with the group where Chlorhexidine was used. On the tenth day, the number of fibroblasts and the monocytic–macrophage series cells increased in the control group, which indicates later regenerative processes. On the 15–16th day, there was a complete epithelization of wounds in the silver nanoparticles group, while healing occurred on the 21st day in the control group.

Conclusion. The use of silver nanoparticles significantly improves the cytological parameters of purulent wound healing and has clear advantages over the use of Chlorhexidine. The presented method reduces the treatment time and can be prospectively introduced into surgical practice.

Keywords: silver nanoparticles, cytology, purulent wounds.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.067

УДК 615.017

Носівець Д. С.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ МАРКЕРУ СТХ ІІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

dsnosivets@ukr.net

Захворювання щитоподібної залози відносяться до актуальної проблеми сучасного суспільства у зв'язку з широким поширенням даної патології та зі зв'язаними з цими захворюваннями розладами з боку опорно-рухового апарату, проте питання впливу та взаємодії нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні остеоартрозу на тлі гіпотиреозу досліджено недостатньо.

Мета – дослідити рівень маркеру СТХ ІІ під впливом нестероїдних протизапальних засобів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспафарма ГмбХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів. Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень СТХ ІІ сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи «RatCartiLaps®» (Cobas, Roche Diagnostics, Швейцарія) згідно з методикою виробника.

Автором встановлено, що визначення рівня СТХ ІІ дозволяє оцінити рівень дегенеративно-дистрофічних змін у хрящовій тканині на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен

> диклофенак натрію > парацетамол. Отримані дані рівня СТХ ІІ сироватки крові щурів відображають ступінь впливу нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу на розпад колагену ІІ типу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.

Ключові слова: гіпотиреоз, остеоартроз, нестероїдні протизапальні засоби, базова фармакотерапія, біохімічні маркери, СТХ ІІ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів», № держ. реєстрації 0118U006631.

Вступ. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) відносяться до актуальної проблеми сучасного суспільства в зв'язку з широким, постійним поширенням даної патології та зі зв'язаними з цими захворюваннями розладами з боку опорно-рухового апарату. Відомо, що гіпофункція ЩЗ призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток остеоартрозу (ОА) [1– 4].

ОА – це дегенеративно-дистрофічний процес синовіальних суглобів, що характеризується прогресуючою деструкцією гіалінового хряща та субхондральної кістки внаслідок недостатності протеогліканів. Деструкція хондроцитів призводить до вивільнення ферментів, що руйнують колаген та протеоглікани. Внаслідок руйнування колагену його структурні компоненти потрапляють у кров та виводяться з організму з сечею [2, 4, 5].

Через зменшення кількості колагену ІІ типу та протеогліканів порушуються еластичні властивості гіалінового хрящу, що в клінічних умовах є проявом болю та запалення у суглобі, порушенням функції. У зв'язку з особливостями фізіологічної регенерації гіалінового хрящу, його відновлення є неповноцінним та призводить до формування так званого «фіброзного» хрящу, який має меншу здатність до

гідратації та знижені еластичні властивості. Суглобовий хрящ втрачає фізіологічну функцію, що призводить до прогресування патологічного процесу і порушення структури субхондральної кістки [2, 4–6].

На сьогоднішній день діагностика ОА базується на даних клінічних та додаткових методів дослідження, серед яких рентгенологічним методам дослідження належить провідна роль. Проте, відомі лабораторні маркери метаболізму хряща, які здатні відобразити ступінь його деструкції, та у зв'язку з вартістю їх визначення цей спосіб діагностики ОА використовується частіше в експериментальних роботах. Одним з таких маркерів є СТХ ІІ. СТХ ІІ – це С–кінцевий телопептид колагену ІІ типу, який є важливим біомаркером деградації колагену типу ІІ при різноманітних захворюваннях опорно-рухового апарату та свідчить про деградацію хрящової тканини і може бути визначений в синовіальній рідині, плазмі та сироватки крові, сечі та інших тканинах [2, 3, 6].

Лікування ОА при супутньому гіпотиреозі потребує призначення базової замісної гормональної терапії та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), проте питання впливу та взаємодії даних препаратів на наш погляд досліджено недостатньо [7, 8].

Мета дослідження – дослідити зміни рівня маркеру СТХ ІІ під впливом нестероїдних протизапальних засобів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 70 білих безпородних щурах обох статей, вагою 230–250 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України».

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину моноіодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [9, 10]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспакарб», виробництва Еспарма ГмбХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів [11]. Адекватність моделі підтверджували рівнем ТТГ, Т₃ та Т₄ сироватки крові щурів.

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково розділили на 14 дослідних груп по 5 щурів у кожній групі (n=5): I група – щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L–тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення; V група – ібупрофен (І) у дозі 5 мг/кг (внутрішньошлунково); VI група – Т+І у відповідних дозах та шляху введення; VII група – мелоксикам (Мел) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); VIII група – Т+Мел у відповідних дозах та шляху введення; IX група – парацетамол (П) у дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково); X група – Т+П у відповідних дозах та шляху введення; XI група – німесулід (Н) у дозі 80 мг/кг (внутрішньошлунково); XII група – Т+Н у відповідних дозах та шляху введення; XIII група – целекоксиб (Ц) у дозі 50 мг/кг (внутрішньошлунково); XIV група – Т+Ц у відповідних дозах та шляху введення. Вибір препаратів заснований на вимогах настанов для первинної медичної допомоги з лікування остеоартрозу та гіпотиреозу (<http://guidelines.moz.gov.ua>).

Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб у дозах та режимах, наведених вище. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну–80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень СТХ ІІ сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест–системи «RatCartiLaps®» (Cobas, Roche Diagnostics, Швейцарія) згідно з методикою виробника на аналізаторі «Elecsys» фірми Roche (Roche Diagnostics, Швейцарія). Зразки крові отримували з хвостової вени щурів шляхом її пункції за допомогою вакуумної системи на 42 та 47 добу експерименту. Для отримання сироватки зразки крові впродовж 2 годин згорталися при кімнатній температурі (18–25° С) з подальшим центрифугуванням при прискоренні 1000g. Мінімумально визначаєма концентрація маркеру у зразках складала 35,2 пг/мл.

На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під тіопенталовим загальним знеболенням за стандартною методикою.

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (М) та їх похибок (±m). Вірогідність різниці

середніх арифметичних ($\bar{x}$) значень показників проводилися за допомогою непараметричного – U-критерію Манна-Уїтні. Встановлення вірогідності внутрішньогрупових та міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при значенні $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [12].

Результати дослідження. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня СТХ II у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (табл.).

Таблиця – Показники рівня СТХ II сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу ($M \pm m$)

Група, препарат та його доза	Рівень СТХ II на 42 добу, пг/мл	Рівень СТХ II на 47 добу, пг/мл
I група ЕГ+ЕОА (без «лікування»), (n=5)	294,9 $\pm$ 1,27	295,5 $\pm$ 0,88*
II група L-тироксин (Т) 1,5 мг/кг, (n=5)	294,8 $\pm$ 0,95	282,8 $\pm$ 2,63#
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг, (n=5)	295,0 $\pm$ 1,0#*	232,2 $\pm$ 1,38#*
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т), (n=5)	294,9 $\pm$ 0,91	227,0 $\pm$ 1,08#*
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг, (n=5)	295,3 $\pm$ 0,91#*	220,4 $\pm$ 1,55#*
VI група ібупрофен (І) + L-тироксин (Т), (n=5)	295,2 $\pm$ 1,23#*	216,0 $\pm$ 1,05#*
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг, (n=5)	295,3 $\pm$ 1,09#*	213,4 $\pm$ 1,96#*
VIII група мелоксикам (Мел) + L-тироксин (Т), (n=5)	295,1 $\pm$ 1,24#*	207,6 $\pm$ 1,18#*
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг, (n=5)	295,0 $\pm$ 1,18*	256,8 $\pm$ 1,93#*
X група парацетамол (П) + L-тироксин (Т), (n=5)	294,6 $\pm$ 1,17#*	246,9 $\pm$ 0,99#*
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг, (n=5)	295,1 $\pm$ 0,8#*	197,4 $\pm$ 1,0#*
XII група німесулід (Н) + L-тироксин (Т), (n=5)	294,5 $\pm$ 0,7#*	193,6 $\pm$ 1,19#*
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг, (n=5)	295,3 $\pm$ 0,8#*	204,0 $\pm$ 2,02#*
XIV група целекоксиб (Ц) + L-тироксин (Т), (n=5)	294,8 $\pm$ 1,08	201,3 $\pm$ 0,54#*

Примітки: # – значення достовірні ($p \leq 0,05$) по відношенню до відповідного показника I групи; * – значення достовірні ($p \leq 0,05$) по відношенню до відповідного показника II групи.

Так, на 42 добу во всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня СТХ II, що відображає розвиток патологічних змін під впливом експериментальних моделей, які дещо збільшувались на 47 добу експерименту у I групі. Під впливом базової замісної терапії L-тироксином спостерігається незначна тенденція до зниження досліджуваного маркера, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене зниження рівня маркера спостерігалось при сумісному призначенні L-тироксину з НПЗЗ (табл.).

Як видно з таблиці, більш виражене зниження рівню СТХ II спостерігається при сумісному призначенні НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен > диклофенак натрію > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (табл.).

Обговорення отриманих результатів. Проведене дослідження має важливу роль у визначенні питання про вплив НПЗЗ та парацетамолу на активність гормонів щитоподібної залози, що є основою фармакотерапії проявів ОА на фоні гіпотиреозу та впливає на ефективність лікування і на розвиток побічних явищ. Встановлено, що велика кількість препаратів може впливати на рівень гормонів щитоподібної залози шляхом змін у синтезі, транспорті та їх метаболізмі, що призводить до порушень функції щитоподібної залози за відсутності клінічних проявів [13–15].

Так, відомий вплив саліцилатів (у дозі більше 2 г на добу) на активність гормонів щитоподібної залози, що призводить до підвищення рівня Т4 та зниження рівня ТТГ. Зокрема, введення аспірину у дозі 1,5–3 г на добу різко підвищує концентрацію вільного гормону щитоподібної залози у 2–3 рази, а під час тривалого лікування прискорюється швидкість обміну Т4 [16–19]. Також відомо, що напроксен, диклофенак натрію та кетопрофен викликають зниження концентрації Т3, але не впливають на рівень Т4 і ТТГ, оскільки Т3 у людини менш активно пов'язаний з транспортними білками та легше витісняється, ніж Т4 [15, 16, 20]. В дослідженні Vishnoi A. з співавт. (1994) встановлено, що ібупрофен, піроксикам, суліндак та індометацин не впливають на рівень Т3 і Т4 сироватки крові та функцію щитоподібної залози у хворих [15], а меклофенамова кислота здатна підвищити рівень загально-го та вільного гормону [21].

Біохімічний маркер C-тілопептиду колагену 2 типу (СТХ II) являє собою відображення інтенсивності розпаду хрящової тканини за рівнем продуктів

розпаду колагену 2 типу, які потрапляють у сироватку крові та інші середовища організму та тканини [22–25]. За дослідженнями багатьох авторів рівень СТХ II чутливий до змін на ранніх стадіях ОА [26–29], корелює з іншими біохімічними маркерами запалення та розпаду хрящової і кісткової тканини [30–32], мінеральній щільності кісткової тканини [33], прогресуванням ОА [34–38], відображає ступінь деструкції хрящу [39, 40], корелює зі змінами показників оксидативного стресу [41] та змінами на МРТ [42, 43], чутливий до змін під час фармакотерапії ОА [44–46].

Таким чином, отримані результати про вплив НПЗЗ та парацетамолу на рівень СТХ II на фоні експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та ОА відображають ефективність взаємодії препаратів на тлі призначення тироксину та ступінь впливу препаратів на хрящову тканину за рівнем його руйнування.

Висновки

1. Визначення рівня СТХ II дозволяє оцінити рівень дегенеративно–дистрофічних змін у хрящовій тканині на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. За ступенем впливу на дегенеративно–дистрофічні процеси у хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен > диклофенак натрію > парацетамол.
3. Отримані дані рівня СТХ II сироватки крові щурів відображає ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на розпад колагену II типу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.

Перспективи подальших досліджень. Планається дослідження впливу НПЗЗ при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу на рівень маркера СТХ–І.

References

1. Nosivets DS. Vliyanie funktsionalnoy nedostatochnosti shchitovidnoy zhelezy na kostno–khryashchevuyu tkan [Influence of functional insufficiency of the thyroid gland on bone and cartilage tissue]. *Morfologiya*. 2019; 1(13): 47–51. [Russian]
2. Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(1): 3–13. PMID: 24783033. PMCID: PMC3821494. DOI: 10.1159/000345548
3. Ehmouda F, Eljazi E, Eldrasi N. Effect of L thyroxine therapy on musculoskeletal symptoms of hypothyroidism. Lecture in faculty medicine in Benghazi University. *Pan Arab Rheumatology*. 2014; 2014: 1–16.
4. Panikar VI, Pavlova IA, Zhernakova NI, Shcherban EA. Osteoartroz i osteoporoz kak komponenty polimorbidnoy geriatricheskoy patologii [Osteoarthritis and osteoporosis as components of polymorbid geriatric pathology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 4. [Russian]
5. Zhang R–X, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: Basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(9): 1308–15. PMID: 23973145. PMCID: PMC3771690. DOI: 10.1016/j.joca.2013.06.013
6. Mobasheri A, Bay–Jensen AC, Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017; 25(2): 199–208. PMID: 28099838. DOI: 10.1016/j.joca.2016.12.016
7. Nosivets DS. Vliyanie kombinatsii NPVS na techenie osteoartroza pri sputstvuyushchem gipotireoze. *Problemy endokrinnoy patologii*. 2019; 2(68): 40–5. [Russian]
8. Voloshina LO, Voloshin OI, Pashkovska NV. Osoblivosti kompleksnogo likuvannya khvorikh na osteoartroz na tli subklishichnogo gipotireozu [Features of complex treatment of patients with osteoarthritis on the background of subclinical hypothyroidism]. *Mat nauk–prakt konf «Aktualni pitannya zberezheniya zdorov'ya lyudini»*. Uzhgorod, 2014. 2014: 48–51. [Ukrainian]
9. Guingamp C, Gegout–Pottier P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono–iodoacetate–induced experimental osteoarthritis: a dose–response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1670–9. PMID: 9324022. DOI: 10.1002/art.1780400917
10. Nosivets DS. Eksperimentalnye modeli patologii khryashchevoy tkani [Experimental models of cartilage pathology]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 4(115): 554–60. [Russian]
11. Argumedo GS, Sanz CR, Olguin HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2012; 44(2): 79–85. PMID: 22203441. DOI: 10.1055/s–0031–1297941
12. Kostyuk VO. *Prikladna statistika* [Applied statistics]: navch posibnik. Kh: KhNUMG im OM Beketova; 2015. 191 p. [Ukrainian]
13. Davies PH, Franklyn JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(5): 439–51. PMID: 1884719. DOI: 10.1007/bf00315221
14. Wenzel KW. Disturbances of thyroid function tests by drugs. *Acta Med Austriaca*. 1996; 23(1–2): 57–60. PMID: 8767516
15. Bishnoi A, Carlson HE, Gruber BL, Kaufman LD, Bock JL, Lidonnici K. Effects of commonly prescribed nonsteroidal anti–inflammatory drugs on thyroid hormone measurements. *Am J Med*. 1994; 96: 235–8. PMID: 8154511. DOI: 10.1016/0002–9343(94)90148–1

16. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(4): 463–72. PMID: 12892297. DOI: 10.1111/j.1939–1676.2003.tb02467.x
17. McConnell RJ. Changes in thyroid function tests during shortterm salsalate use. *Metabolism.* 1999; 48(4): 501–3. PMID: 10206445. DOI: 10.1016/s0026–0495(99)90111–7
18. Larsen PR. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum: Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest.* 1972; 51(5): 1125–34. PMID: 4623165. PMCID: PMC292242. DOI: 10.1172/JCI106905
19. McConnell RJ. Abnormal thyroid function test results in patients taking salsalate. *J Am Med Assoc.* 1992; 267(9): 1242–3. PMID: 1538562
20. Carlson HE, Kael AT, Schulman PE, Tan M, Bock JL. Effects of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs on thyroid function tests. *J Rheumatol.* 1999; 26(8): 1855–6. PMID: 10451096
21. Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC. Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5710–6. PMID: 14671157. DOI: 10.1210/jc.2002–021869
22. Löfvall H, Katri A, Dąbrowska A, Karsdal MA. GPDPLQ1237–A type II collagen neo-epitope biomarker of osteoclast- and inflammation-derived cartilage degradation in vitro. *Scientific Reports.* 2019; 9(1): 3050. DOI: 10.1038/s41598–019–39803–0
23. Wang XZ, Gao NY, Liu T, Shen J, Wei SP, Zheng YX, et al. Application of biomarker CTX–II in osteoarthritis. *Zhongguo Gu Shang.* 2013; 26(3): 260–3. PMID: 23795452
24. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011; 19(5): 515–42. PMID: 21396468. PMCID: PMC3568396. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.019
25. Ma T, Li Y, Wang G, Li X, Jiang RL, Song XP, et al. Changes in synovial fluid biomarkers after experimental equine osteoarthritis. *Vet Res.* 2017; 61(4): 503–8. PMID: 29978116. PMCID: PMC5937351. DOI: 10.1515/jvetres–2017–0056
26. Bai B, Li Y. Combined detection of serum CTX–II and COMP concentrations in osteoarthritis model rabbits: an effective technique for early diagnosis and estimation of disease severity. *J Orthopaedic Surgery and Research.* 2016; 11(1): 149. PMID: 27876074. PMCID: PMC5120436. DOI: 10.1186/s13018–016–0483–x
27. Lorenz H, Wenz W, Ivancic M, Steck E, Richter W. Early and stable upregulation of collagen type II, collagen type I and YKL40 expression levels in cartilage during early experimental osteoarthritis occurs independent of joint location and histological grading. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 156–65. PMID: 15642136. PMCID: PMC1064896. DOI: 10.1186/ar1471
28. Bai L, Wang Y, Ba G. Research progress of C terminal propeptide of collagen type II. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011; 25(1): 66–9. PMID: 21351613
29. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PM, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20(7): 745–54. PMID: 22503811. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.004
30. Klerk B, Lafeber FP, van Spil WE. Associations of CTX–II with biochemical markers of bone turnover raise questions about its tissue origin: new insights from CHECK. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7): 39. PMID: 24695012. DOI: 10.1136/annrheumdis–2014–205494
31. Karsdal MA, Byrjalsen I, Bay–Jensen AC, Henriksen K, Riis BJ, Christiansen C. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis – the effect of sex, Kellgren–Lawrence (KL) score, Body Mass Index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2010; 11: 125. PMID: 20565725. PMCID: PMC2902412. DOI: 10.1186/1471–2474–11–125
32. Xin L, Wu Z, Qu Q, Wang R, Tang J, Chen L. Comparative study of CTX–II, Zn²⁺, and Ca²⁺ from the urine for knee osteoarthritis patients and healthy individuals. *Medicine.* 2017; 96: 32. PMID: 28796042. PMCID: PMC5556208. DOI: 10.1097/MD.00000000000007593
33. Sarukawa J, Takahashi M, Doi M, Suzuki D, Nagano A. A longitudinal analysis of urinary biochemical markers and bone mineral density in str/ort mice as a model of spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 463–71. PMID: 20112372. DOI: 10.1002/art.27202
34. Saberi Hosnijeh F, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, Oei EH, Hofman A, Karsdal MA, Saberi Hosnijeh F, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, Oei EH, Hofman A, Karsdal MA, et al. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Research & Therapy.* 2016; 18: 81. PMID: 27039382. PMCID: PMC4818486. DOI: 10.1186/s13075–016–0976–3
35. Arends RH, Karsdal MA, Verburg KM, Bay–Jensen AC. Biomarkers associated with rapid cartilage loss and bone destruction in osteoarthritis patients. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2016; 24: 8–62.
36. Li ZN, Wei XC. Diagnosis value of biological markers CTX–II in osteoarthritis. *Zhongguo Gu Shang.* 2008; 21(9): 719–22. PMID: 19105305
37. Song Y, Guan J, Wang H, Ma W, Li F, Xu F, et al. Possible involvement of serum and synovial fluid resistin in knee osteoarthritis: cartilage damage, clinical, and radiological links. *J Clinical Laboratory Analysis.* 2016; 30(5): 437–43. PMID: 26494484. DOI: 10.1002/jcla.21876

38. Kumm J, Tamm A, Lintrop M, Tamm A. The value of cartilage biomarkers in progressive knee osteoarthritis: cross-sectional and 6-year follow-up study in middle-aged subjects. *Rheumatol Int.* 2013; 33(4): 903–11. PMID: 22821260. DOI: 10.1007/s00296-012-2463-8
39. Oestergaard S, Chouinard L, Doyle N, Karsdal MA, Smith SY, Qvist P, et al. The utility of measuring C-terminal telopeptides of collagen type II (CTX-II) in serum and synovial fluid samples for estimation of articular cartilage status in experimental models of destructive joint diseases. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2006; 14(7): 670–9. PMID: 16500121. DOI: 10.1016/j.joca.2006.01.004
40. Garnero P, Ayral X, Rousseau J-C, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(10): 2613–24. PMID: 12384919. DOI: 10.1002/art.10576
41. Watari T, Naito K, Sakamoto K, Kurosawa H, Nagaoka I, Kaneko K. Evaluation of the effect of oxidative stress on articular cartilage in spontaneously osteoarthritic STR/OrtCrj mice by measuring the biomarkers for oxidative stress and type II collagen degradation/synthesis. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2011; 2(2): 245–50. PMID: 22977492. PMCID: PMC3440670. DOI: 10.3892/etm.2011.196
42. Yarmola EG, Shah YY, Kloefkorn HE, Dobson J, Allen KD. Comparing intra-articular CTXII levels assessed via magnetic capture or lavage in a rat knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25(7): 1189–94. PMID: 28137664. PMCID: PMC5466845. DOI: 10.1016/j.joca.2017.01.009
43. Deveza LA, Kraus VB, Collins JE, Guermazi A, Roemer FW, Bowes M, et al. The association between biochemical markers of bone turnover and bone changes on imaging – data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(8): 1179–91. PMID: 27723280. PMCID: PMC5385286. DOI: 10.1002/acr.23121
44. Isaka S, Someya A, Nakamura S, Naito K, Nozawa M, Inoue N, et al. Evaluation of the effect of oral administration of collagen peptides on an experimental rat osteoarthritis model. *Experimental and therapeutic medicine.* 2017; 13: 2699–706. PMID: 28587333. PMCID: PMC5450616. DOI: 10.3892/etm.2017.4310
45. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2013; 14: 228. PMID: 23915264. PMCID: PMC3751133. DOI: 10.1186/1471-2474-14-228
46. Nielsen RH, Bay-Jensen AC, Byrjalsen I, Karsdal MA. Oral salmon calcitonin reduces cartilage and bone pathology in an osteoarthritis rat model with increased subchondral bone turnover. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011; 19(4): 466–73. PMID: 21251986. DOI: 10.1016/j.joca.2011.01.008

УДК 615.017

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРА СТХ II В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА И ОСТЕОАРТРОЗА

Носивец Д. С.

Резюме. Заболевания щитовидной железы относятся к актуальной проблеме современного общества в связи с широким распространением данной патологии и со связанными с этими заболеваниями расстройствами со стороны опорно-двигательного аппарата, однако вопрос влияния и взаимодействия нестероидных противовоспалительных средств при лечении остеоартроза на фоне гипотиреоза исследованы недостаточно.

Цель – исследовать уровень маркера СТХ II под влиянием нестероидных противовоспалительных средств в условиях экспериментальных эквивалентов гипотиреоза и остеоартроза.

Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора монойодуксусной кислоты в коленный сустав, который готовили из расчета 3 мг реактива на 50 мкл стерильного физиологического раствора. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола (препарат «Эспа-карб», производства Ес-парма ГмбХ, Германия; в таблетках по 5 или 10 мг), который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физиологического раствора и давали с питьевым рационом животных в течение 6 недель. Введение препаратов осуществляли ежедневно с 42 суток эксперимента на фоне нарастания патологических изменений в течение 5 суток. Для получения однородной суспензии для внутривентрикулярного введения таблетированных форм использовали раствор Твин-80 (Полисорбат 80, Украина).

Количественный уровень СТХ II сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды (на 42 и 47 сутки эксперимента) с использованием иммуноферментной тест-системы «RatCartiLaps®» (Cobas, Roche Diagnostics, Швейцария) по методике производителя.

Автором установлено, что определение уровня СТХ II позволяет оценить уровень дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. По степени воздействия на дегенеративно-дистрофические процессы в хрящевой ткани

исследованные препараты можно расположить следующим образом: нимесулид > целекоксиб > мелоксикам > ибупрофен > диклофенак натрия > парацетамол. Полученные данные уровня CTX II сыворотки крови крыс отражают степень влияния нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола на распад коллагена II типа в результате взаимодействия препаратов при экспериментальном остеоартрозе и гипотиреозе.

Ключевые слова: гипотиреоз, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные средства, базовая фармакотерапия, биохимические маркеры, CTX II.

UDC 615.017

Influence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Level CTX II Marker under Experimental Hypothyroidism and Osteoarthritis

Nosivets D. S.

Abstract. Thyroid diseases are an urgent problem in modern society due to the wide spread of this pathology and related disorders of the musculoskeletal system, however, the issue of the influence and interaction of NSAIDs in the treatment of osteoarthritis against hypothyroidism has not been studied enough.

The purpose of the study was to investigate the level of CTX II marker under the influence of NSAIDs under experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis.

Material and methods. Experimental osteoarthritis was reproduced through a single intra-articular administration of 0.1 ml of monoiodoacetate acid solution into the knee joint, which was prepared at the rate of 3 mg of reagent to 50 µl of sterile saline. Experimental hypothyroidism was reproduced by enteral introduction of a 0.02% solution of carbimazole (the drug "Espa-carb", manufactured by Esparma GmbH, Germany; in tablets of 5 or 10 mg), which was prepared at the rate of 5 mg in 250 ml saline and given with drinking diet for 6 weeks. The drugs were administered daily from day 42 of the experiment on the background of increasing pathological changes within 5 days. To obtain a homogeneous suspension for intragastric administration tablets used solution Tween-80 (Polysorbate 80, Ukraine).

The quantitative level of CTX II serum was determined by competitive ELISA in vitro twice (for 42 and 47 days of the experiment) using the enzyme immunoassay system "RatCartiLaps®" (Cobas, Roche Diagnostics, Switzerland) according to the method of the manufacturer.

Results and discussion. The author established that obtained changes in the level of CTX II marker in the serum of rats under the influence of NSAIDs and paracetamol occurred unequally. Thus, on the 42nd day there was a marked increase in the level of CTX II marker in all experimental groups, reflecting the development of pathological changes under the influence of experimental models, which increased slightly by the 47th day in the experiment in group I. Under the influence of basic substitution therapy with L-thyroxine, there was a slight tendency to decrease the test marker, which was reflected by the indicators of experimental group II.

Conclusion. The study results showed that the definition of level CTX II marker allows to assess the level of degenerative changes in the cartilage on the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The degree of impact on degenerative processes in the cartilage tissue of the investigated drugs can be arranged as follows: nimesulide > celecoxib > meloxicam > ibuprofen > diclofenac sodium > paracetamol. The obtained data of the level CTX II serum of rats reflected the degree of influence of NSAIDs and paracetamol on the disintegration of collagen type II by interaction of the drugs in experimental osteoarthritis and hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, basic pharmacotherapy, biochemical markers, CTX II.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs04.06.074

УДК 611.83+616.833

Островський М. М.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СПИННОМОЗКОВИХ ВУЗЛІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОПАТІЇ АРМАДІНОМ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

gera271261@gmail.com

В експерименті 80 білим щурам внутрішньоочеревинно вводили Паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг, після чого 48 тваринам вводили внутрішньоочеревинно армадін у дозі 10 мг/кг (у контролі 32 щура отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій). Термін спостереження 1, 7, 14, 21, 28 днів.

У динаміці спостереження протягом першого тижня в нейронах спинномозкових вузлів на фоні пошкодження в результаті виниклої нейропатії (набряк цитоплазми, хроматоліз базofilної речовини, вакуолізація мітохондрій, укорочення їхніх гребінців) починають розвиватися відновні процеси. У мієлінових нервових волокнах задніх корінців спинного мозку спостерігається деформація, гіпертрофія окремих ділянок мієлінової оболонки із розшаруванням мієлінових пластинок. В аксоплазмі їхніх осьових циліндрів ідентифікуються вакуолізовані мітохондрії, дезорганізовані мікротрубочки і мікрофіламенти, автофагосоми, набряк. На 14-у – 21-у добу в нейроплазмі ідентифікуються рибосоми і полірибосоми, поліморфні мітохондрії в різному морфофункціональному стані. Більшість із них характеризується цілісною зовнішньою мітохондріальною мембраною і короткими гребінцями внутрішньої мембрани. У периферійних зонах цитоплазми нейронів зберігаються ділянки дрібновогнищевого хроматолізу. Окремі мієлінові нервові волокна задніх корінців спинного мозку деформовані, без грубих порушень ламелярної будови, в осьових циліндрах – поодинокі мітохондрії та невпорядковано розміщені нейрофіламенти і нейротубули. На 28-у добу в нейронах характерною ознакою є наявність дрібних та розгалужених мітохондрій нормальної будови, тілець базofilної речовини різних розмірів. В інших нейронах помірне ущільнення гіалоплазми з численними рибосомами і полірибосомами, гіпертрофований комплекс Гольджі, вакуолі відсутні. Мієлінові нервові волокна задніх корінців набувають округлої форми, у мієліновій оболонці мієлінові пластинки утворюють компактні шари. В аксоплазмі осьових циліндрів мітохондрії мають

короткі гребінці. Мікрофіламенти і мікротрубочки орієнтовані поздовжньо, рівномірно і впорядковано. Таким чином, встановлено, що армадін чинить позитивний коригуючий вплив на морфофункціональний стан нейронів спинномозкових вузлів щурів після моделювання паклітаксел-індукованої нейропатії, який проявляється високою регенераторною здатністю мітохондрій і призводить до нормалізації будови нейронів спинномозкових вузлів та мієлінових нервових волокон задніх корінців спинного мозку.

Ключові слова: паклітаксел, спинномозковий вузол, нейрони, армадін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми Івано-Франківського національного медичного університету «Морфофункціональна характеристика уражень центральної і периферійної нервової систем, органів чуття, викликаних хіміопрепаратами, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань, та розробка схем нейропротекторної терапії», № держ. реєстрації 0117U000672.

Вступ. Віддалені наслідки дії хіміопрепарату Паклітакселу вивчені недостатньо і не є повністю зрозумілими. Розвиток нейропатії спричиняє в пацієнтів сильні болі, що приводить до припинення лікування чи до особливо тяжкого перебігу реабілітаційного періоду. P. M. Dougherty et al. [5] опублікували дані щодо різного ступеня вираженості та тривалості нейропатії в залежності від характеру ураження волокон різного типу. Окремі дослідники запропонували експериментальні моделі паклітаксел-індукованих периферійних нейропатій і при введенні препарату тваринам виявили сенсорну нейропатію з явищами гіпоалгезії, яка супроводжувалася зменшенням вмісту субстанції P у перикаріонах чутливих нейронів спинномозкових вузлів [7, 8].

Спостереження за тваринами, нейрофізіологічні та поведінкові тести, а також гістологічні дослідження, які проводилися протягом 2 тижнів після завершення введення препарату, виявили дозозалежний

ефект пошкодження перикаріонів чутливих нейронів та мієлінових волокон сідничного нерва, відсутність ознак регенераторного процесу. Автори довели, що перикаріони псевдооднопольосних нейронів великого діаметра уражаються найглибше, у перикаріонах середнього і малого діаметра морфологічні зміни виражені меншою мірою [9].

Однак слід зазначити, що приведені роботи не містять системних досліджень структури периферійних нервів та їхніх сегментарних центрів. Більш детальна інформація щодо структурних основ патоморфогенезу Паклітаксел-індукованих нейропатій у мишей приведена в роботі [11].

Останнім часом для корекції нейропатій набули поширення метаболічні препарати, яким притамані антиоксидантні, антигіпоксичні та мембраностабілізуючі властивості, серед них – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який належить до гетероароматичних фенолів, зокрема до похідних 3-оксипіридину та янтарної кислоти [2, 6].

Дискутабельним залишалось питання щодо використання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при онкологічних захворюваннях з огляду на потенційний стимулюючий вплив на канцерогенез. Було встановлено, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат пригнічує спонтанне метастазування як при монотерапії, так і при комбінованому застосуванні з рядом протипухлинних препаратів. [1, 3]. Отже, використовуючи препарат з метою корекції паклітаксел-індукованої нейропатії, можна досягнути прямого впливу на відомі патофізіологічні механізми розвитку даної нейропатії, а також пригнічення спонтанного метастазування пухлин.

Мета дослідження – вивчити тонку субмікроскопічну структуру нейронів спинномозкового вузла за умов корекції паклітаксел-індукованої нейропатії армадіном.

Матеріал та методи дослідження. В експерименті використали рандомбредних білих щурів масою 150-200 г, яким внутрішньоочеревинно вводили Паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом R. S. Polomano et al. [10], після чого тварин поділили на дослідну (48 тварин, введення Армадіну) і контрольну (32 тварини, введення води для ін'єкцій) групи. У дослідній групі тваринам вводили внутрішньоочеревинно Армадін у дозі 10 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій, у контрольній групі тварини отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій еквівалентного об'єму. Армадін (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) – мембранопротектор, антиоксидант, належить до засобів, що впливають на нервову систему. У нормі електронномікроскопічну картину спинномозко-

вих вузлів визначили на 10 інтактних тваринах. Всі експерименти було проведено відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин виводили з експерименту шляхом знеживлення зі застосуванням ефірного наркозу. Матеріал для дослідження (спинномозкові вузли) забирали через 1, 7, 14, 21, 28 діб після останнього введення препарату. Електронномікроскопічне дослідження здійснювали згідно загальноприйнятих методів в електронному мікроскопі ПЕМ-125К, фотографували зображення при збільшенні 4800-16000 разів.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчення результатів корекції паклітаксел-індукованої нейропатії ми почали після 10-денного введення Армадіну. Встановлено, що в електронномікроскопічній картині спинномозкового вузла в цей термін спостерігаються переважно нейрони зі світлою гіалоплазмою («світлі» нейрони). Ядра таких нейронів розташовуються в центрі клітини. Їхня каріолема містить невеликі за розміром випинання, периферійне скупчення гетерохроматину. У набряклій цитоплазмі тіл чутливих псевдооднопольосних нейронів спостерігаються нечисленні мітохондрії з короткими гребінцями, більшість з них вакуолізовані (рис. 1). Виявляється обмаль цистерн і мішечків ендоплазматичної сітки, окремі лізосоми, поодинокі автофагосоми, рибосоми і полірибосоми. Органели розміщуються на достатній відстані одна від одної. Навколо ядра виявляється дисоційована гранулярна ендоплазматична сітка як результат локального центрального хроматолізу

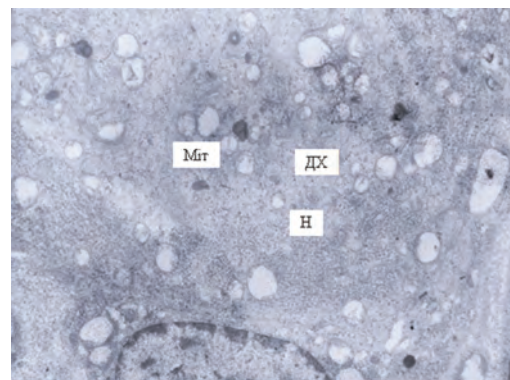


Рис. 1. Вакуолізація мітохондрій, ділянки хроматолізу перикаріона псевдооднопольосного нейрона спинномозкового вузла щура на 10-у добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 6400$

Позначення: ДХ – ділянка хроматолізу, Міт – мітохондрії, Н – нейрон.

тілець Ніссля, на периферії нейронів явища хроматолізу й утворення великих прозорих вакуоль.

У «темних» нейронах цитоплазма містить мітохондрії нормальної будови, тілець Ніссля, невелику кількість цистерн гладкої ендоплазматичної сітки, рибосоми і полірибосоми.

Сателітоцити (супутникові гліоцити) спинномозкового вузла мають округле видовжене ядро з периферійною конденсацією хроматину. Об'єм цитоплазми і органел невеликий.

Строма спинномозкового вузла набрякла. У ній ідентифікуються мієлінові нервові волокна різного калібру. У мієлінових нервових волокнах заднього корінця спинного мозку спостерігається деформація, гіпертрофія окремих ділянок мієлінової оболонки з розшаруванням і відокремленням мієлінових пластинок. В аксоплазмі осьових циліндрів ідентифікуються вакуолізовані мітохондрії, дезорганізовані мікротрубочки і мікрофіламенти, автофагосоми, набряк. Навколоаксонний простір нерівномірно розширений.

На 14-21-у добу в спинномозковому вузлі виявляються нейрони з неоднорідним забарвленням цитоплазми. У "світлих" нейронах гіалоплазма майже прозора, в ній ідентифікуються рибосоми і полірибосоми. Серед органел виявляються поліморфні мітохондрії, частина з яких вакуольно трансформована. Зовнішня мітохондріальна мембрана переважно збережена. В більшості органел внутрішня мітохондріальна мембрана утворює короткі гребінці, матрикс таких мітохондрій помірно електронної щільності. Поміж мітохондрій ідентифікуються лізосоми та цистерни ендоплазматичної сітки. У периферійних ділянках нейроплазми визначаються ділянки вогнищового хроматолізу: у місцях дисоціації базofilної речовини спостерігаються невідповідно розміщені плоскі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, окремі з яких з ознаками дегрануляції. Незначна кількість псевдооднопольосних нейронів мають різні за розмірами ділянки хроматолізу базofilної речовини – від невеликих вогнищевих до тотальних. Подібні морфологічні зміни виявляються в інших ("темних") нейронах, яким притаманна дрібногранулярна гіалоплазма і периферійно розміщені дрібні вакуолі. Поодинокі нейрони знаходяться в стані некробіозу і некрозу.

Цитоплазма сателітоцитів у цьому терміні досліду насичена вакуолізованими мітохондріями з частковим порушенням їхніх мембран, розширеними цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, вакуолями, лізосомами й автофагосомами. Плазмолема цих гліоцитів має локальні ушкодження у вигляді розмитості контурів.

Окремі мієлінові нервові волокна заднього корінця спинного мозку деформовані, без грубих пору-

шень ламелярної будови, мієлінова оболонка збережена, в осьовому циліндрі виявляються поодинокі мітохондрії та невідповідно розміщені мікрофіламенти і мікротрубочки. Сполучна тканина строми спинномозкового вузла набрякла.

На 28-у добу в електронно-мікроскопічній картині спостерігаються нейрони з різним ступенем забарвлення цитоплазми. У більшості нейронів гіалоплазма прозора. Визначною характерною ознакою для цих нейронів є наявність дрібних та великих розгалужених мітохондрій нормальної будови, тілець базofilної речовини різних розмірів (рис. 2).

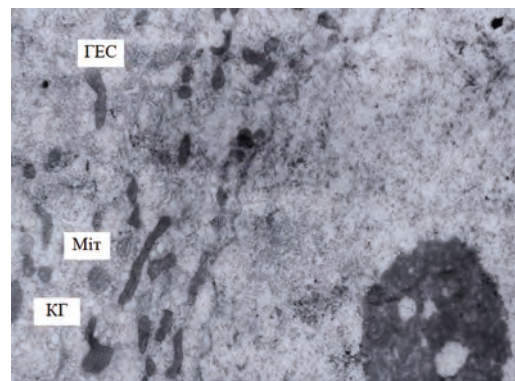


Рис. 2. Проліферація мітохондрій (Mit), відновлення структури гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та комплексу Гольджі (КГ) у навколоядерній зоні перикарію на псевдооднопольосного нейрона спинномозкового вузла щура на 28-у добу досліду. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 8000$

Окремі нейрони виявляють помірно ущільнення гіалоплазми з численними рибосомами і полірибосомами. Такі нейрони на своїй периферії мають вакуолі, лізосоми, трапляються автофагосоми і гіпертрофовані комплекс Гольджі. У поодиноких нейронах можна ідентифікувати незначне ущільнення цитоплазми, у них присутні мітохондрії круглої, овальної форми, деякі помірно розгалужені. Їхні гребінці мають нормальну довжину і дрібногранулярний матрикс, вакуолі відсутні.

Сателітоцити повторюють ознаки пошкодження нейронів, спостерігається вакуолізація цитоплазми, нечисленні мітохондрії з короткими гребінцями, присутність лізосом і автофагосом.

Мієлінові нервові волокна задніх корінців набувають округлої форми, у мієліновій оболонці мієлінові пластинки утворюють компактні шари. В аксоплазмі осьових циліндрів мітохондрії мають короткі гребінці, їхня зовнішня мітохондріальна мембрана не має пошкоджень. Мікрофіламенти і мікротрубочки орієнтовані поздовжньо, рівномірно і впорядковано. У сполучній тканині строми вузла набряк менший, ніж у такий самий термін контрольної групи.

Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування Армадіну (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сулфату) запобігає виникненню глибоких незворотніх змін чутливих сегментарних центрів периферійних нервів, значно активізує відновні процеси в перикаріонах та відростках сенсорних нейронів та сателітних гліоцитах [4, 6, 11].

Висновки

1. У динаміці спостереження протягом першого тижня в нейронах спинномозкових вузлів спостерігаються набряк цитоплазми, хроматоліз базofilної речовини, вакуолізація мітохондрій, укорочення їхніх гребінців. У мієлінових нервових волокнах заднього корінця спинного мозку спостерігається деформація, гіпертрофія окремих ділянок мієлінової оболонки із розшаруванням і відокремленням мієлінових пластинок. У нейроплазмі їхніх осевих циліндрів ідентифікуються вакуолізовані мітохондрії, дезорганізовані мікротрубочки і мікрофіламенти, автофагосоми, набряк.
2. На 14-у – 21-у добу в нейронах гіалоплазма майже прозора і в ній ідентифікуються рибосоми і полірибосоми. Серед органел виявляються мітохондрії різних розмірів у різному морфофункціональному стані, більшість із них характеризується цілісною зовнішньою мітохондріальною мембраною і короткими гребінцями внутрішньої мембрани. У периферійних ділянках нейроплазми зберігаються ділянки дрібновогнищового хроматолізу. Окремі мієлінові нервові волокна заднього корінця спинного мозку деформовані, без грубих порушень ламелярної будови, мієлінова оболонка збережена, в осевому циліндрі поодинокі мітохондрії та невпорядковано розміщені нейрофіламенти і нейротрубочки.
3. На 28-у добу у нейронах характерною ознакою є наявність дрібних та розгалужених мітохондрій нормальної будови, тілець базofilної речовини різних розмірів. В інших нейронах – помірне ущільнення гіалоплазми з численними рибосомами і полірибосомами, гіпертрофований комплекс Гольджі. Вакуолі відсутні. Мієлінові нервові волокна задніх корінців набувають округлої форми, у мієліновій оболонці пластинки утворюють компактні шари. У нейроплазмі осевих циліндрів мітохондрії мають короткі гребінці. Мікрофіламенти і мікротрубочки орієнтовані поздовжньо, рівномірно і впорядковано.
4. Таким чином, встановлено, що Армадін чинить позитивний коригуючий вплив на морфофункціональний стан нейронів спинномозкового вузла щура після моделювання паклітакселіндукованої нейропатії, який проявляється підвищенням регенераторної здатності мітохондрій, призводить до нормалізації будови нейронів та мієлінових нервових волокон заднього корінця спинного мозку.

Перспективи подальшого дослідження. Використання Армадіну у схемах антибластомної терапії може сприяти відновленню структурних компонентів сегментарних центрів периферійних нервів.

References

1. Volchehorskyi YA, Moskvychева MH. Vlyanye preparata meksydol na proiavleniya dystalnoi symmetrychnoi polyneuropaty u bolnikh sakharnim dyabetom s syndromom dyabetycheskoi stopy. *Farmateka*. 2007; 20(154): 76-9. [Russian]
2. Dronov SN. Farmakologiya meksydola y eho prymerenye v psyhonevrolohycheskoi praktyke. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 2016; 3(51): 328-35. [Russian]
3. Skopyn P. Vlyanye meksydola na antymetastatycheskuiu aktyvnost protyvoopukhlevikh preparatov. *Aspyrantskyi vestnyk Povolzhia*. 2009; 3-4: 104-6. [Russian]
4. Carvalho LF, Silva AMF, Carvalho AA. The use of antioxidant agents for chemotherapy-induced peripheral neuropathy treatment in animal models. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(10): 971-9. PMID: 28649767. DOI: 10.1111/1440-1681.12803
5. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain*. 2004; 109(1-2):132-42. PMID: 15082135. DOI: 10.1016/j.pain.2004.01.021
6. Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. *Pain*. 2017; 158(8): 1499-508. PMID: 28541258. PMCID: PMC5515641. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000939
7. Hidaka T, Shima T, Nagira K, Ieki M, Nakamura T, Aono Y, et al. Herbal medicine Shakyaku-kanzo – to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice. *Eur J Pain*. 2009; 13(1): 22-7. PMID: 18472288. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.03.003
8. Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, Fujita M, Sasaki A, Kato A, et al. Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit. *Biol Pharm Bull*. 2009; 32 (4): 732-4. PMID: 19336915. DOI: 10.1248/bpb.32.732
9. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA, Ghilardi JR, Mantyh PW. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res*. 2007; 1168: 46-59. PMID: 17698044. PMCID: PMC2042964. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.06.066

10. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain*. 2001; 94(3): 293-304. PMID: 11731066. DOI: 10.1016/s0304-3959(01)00363-3
11. Wozniak KM, Nomoto R, Lapidus RG, Wu Y, Carozzi V, Cavaletti G, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res*. 2011; 71(11): 3952–62. PMID: 21498637. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4184

УДК 611.83+616.833

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СПИННОМОЗГОВЫХ УЗЛОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙРОПАТИИ АРМАДИНОМ

Островский Н. Н.

Резюме. В эксперименте 80 белым крысам внутрибрюшинно вводили Паклитаксел (Actavis, Румыния) в дозе 2 мг/кг массы тела через одни сутки 4 раза, суммарная доза – 8 мг/кг, после чего 48 животным вводили внутрибрюшинно армадин в дозе 10 мг/кг (в контроле 32 крысы получали внутрибрюшинно воду для инъекций). Сроки наблюдения – 1, 7, 14, 21, 28 сутки.

В динамике наблюдения на протяжении первой недели в нейронах спинномозговых узлов на фоне повреждения в результате возникшей нейропатии (отек цитоплазмы, хроматолиз базофильного вещества, вакуолизация митохондрий, укорочение их крист) начинают развиваться восстановительные процессы. В миелиновых нервных волокнах заднего корешка спинного мозга наблюдается деформация, гипертрофия отдельных участков миелиновой оболочки, расслоение миелиновых пластинок. В нейроплазме осевых цилиндров идентифицируются вакуолизированные митохондрии, дезорганизованные нейротубулы и нейрофиламенты, аутофагосомы, отек. На 14-21 сут в нейронах гиалоплазма содержит рибосомы и полирибосомы, митохондрии в разном морфофункциональном состоянии, большинство из них характеризуется целостной наружной митохондриальной мембраной и короткими кристами внутренней мембраны. В периферических зонах нейроплазмы сохраняются участки мелкоочагового хроматолиза. Отдельные миелиновые нервные волокна заднего корешка деформированы, без грубых нарушений ламеллярного строения, миелиновая оболочка сохранена, в осевом цилиндре единичные митохондрии и беспорядочно располагающиеся микрофиламенты и микротрубочки. На 28 сут в нейронах характерным признаком является присутствие разветвленных митохондрий нормального строения, телец базофильного вещества разных размеров. В других нейронах – умеренное уплотнение гиалоплазмы с многочисленными рибосомами и полирибосомами, гипертрофированный комплекс Гольджи. Вакуоли отсутствуют. Миелиновые нервные волокна задних корешков приобретают округлую форму, миелиновые пластинки образуют компактные слои. В аксоплазме осевых цилиндров митохондрии имеют короткие кристы. Таким образом, установлено, что Армадин оказывает позитивное коррегирующее влияние на морфофункциональное состояние нейронов спинномозгового узла крысы после моделирования паклитаксел-индуцированной нейропатии, которое проявляется высокой регенераторной способностью митохондрий и приводит к нормализации строения нейронов и миелиновых нервных волокон заднего корешка спинного мозга.

Ключевые слова: паклитаксел, спинномозговой узел, нейроны, армадин.

UDC 611.83+616.833

Morpho-Functional State of the Spinal Nodes in Paclitaxel-Induced Neuropathy Corrected by Armadin

Ostrovskiy M. M.

Abstract. The purpose of this study was to study the fine structure of neurons of the spinal cord with correction of paclitaxel-induced neuropathy by Armadine.

Material and methods. In the experiment 80 white rats were intraperitoneally injected with paclitaxel (Actavis, Romania) at a dose of 2 mg/kg 4 times every other day (summary dose – 8 mg/kg). It was followed with intraperitoneal administration of Armadine at a dose of 10 mg / kg to 48 animals (at controls 32 rats received intraperitoneal water for injection). Observation periods were the 1st, 7th, 14th, 21st, 28th days.

Results and discussion. In the dynamics of observation during the first week of experiment neurons of spinal nodes began to develop restorative processes on the background of the damage as a result of the neuropathy: swelling of the cytoplasm, chromatolysis of the basophilic substance, vacuolation of mitochondria, shortening of their combs. Hypertrophy of individual sections of the myelin sheath, with stratification and separation of myelin plates were clearly visible in the myelin nerve fibers of the posterior spinal cord deformation. We identified vacuolated mitochondria, disorganized microtubules and microfilaments, autophagosomes, and edema in the

axoplasm of the axial cylinders. On the 14th-21st days, the neurons in the hyaloplasm were almost transparent and the ribosomes and polyribosomes were identified. Organelles exhibited mitochondria of different sizes in different morpho-functional states; most of them were characterized by a complete outer mitochondrial membrane and short combs of the inner membrane. In the peripheral areas of the neuroplasma were the sites of small-focal chromatolysis. Separate myelin nerve fibers of the posterior spinal cord were deformed, without gross violations of the lamellar structure, the myelin sheath was preserved, and single mitochondria in the axial cylinder, microfilaments and microtubules were disordered.

The characteristic feature in neurons on the 28th day was the presence of branched mitochondria of normal structure and among them small sizes, calves of basophilic substance of different sizes. In other neurons, there was a moderate compaction of the hyaloplasm with numerous ribosomes and polyribosomes, a hypertrophied Golgi complex, and no vacuoles. Myelin nerve fibers of the posterior roots became rounded, in the myelin sheath myelin plates formed compact layers. In axoplasm of axial cylinders, mitochondria had short combs. The microfilaments and microtubules were oriented longitudinally, evenly and orderly.

Conclusion. Thus, we found out that Armadine had a positive, correcting effect on the morpho-functional state of neurons of the rat cerebrospinal cord after modeling paclitaxel-induced neuropathy, which was manifested by high regenerative capacity of mitochondria and led to the normalization of the structure of neurons and nerves.

Keywords: Paclitaxel, cerebrospinal cord, neurons, Armadine.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.080

УДК 611.321.013–053.15

*Руснак В. Ф., Лопушняк Л. Я., Процак Т. В.,
Гордієнко В. В., Герасим Л. М.*

ОСОБЛИВОСТІ ЕМБРІОТОПОГРАФІЇ ГЛОТКИ У ПЕРЕДПЛОДІВ 7–9 ТИЖНІВ

Вищий державний навчальний заклад України
“Буковинський державний медичний університет”, Чернівці, Україна

olegb007@i.ua

На підставі проведених морфологічних методів дослідження вивчено та послідовно проаналізовано топографоанатомічні особливості глотки у передплодів людини. Становлення ембріотопографії глотки тісно пов'язано з морфогенезом суміжних органів: носової і ротової порожнин, піднебінням, гортанню та стравоходом. У кінці 7 тижня внутрішньоутробного розвитку (передплід 18,2–20,0 мм ТКД) чітко визначається закладка надгортанного хряща, вхід до гортані виражений і знаходиться між надгортаником з одного боку та черпакуватими потовщеннями з іншого боку. З середини 8 тижня пренатального періоду розвитку стають чітко виразними дві частини глотки: краніальна, широка – ротова та каудальна, розташована дорсальніше гортані – гортанна. Просвіт гортанної частини глотки в 3 рази менший за просвіт ротової частини глотки. Впродовж 9 тижня ембріонального розвитку внаслідок поступового зростання в горизонтальному напрямку піднебінних відростків верхніх щелеп значно збільшується передньозадній розмір носової порожнини ($3,8 \pm 0,28$ мм) та утворюється вторинне піднебіння. При цьому верхня частина первинної ротової порожнини за допомогою піднебінних відростків верхніх щелеп відокремлюється і стає частиною носової порожнини, яка позаду закінчується вторинними хоанами, неправильної трикутної форми, висотою $438,0 \pm 0,6$ мкм та шириною $672,0 \pm 1,4$ мкм. До кінця 9 тижня внутрішньоутробного розвитку хоани набувають кулястої форми $780,0 \pm 0,2$ мкм у поперечнику та висотою $658,0 \pm 0,4$ мкм, що свідчить про остаточне відокремлення вторинної носової порожнини від вторинної ротової порожнини.

Встановлено, що в динаміці загального формування глотки спостерігається краніокаудальний градієнт розвитку, де каудальна межа впродовж всього передплодового періоду поступово зміщується по вертикальній осі. Характерною особливістю даного періоду морфогенезу глотки є зміна структури епітеліальної вистилки. В деяких місцях дорсальної стінки гортанної частини глотки спосте-

рігається заміщення циліндричного тришарового епітелію на чотиришаровий циліндричний епітелій.

Ключові слова: глотка, морфогенез, передплід, людина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ. Ротовою порожниною і глоткою є анатомічні простори, визначені структурами м'яких і твердих тканин. Ці структури виступають як аерогестозний тракт, і форма цих просторів змінюється під час мови, ковтання і дихання [1]. Координація респіраторної і аліментарної функцій необхідна для транспортування їжі з ротової порожнини у шлунок без ризику аспірації [2]. У структурі поширеності захворювань у дітей та підлітків один з найвищих відсотків належить патології органів дихання [3]. Детального вивчення неонатологами заслуговують природжені вади глотки, які становлять всього 1 % від усіх природжених вад [4]. Ділянка глотки – це ділянка, в якій репатитується розвиток зябер під час онтогенезу всіх хордових. У процесі еволюції у ділянці глотки відбуваються помітні зміни [5]. Глотка – унікальний орган, який піддається максимальному антигенному навантаженню та виконує імунорецепторну функцію, яка контактує з антигенами лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою, та заселенні антигенпреміюваними лімфоцитами інших органів. Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками трубчастих органів, та її реактивність вивчені досить всебічно [6]. Достатньо повно висвітлені дані стосовно морфогенезу верхніх дихальних шляхів, водночас фрагментарними залишаються відомості щодо формування

лімфоїдної тканини глотки, асоційованої зі слизовими оболонками, в ранньому постнатальному періоді онтогенезу [7, 8]. Перинатальний період розвитку знаходиться під сукупним впливом просторово-часових факторів, пов'язаних з динамікою і тісною синтопічною кореляцією органів, судинно-нервових утворень і фасціальних-клітковинних структур, зміною розміщення їх анатомічних частин у площинах. Існують дискусійні повідомлення щодо впливу росту плода на темпи розвитку компонентів основного судинно-нервового пучка ший або впливу суміжних органів та структур на становлення їх топографії [9, 10].

Мета дослідження – дослідити особливості ембріотопографії глотки та суміжних з нею структур у передплодів 7–9 тижнів внутрішньоутробного розвитку людини.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 11 передплодах людини 7–9 тижнів (17,8–40,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Для дослідження використані методи виготовлення серій гістологічних і топографоанатомічних зрізів, графічного і пластичного реконструювання, мікроскопії і морфометрії.

Результати дослідження. На 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку людини (передплоди 17,8–18,0 мм ТКД) поздовжній розмір закладки глотки становить $1,4 \pm 0,1$ мм. Вентральна стінка закладки глотки чітко не визначається, оскільки вона щільно зростається із стінками суміжних органів. Дорсальна стінка глотки на всьому протязі майже однакової товщини – $118,0 \pm 4,0$ мкм. Епітелій, який вистилає глотку, як і в зародковому періоді розвитку, тришаровий, циліндричний, ядра клітин у всіх шарах переважно займають апікальне положення. Впродовж всього періоду закладки глотки товщина слизової оболонки дорівнює $24,0 \pm 2,0$ мкм. М'язова оболонка стінки глотки на цій стадії ембріогенезу ще не диференціюється і представлена щільним шаром клітин мезенхіми, частина яких має видовжену форму і розташовується косо щодо епітеліальної вистилки глотки. Лійкоподібне заглиблення, яке з'являється на дорсальній стінці у каудальній частині глотки, з кінця зародкового періоду розвитку, стає більш вираженим, відстань між його краями на сагітальному зрізі становить $30,4 \pm 1,3$ мкм. Лійкоподібне заглиблення відповідає нижній межі глотки, що відповідає місцю формування звуження глотки при переході у стравохід. Наприкінці 7 тиж-

ня внутрішньоутробного розвитку (передплоди 18,2–20,0 мм ТКД) чітко виявляється закладка надгортанного хряща і вхід до гортані, останній виражений і знаходиться між надгортанником з одного боку, та черпакуватими потовщеннями, з іншого. Просвіт закладки глотки на сагітальних зрізах має вигляд лійки з двома стінками: задньою, яка простежується на всьому своєму протязі органу, та передньою – нерівною, із підвищеннями та заглибленнями (рис. 1).

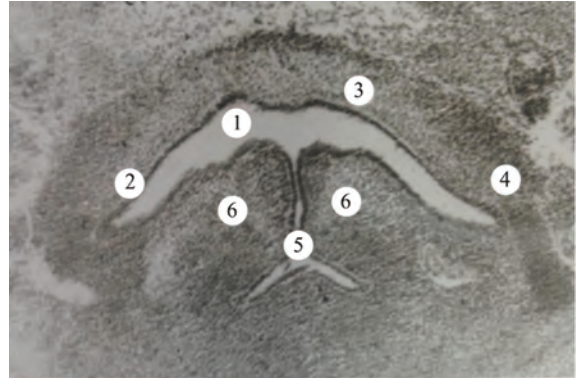


Рис. 1. Горизонтальний зріз передплода 19,6 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. Мікрофото. Об.8, ок.7:

1 – порожнина гортанної частини глотки; 2 – епітеліальна вистилка гортанної частини глотки; 3 – підслизовий прошарок основи гортанної частини глотки; 4 – закладка м'язової оболонки глотки; 5 – закладка гортані; 6 – закладка хрящової основи гортані

У передплодів 21,0–23,0 мм ТКД поздовжній розмір закладки глотки становить $1,98 \pm 0,10$ мм. Внаслідок росту гортані змінюється будова гортанної частини глотки і визначається її каудальна межа, яка відповідає рівню нижнього краю зачатка перснеподібного хряща гортані. Саме на місці переходу бічних стінок гортанної частини глотки у передню її стінку з'являються дві заглибини, грушоподібної форми. З середини 8-го тижня пренатального періоду розвитку стають чітко виразними дві частини глотки: краніальна, широка – ротова та каудальна, розташована дорсальніше гортані – гортанна (рис. 2).

Просвіт гортанної частини глотки в тричі менший за просвіт її ротової частини. Товщина стінки глотки у краніальній частині дорівнює $96,0 \pm 6,0$ мкм, а у каудальній частині органу – $126,0 \pm 6,4$ мкм. Особливістю даної стадії ембріогенезу є зміна структури епітеліальної вистилки просвіту глотки у деяких її відділах. Так, на краніодорсальній стінці закладки з'являється одно- та двошаровий циліндричний епітелій товщиною $19,2 \pm 2,2$ мкм. Ядра його клітин переважно округлої форми, діаметром $2,2 \pm 0,1$ мкм. У зовнішньому шарі епітелію ядра займають

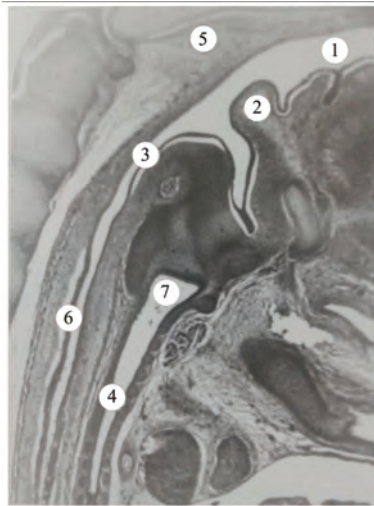


Рис. 2. Сакітальний зріз передплота 23,8 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофото. Об.3, ок.7:

- 1 – ротова частина глотки; 2 – закладка надгортанника;
3 – гортанна частина глотки; 4 – закладка трахеї;
5 – закладка основи черепа; 6 – закладка стравоходу;
7 – закладка гортані

переважно базальне положення, а у внутрішньому шарі епітелію – апікальне. Решта площі слизової оболонки закладки глотки вкрита тришаровим циліндричним епітелієм. У передплотів 23,8–25,0 мм ТКД з клітин мезенхіми, яка оточує стінку закладки глотки, поступово починає диференціюватися м'язова оболонка органа. Частина цих клітин набуває видовженої форми і розташовується концентрично навколо просвіту закладки глотки. Товщина цієї оболонки може досягати $8,0 \pm 0,6$ мкм. Між слизовою та м'язовою оболонками передплоти 28,0 – 30,0 мм ТКД. Наприкінці 8–го тижня внутрішньоутробного розвитку, протяжність закладки глотки становить $2,4 \pm 0,2$ мм. Товщина стінки глотки суттєво не змінюється і у її краніальній частині дорівнює $132,0 \pm 10,0$ мкм, а у ділянці переходу глотки у стравохід сягає до $168,0 \pm 8,0$ мкм (рис. 3).

Епітелій, що вистилає просвіти закладки глотки, тришаровий циліндричний, товщина якого дещо зменшується в порівнянні з попередньою стадією розвитку, і становить $2,0 \pm 0,2$ мкм. Ядра його клітин переважно округлої форми, висотою $4,8 \pm 0,2$ мкм, займають середнє положення. Зовнішній шар утворений циліндричним епітелієм, що примикає до основної перетинки базальної мембрани товщиною $1,8 \pm 0,4$ мкм. У деяких ділянках гортанної частини глотки виявляється двошаровий циліндричний епітелій. Висота його клітин, як і клітин тришарового епітелію у передплотів цієї вікової групи становить $10,6 \pm 0,6$ мкм. Ядра його клітин, величиною $3,6 \pm 0,4$ мкм, локалізуються на різних рівнях: у зовнішньому шарі вони займають базальне по-

ложення, а у внутрішньому шарі – переважно апікальне. На цій стадії розвитку більш чітко візуалізується основна перетинка товщиною $2,8 \pm 0,4$ мкм. Навколо закладки слизової оболонки глотки відмічається більш чітка просторова орієнтація клітин мезенхіми, які розташовуються більш щільно, ніж у передплотів 23,8–25,0 мм ТКД. Товщина його сягає $5,8 \pm 0,4$ мкм. У ділянці дорсальної стінки закладки глотки відбувається злиття окремих видовжених міобластів, які набувають певної орієнтації і розташовуються паралельно слизовій оболонці органа. Внаслідок чого утворюються видовженої форми волокна, що містять від двох до п'яти ядер. Між скупченнями цих волокон розташовуються синцитіальні клітини мезенхіми.

На 9 тижні внутрішньоутробного розвитку (передплоти 36,0–38,0 мм ТКД) поздовжній розмір закладки глотки дорівнює $3,0 \pm 0,2$ мм. Товщина стінки закладки глотки значно збільшується і становить у краніальній частині органу $184,0 \pm 1,8$ мкм, а у ділянці переходу глотки у стравохід – $218,0 \pm 1,6$ мкм. На цій стадії ембріогенезу спостерігається подальша структурна перебудова глотки. В деяких місцях дорсальної стінки гортанної частини глотки, відбувається заміна циліндричного тришарового епітелію на чотиришаровий циліндричний епітелій, який на відміну від попередника дещо товщий і дорівнює $30,0 \pm 0,2$ мкм. Ядра займають теж саме положення, що і в тришаровому епітелії, але мають дещо менші розміри ($4,0 \pm 0,6$ мкм). Як і у передплотів попередньої вікової групи на даному етапі розвитку у каудальній частині глотки в деяких місцях задньої та бічних стінках виявляється двошаровий циліндричний епітелій. Продовжується формування м'язової оболонки стінки глотки, зачатки м'язів представлені великими пластами м'язових трубочок, що мають декілька ядер та не

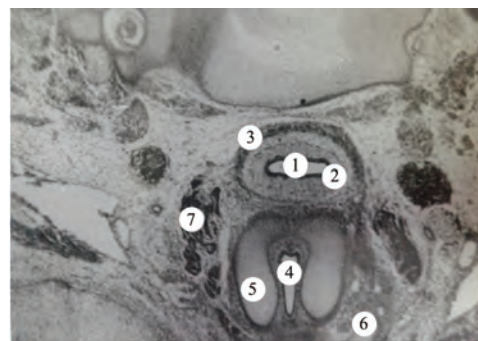


Рис. 3. Горизонтальний зріз передплота 28,0 мм ТКД. Забарвлення ван Гізоном. Мікрофото. Об.3, ок.7:

- 1 – гортанна частина глотки; 2 – закладка слизової оболонки глотки; 3 – закладка м'язової оболонки глотки;
4 – порожнина гортані; 5 – закладка перснеподібного хряща; 6 – закладка щитоподібного хряща; 7 – закладка щитоподібної залози

великою кількістю міофібрил, розташованих по периферії. Межі між м'язами–стискачами глотки не визначаються. Піднебінноглоткові та шилоглоткові м'язи мають вигляд тоненьких тяжів, що складаються із щільно розташованих одна до одної м'язових трубочок. Зачатки м'язів глотки оточені зародковою сполучною тканиною. Протягом 9–го тижня ембріонального розвитку внаслідок поступового зростання в горизонтальному напрямку піднебінних відростків верхніх щелеп значно збільшується до $3,8 \pm 0,28$ мм передньозадній розмір носової порожнини та утворюється вторинне піднебіння. При цьому верхня частина первинної ротової порожнини за допомогою піднебінних відростків відокремлюється і стає частиною носової порожнини, яка позаду закінчується вторинними хоанами, неправильної трикутної форми, висотою $438,0 \pm 4,0$ мкм та шириною $674,0 \pm 2,0$ мкм, а до кінця 9 тижня внутрішньоутробного розвитку хоани набувають кулястої форми $778,0 \pm 0,6$ мкм у поперечнику та висотою $658,0 \pm 0,4$ мкм, що свідчить про остаточне відокремлення вторинної носової порожнини від вторинної ротової порожнини. У каудальній частині глотка сплюснена у вентродорсальному напрямку, а в серединній сагітальній площині межує ззаду з хребтовим стовпом. Наприкінці 9 тижня пренатального періоду онтогенезу (передплідді $38,0$ – $40,0$ мм ТКД) довжина глотки становить $3,22 \pm 0,1$ мм, у ній розрізняються дві частини: краніальна – розширена та каудальна – звужена в декілька разів. Найбільш виражене звуження закладки глотки відповідає рівню каудального краю перснеподібного хряща – місце переходу глотки у стравохід – глоткове звуження стравоходу. Товщина стінки закладки глотки на всьому протязі неоднакова: у краніальній частині вона дорівнює $206,0 \pm 2,0$ мкм, а каудальній частині сягає $248,0 \pm 6,0$ мкм, причому передня стінка закладки глотки в деяких місцях товстіша ніж задня на $12,0 \pm 0,1$ мкм. У передплідді $40,0$ – $41,0$ мм ТКД чітко визначається скелетотопія всіх трьох частин глотки: носова та ротова частини розташовуються на рівні верхнього краю першого шийного сегменту, а гортанна її частина – на рівні другого та третього шийних сегментів. Вентральніше цієї частини глотки розміщується закладка гортані з добре вираженою закладкою її хрящів.

Обговорення отриманих результатів. Отримані нами дані свідчать про те, що становлення ембріотопіграфії глотки протягом 7–9 тижнів внутрішньоутробного розвитку знаходиться у тісному синтопічному взаємозв'язку із суміжними органами: ротовою порожниною, носовою порожниною, піднебінням, гортанню, легеньями, стравоходом, хребтом. На початку передпліддового періоду розвитку чітко помітна закладка надгортанного хряща [1, 7].

Встановлена особливість, що притаманна даній стадії внутрішньоутробного розвитку – заміщення тришарового, циліндричного епітелію, що вистилає глотку, на чотиришаровий, циліндричний, клітинні ядра клітин якого у всіх шарах переважно займають апікальне положення, а також поступово починає диференціюватися м'язова оболонка органа [2].

Висновки

1. Процес становлення будови і топографії глотки відбувається у краніокаудальному напрямку.
2. Синтопічні взаємовпливи інтенсивно проявляються упродовж 7–9 тижнів внутрішньоутробного розвитку, про що свідчить варіабельність зовнішньої будови, розмірів і топографії, скелетотопія.
3. Зміна скелетотопії глотки у передплідді 7–9 тижнів зумовлені постійним тісним топографоанатомічним взаємозв'язком з ротовою і носовою порожниною, піднебінням, гортанню, легеньями, стравоходом і хребтом.
4. Наприкінці 7–го тижня внутрішньоутробного розвитку чітко помітна закладка надгортанного хряща, вхід до гортані виражений і знаходиться між надгортанником з одного боку, та черпакуватими потовщеннями з іншого.
5. З кінця 9–го тижня внутрішньоутробного розвитку розпочинається диференціація носової частини глотки.
6. Особливістю морфогенезу глотки на 7–9 тижнях внутрішньоутробного розвитку є зміна структурою організації епітеліальної вистилки. В деяких місцях дорсальної стінки гортанної частини глотки відбувається заміна циліндричного тришарового епітелію на чотиришаровий циліндричний епітелій.

Перспективи подальших досліджень. Раціональним є дослідження топографо–анатомічних особливостей глотки в різні вікові періоди онтогенезу людини для встановлення індивідуальної та вікової анатомічної мінливості глотки в нормі та морфологічних передумов виникнення вад розвитку.

References

1. Nao Hiwatashi, Satoshi Ohno. Development and regeneration of the oral cavity and the pharynx. *Regenerative Medicine in Otolaryngology*. 2015; 2015: 109–27. doi: 10.1007/978-4-431-54856-0_8
2. Halcry–Kowalik L, Wysocki R, Posio V. The delay of pharyngeal phase initiation vs the course of the deglutition act in patients after partial or total tongue excision due to oral cancer. *Annale Academiae Medicae Stetinesis*. 2006 Jan; 52 (Suppl 3): 79–90. [Polish] PMID: 17939204
3. Moisyenko RO. Chastota i struktura zahvorjivanosti ditej v Ukraini ta shljahi ii znizhennja. *Perinatologija i pediatrija*. 2009; 4(40): 23–6. [Ukrainian]

4. Protsak TV, Zabrodskaya OS, Pantiuk KA, Yakovets KI. Congenital anomalies of oral cavity and pharynx. *Buk Med Herald*. 2017; 2(82): 153–5. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.2.82.2.2017.80
5. Varga I, Pospisilova V, Gmitterová K, Galfiova P, Polak S, Galbavy S. The phylogenesis and ontogenesis of the human pharyngeal region focused on the thymus, parathyroid, and thyroid glands. *Neuro endocrinology letters*. 2009Jan; 29(6): 837–45. PMID: 19112385
6. Potoc'ka OL. *Morfofunkcional'na harakteristika limfoidnih utvoren' gortani ljudini v ontogenezi ta ih reaktivni zmini*. Abstr. PhDr. (Med.). Ternopil': 2009; 20 p. [Ukrainian]
7. Makar BG, Popeljuk OMV, Jakovec KI. Suchasni pogljadi na morfogenezu i topografoanatomiczni vzajemvidnoshennja gortani v rann'omu ontogenezi ljudini: (ogljad lit). *Bukovins'kij med visnik*. 2009; 13(2): 100–3. [Ukrainian]
8. Khmara TV, Ahtemijchuk JuT, Gulik RP. Eponimichni nazvi struktur u klinichnij anatomii golovi ta shii. *Klin anat ta oper hirurgija*. 2010; 9(1): 117–22. [Ukrainian]
9. Vyssaryonov SV, Kokushyn DN, Belyanchikov SM, Murashko VV, Kartavenko KA. Operativnoe lechenie vrozhdennoy deformatsyy hrudopoyasnynohogo otdela pozvonochnyka u detey. *Ortopedyia, travmatolohyia y vosstanovitel'naya khyrurhyia det'skoho vozrasta*. 2013; 1(1): 10–5. [Russian]
10. Kryvets'kyy VV, Besplitnik MH, Narsiya VI, Kryvets'kyy IV. Rozvytok struktur khrebtovoho stovpa v prenatal'nomu periodi ontogenezu lyudyny. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2017; 1: 287–90. [Ukrainian]

УДК 611.321.013–053.15

ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОТОПОГРАФИИ ГЛОТКИ У ПРЕДПЛОДОВ 7–9 НЕДЕЛЬ

Руснак В. Ф., Лопушняк Л. Я., Процак Т. В.,

Гордиенко В. В., Герасим Л. Н.

Резюме. На основании проведенных морфологических методов исследования изучены и последовательно проанализированы топографо–анатомические особенности глотки предплодов человека. Становление эмбриотопографии глотки тесно связано с морфогенезом смежных органов: носовой и ротовой полостями, небом, гортанью и пищеводом.

В конце 7 недели внутриутробного развития (предплоды 18,2–20,0 мм ТКД) четко определяется закладка надгортанного хряща, вход в гортань выражена и находится между надгортанником с одной стороны и черпаловидными утолщениями, с другой стороны. С середины 8 недели пренатального периода развития становятся четко выразительными две части глотки: краниальная, широкая – ротовая и каудальная, расположена дорсальнее гортани – гортанная. Просвет гортанной части глотки в 3 раза меньше просвета ротовой части глотки.

В течение 9 недели эмбрионального развития в результате постепенного роста в горизонтальном направлении небных отростков верхних челюстей значительно увеличивается переднезадний размер носовой полости ($3,8 \pm 0,28$ мм) и образуется вторичное небо. При этом верхняя часть первичной ротовой полости с помощью небных отростков верхних челюстей отделяется и становится частью носовой полости, которая позади заканчивается вторичными хоанами, неправильной треугольной формы, высотой $438,0 \pm 0,6$ мкм и шириной $672,0 \pm 1,4$ мкм. К концу 9 недели внутриутробного развития хоаны приобретают шаровидной формы $780,0 \pm 0,2$ мкм в поперечнике и высотой $658,0 \pm 0,4$ мкм, что свидетельствует об окончательном отделении вторичной носовой полости от вторичной полости рта.

Установлено, что в динамике общего формирования глотки наблюдается краниокаудальный градиент развития, где каудальная граница на протяжении всего предплодового периода постепенно смещается по вертикальной оси. Характерной особенностью данного периода морфогенеза глотки является изменение структуры эпителиальной выстилки. В некоторых местах дорсальной стенки гортанной части глотки наблюдается замещение цилиндрического трехслойного эпителия на четырехслойный цилиндрический эпителий.

Ключевые слова: глотка, морфогенез, предплод, человек.

UDC 611.321.013–053.15

Features of Pharyngeal Embryotopography in 7–9 Weeks Prefetus

Rusnak V., Lopushniak L., Protsak T., Gordienko V., Gerasym L.

Abstract. The purpose of the study was to investigate the features of embryotopography of the pharynx and adjacent structures in the prefetus 7–9 weeks of human prenatal development.

Material and methods. The study was conducted on 11 human prefetuses of 7–9 weeks (prefetus 17.8–40.0 mm PCL) in compliance with the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation (1964–2008), as well as the Order of the

Ministry of Health of Ukraine N 690 (September 23, 2009). In our study we used methods of making histological and topographic–anatomical sections, graphic and plastic reconstruction, microscopy and morphometry.

Results and discussion. On the basis of the conducted morphological methods, the topographic–anatomical features of the pharynx in the human prefetus were studied and sequentially analyzed. The formation of the embryo topography of the pharynx is closely related to the morphogenesis of the adjacent organs: nasal and oral cavities, palate, larynx and esophagus. The funnel–like recess, which appears on the dorsal wall in the caudal part of the pharynx, becomes more pronounced from the end of the germinal period of development, the distance between its edges in the sagittal section is 30.4 ± 1.3 mcm. The funnel cavity corresponds to the lower border of the pharynx, which corresponds to the place of formation of narrowing of the pharynx at the transition into the esophagus. At the end of the 7th week of prenatal development (prefetus 18,2–20,0 mm PCL), the tab of the epiglottis is clearly defined, the entrance to the larynx is pronounced and is located between the epiglottis on one side and the thickening on the other. From the middle of the 8th week of the prenatal development period, two parts of the pharynx become clear: cranial, wide – oral and caudal, located more dorsally than the larynx – laryngeal– pharynx. The lumen of larynx and pharynx is 3 times smaller than the lumen of the oral part of the pharynx. During the 9th week of embryonic development, the anterior posterior size of the nasal cavity (3.8 ± 0.28 mm) and the secondary palate are significantly increased due to the gradual growth in the horizontal direction of the palatal processes of the upper jaws. In this case, the upper part of the primary oral cavity is separated by the palatal processes of the upper jaws and becomes part of the nasal cavity, which behind ends with secondary hoans, irregular triangular shape, height $438,0 \pm 0,6$ mcm and width $672,0 \pm 1,4$ mcm. By the end of the 9th week of intrauterine development, the hoans have a spherical shape of 780.0 ± 0.2 mcm in diameter and a height of 658.0 ± 0.4 mcm, which indicates the final separation of the secondary nasal cavity from the secondary oral cavity.

Conclusion. The study results showed that in the dynamics of general pharyngeal formation there was a craniocaudal gradient of development, where the caudal border gradually shifts along the vertical axis throughout the prefetus period. A characteristic feature of this period of pharyngeal morphogenesis is the change in the structure of the epithelial lining. In some places, the dorsal wall of the laryngeal portion of the pharynx is replaced by a cylindrical three–layered epithelium by a four–layered cylindrical epithelium.

Keywords: pharynx, morphogenesis, prefetus, human.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.086

УДК 616.318-089.844: 57.084.1:546.82

Рябоконт Є. М., Шатов П. О., Горголь Н. І.,
Каміна Т. В., Стоян О. Ю.

ВПЛИВ ТИТАНОВИХ КЛІПС ДЛЯ ІНТРАОРАЛЬНОГО ПІРСИНГУ НА ДИНАМІКУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Харківський національний медичний університет, Україна

paul.shatov88@gmail.com

Використання імплантатів з різного матеріалу в медицині є на сьогодні досить актуальною проблемою. На сьогодні залишається актуальним питання визначення впливу титанових кліпс на репаративну регенерацію рани язика та щоки в динаміці після імплантації.

Мета дослідження – встановити вплив титанових кліпс на динаміку ранового процесу в тканинах щоки та язика після імплантації експериментальним тваринам.

Експеримент проводився у 2015 році на кроликах лінії шиншилла (n=8), тваринам було імплантовано титанові кліпси у м'які тканини язика та щоки. Для вивчення динаміки зміни каналу пірсингу було проведено гістологічні дослідження на 7, 14, 28 та 60 добу після імплантації.

На 7 добу рановий канал язика та щоки заповнений великим об'ємом гнійно-некротичного ексудату та детриту, стінка з ділянками некрозу та вираженою запальною інфільтрацією, яка представлена нейтрофільними гранулоцитами; епітеліальний регенерат за ходом ранового каналу не сформований, у більшій частині щоки – без епітелізації. На 14 добу ранові канали язика та щоки заповнені великим об'ємом гнійно-некротичного детриту, епітеліальний регенерат переривчастий, нерівномірний за товщиною з ознаками гіпер- та паракератозу. У стінці ранових каналів визначаються ділянки некрозу та виражена запальна інфільтрація, представлена нейтрофільними гранулоцитами; у рановому каналі щоки також формуються акантотичні розростання. На 28 добу епітелізації рановий канал язика епітелізовано з дорсальної та вентральної поверхні, епітелій переривчастий, нерівномірний за товщиною з ознаками акантозу, гіпер- і паракератозу. Субепітеліально визначається грануляційна тканина, слабо фуксинофільні колагенові волокна, небагаточисельні клітини фібробластичного ряду, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та нейтрофільні гранулоцити; у рановому каналі щоки визначається його нерівномірна епітелізація з ділянками некрозу та нейтрофільни-

ми гранулоцитами, епітелій має ознаки гіпер-, паракератозу та акантозу, грануляційна тканина – з вираженням набряком та запальною інфільтрацією. На 60 добу рановий канал язика вкрито витонченим багатошаровим плесканим епітелієм з ознаками гіперкератозу, паракератозу і акантозу, субепітеліально – грануляційна тканина з волокнистими структурами, поодинокими фібробластами та судинами. В стінці ранового каналу зберігаються ділянки запальної інфільтрації, у глибоких відділах язика – запалення за участю нейтрофільних гранулоцитів. У рановому каналі щоки також визначається формування акантотичних та псевдоепітеліоматозних розростань; формування об'ємної грануляційної тканини на пізніх термінах регенеративного процесу може призвести до формування у місці пірсингу келоїдних рубців.

Ключові слова: інтраоральний пірсинг, кролики, титанові кліпси, інтраоральна імплантація, келоїдні рубці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України та є складовою частиною загальної теми науково-дослідної роботи «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № державної реєстрації 0113U002274.

Вступ. Використання імплантатів з різного матеріалу в медицині є на сьогодні досить актуальною проблемою. За даними В. О. Богуслаєва із співавт. [1], імплантати із титану мають низку позитивних якостей: високу біологічну інертність, корозійну стійкість і високі механічні властивості. При цьому біосумісність імплантатів з титанових сплавів досягають за рахунок застосування біосумісних покриттів. У стоматологічній практиці титан для виготовлення імплантатів використовують досить часто, в тому числі застосовують різні покриття для покращення його імплантаційних характеристик, в тому числі й антибактеріальних якостей [2-4]. За

даними А. М. Потапчука [5], дентальні імплантати не повинні викликати болю та місцевого запалення. За даними I. Karferer із співавт. [6], під час пірсингу язика у пацієнтів було знайдено підвищену кількість стафілококів на титанових імплантатах, що може свідчити про підвищений ризик ускладнень. Експериментальне дослідження 2004 року щодо клініко-патологічної характеристики пірсингу язика у собак з титановими імплантатами виявило розростання волокнистої сполучної тканини із вторною епітелізацією та розвитком гранульоматозного запалення [7]. Однак це дослідження є поодиноким, що робить актуальним питання визначення впливу титанових кліпс на репаративну регенерацію рани язика та щоки в динаміці після імплантації.

Мета дослідження – встановити вплив титанових кліпс на динаміку ранового процесу в тканинах щоки та язика після імплантації експериментальним тваринам.

Матеріал і методи досліджень. Експеримент проводився у 2015 році на кроликах лінії шиншилла ($n=8$). Всі дослідження були проведені відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986) та затверджені протоколом № 6 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 5 червня 2013 р.

Тваринам було імплантовано титанові кліпси у м'які тканини язика та щоки. Для вивчення динаміки зміни каналу пірсингу було проведено гістологічні дослідження на 7, 14, 28 та 60 добу після імплантації. Морфологічні дослідження м'яких тканин язика та щоки проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії та кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету. В основу цього дослідження покладено морфологічне дослідження перебігу запального процесу при використанні титанових пірсингових кліпс. У виведених з експерименту тварин відбирали фрагменти язика та щоки з ділянок встановлення кліпс. Одержаний матеріал фіксували у 10%-му водному розчині нейтрального формаліну. Після закінчення спиртової проводки матеріал піддавали парафіновій проводці, після чого виготовляли зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м. Фарбування гематоксиліном та еозином використовували для оцінки загального стану досліджуваних тканин, фарбування за Ван Гізоном – для виявлення та диференціації сполучнотканинних структур [8]. Вивчення та описання мікропрепаратів та мікроскопічне фотографування проводили на мікроскопі "Olympus" BX-41 (Японія).

Результати дослідження та їх обговорення. На 7 добу рановий канал язика на поперечному

зрізі широкий, заповнений великим об'ємом гнійно-некротичного ексудату. У стінці ранового каналу визначаються ділянки некрозу та виражена запальна інфільтрація, яка представлена нейтрофільними гранулоцитами (рис. 1-а). Епітеліальний регенерат за ходом ранового каналу не сформований. По краях ранового каналу визначається грануляційна тканина з багаточисельними судинами, дифузно інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами. Волокнисті структури грануляційної тканини слабо фуксинофільні, розташовані хаотично, переважно периваскулярно. У ділянках, де рановий канал проходить через поперечно-смугасті м'язи язика, визначається дифузна нейтрофільна інфільтрація. На 7 добу у просвіті поперечного зрізу ранового каналу щоки визначається гнійно-некротичний детрит, у більшій частині – без епітелізації. Рідко у краях каналу присутні острівці багаточисельного плескато епітелію. Присутня в стінці ранового каналу грануляційна тканина характеризується вираженим набряком та вираженою запальною інфільтрацією нейтрофільними гранулоцитами (рис. 1-б).

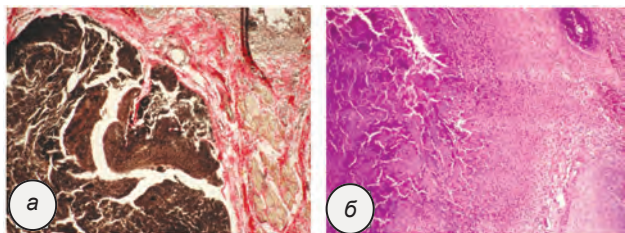


Рис. 1. Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 7 добу після імплантації титанової кліпси:

а – гнійно-некротичний детрит на поперечному зрізі ранового каналу язика. 36×100 . Фарбування за Ван Гізоном; б – гнійно-некротичний детрит в рановому каналі щоки та стінка каналу, інфільтрована нейтрофілами. 36×100 . Фарбування гематоксиліном та еозином

На 14 добу рановий канал язика на поперечному зрізі заповнений великим об'ємом гнійно-некротичного детриту. Пласт епітеліального регенерату переривчастий, нерівномірний за товщиною: від тонкого до різко потовщеного з акантотичними розростаннями, ознаками гіпер- та паракератозу. У стінці ранового каналу визначаються ділянки некрозу та виражена запальна інфільтрація, представлена нейтрофільними гранулоцитами. По краях ранового каналу визначається грануляційна тканина з багаточисельними судинами та елементами лімфо-плазмочитарного, макрофагального та фіброblastичного ряду. Базальні мембрани судин грануляційної тканини тонкі. Волокнисті структури грануляційної тканини слабо фуксинофільні та розташовані хаотично, переважно – периваскулярно (рис. 2-а).

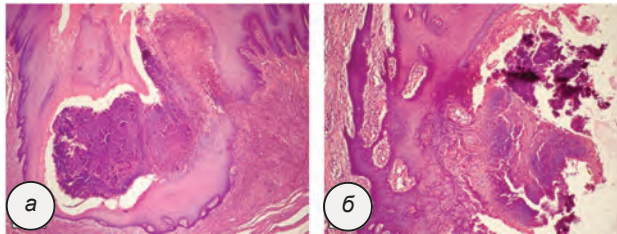


Рис. 2. Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 14 добу після імплантації титанової кліпси:

а – просвіт ранового каналу язика, заповнений гнійним ексудатом, епітеліальний пласт з ознаками гіпер- і паракератозу. 36.×40. **б** – фрагмент поперечного зрізу ранового каналу щоки: некроз епітелію та його інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами. 36.×100. Фарбування гематоксиліном та еозином

На 14 добу у просвіті поперечного зрізу ранового каналу щоки визначається гнійно некротичний ексудат, канал епітелізовано по всьому колу, однак часто новоутворений епітелій вторинно некротизований, а зони некрозу дифузно інфільтровані нейтрофільними гранулоцитами. Багатошаровий плескатий зроговілий епітелій характеризується ознаками гіпер- і паракератозу, а також формуванням акантотичних розростань. Прилегла до епітелію грануляційна тканина – з вираженим набряком та запальною інфільтрацією та участю нейтрофільних гранулоцитів (**рис. 2-б**).

На 28 добу епітелізації рановий канал язика епітелізовано як з дорсальної, так і з вентральної поверхні. При цьому пласт епітеліального регенерату переривчастий, нерівномірний за товщиною – від тонкого до різко потовщеного з ознаками акантозу, гіпер- і паракератозу. Субепітеліально визначається грануляційна тканина, колагенові волокна якої характеризуються слабкою фуксинофілією, що свідчить про уповільнення процесів дозрівання колагену. Серед клітинних елементів грануляційної тканини присутні небагаточисельні клітини фібробластичного ряду, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та нейтрофільні гранулоцити (**рис. 3-а**).

На 28 добу на поперечному зрізі ранового каналу щоки визначається його епітелізація, при цьому пласт епітеліального регенерату нерівномірний за товщиною, з ділянками некрозу, дифузно інфільтрованого нейтрофільними гранулоцитами. У новоутвореному епітелії є ознаки гіпер-і паракератозу, а також акантозу. Прилегла до епітелію грануляційна тканина займає значний об'єм у стінці ранового каналу, характеризується вираженим набряком та запальною інфільтрацією за участю нейтрофільних гранулоцитів (**рис. 3-б**).

На 60 добу повздовжній зріз ранового каналу язика епітелізовано, багатошаровий плескатий епітелій з ознаками гіперкератозу, паракератозу і

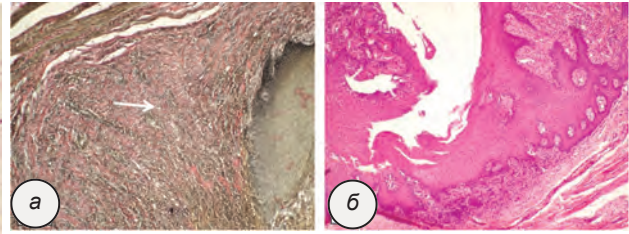


Рис. 3. Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 28 добу після імплантації титанової кліпси:

а – фрагмент стінки ранового каналу язика: колагенові волокна грануляційної тканини слабо фуксинофільні (стрілка). 36.×100. Фарбування пікрофуксин за Ван Гізоном. **б** – фрагмент поперечного зрізу ранового каналу щоки: набряк та виражена нейтрофільна інфільтрація прилеглої до епітелію грануляційної тканини. 36.×100. Фарбування гематоксиліном та еозином

акантозу (**рис. 4-а**). Місцями епітеліальне вистилання витончена або відсутня. Субепітеліально підлягає дозріваюча грануляційна тканина, яка представлена фуксинофільними волокнистими структурами, які мають пучкову будову, не багаточисельними фібробластами та невеликою кількістю судин. В стінці ранового каналу зберігаються ділянки запальної інфільтрації, представлена лімфатичними та макрофагальними елементами з нейтрофільними гранулоцитами. У глибоких відділах язика зберігається запалення за участю нейтрофільних гранулоцитів.

На 60 добу при поперечному зрізі ранового каналу щоки визначається його епітелізація, при цьому багатошаровий плескатий зроговілий епітелій регенерату – нерівномірної товщини, характеризується ознаками гіпер- і паракератозу, а також формуванням акантотичних та псевдоепітеліоматозних розростань (**рис. 4-б**). Зовні до стінки ранового каналу підлягає дозріваюча грануляційна тканина з фуксинофільними волокнистими структурами, яка складається у пучки, не багаточисельними фібробластами та невеликою кількістю судин.

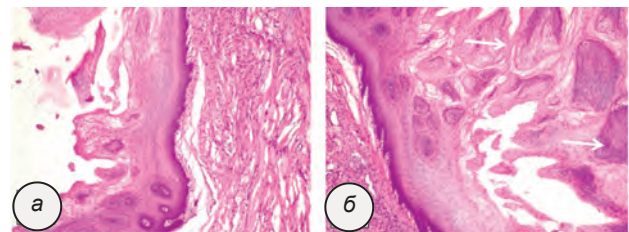


Рис. 4. Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 60 добу після імплантації титанової кліпси:

а – фрагмент зрізу ранового каналу язика: епітелій з ознаками гіперкератозу, паракератозу і акантозу. **б** – фрагмент зрізу каналу щоки: епітелій з ознаками гіпер- і паракератозу, акантозу та псевдоепітеліальними розростаннями (стрілки). 36.×100. Фарбування гематоксиліном та еозином

Таким чином, в результаті досліджень було встановлено, що терміни резорбції та відторгнення некротичних тканин у рановому каналі було досить уповільненими. Очевидно, виражені запальні та дисциркуляторні зміни порушують процеси колагенізації, уповільнюють перетворення грануляційної тканини у сполучну [9]. Наслідком цього є уповільнення епітелізації ранового каналу, формування ранових процесів, що тривало не загоюються. Також у частині спостережень відзначається формування об'ємної грануляційної тканини, яка схильна до вторинного запалення та некрозу, на пізніх термінах регенеративного процесу – формуванню сполучнотканинного регенерату, який, очевидно, може призвести до формування у місці пірсингу келоїдних рубців. Келоїдні рубці в свою чергу є результатом дизгенеративної сполучної тканини дерми. Для розвитку патологічного рубцювання мають значення регіональні особливості кровообігу в шкірі та його місцеві порушення при травмі [10], що, очевидно, має місце у результаті інтраорального пірсингу.

Висновки

1. На 7 добу рановий канал язика та щоки заповнений великим об'ємом гнійно-некротичного екссудату та детриту, стінка з ділянками некрозу та вираженою запальною інфільтрацією, яка представлена нейтрофільними гранулоцитами; епітеліальний регенерат за ходом ранового каналу не сформований, у більшій частині щоки – без епітелізації.
2. На 14 добу ранові канали язика та щоки заповнені великим об'ємом гнійно-некротичного детриту, епітеліальний регенерат переривчастий, нерівномірний за товщиною з ознаками гіпер- та паракератозу. У стінці ранових каналів визначаються ділянки некрозу та виражена запальна

інфільтрація, представлена нейтрофільними гранулоцитами; у рановому каналі щоки також формуються акантотичні розростання.

3. На 28 добу епітелізації рановий канал язика епітелізовано з дорсальної та вентральної поверхні, епітелій переривчастий, нерівномірний за товщиною з ознаками акантозу, гіпер- і паракератозу. Субепітеліально визначається грануляційна тканина, слабко фуксинофільні колагенові волокна, небагаточисельні клітини фібробластичного ряду, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та нейтрофільні гранулоцити; у рановому каналі щоки визначається його нерівномірна епітелізація з ділянками некрозу та нейтрофільними гранулоцитами, епітелій має ознаки гіпер-, паракератозу та акантозу, грануляційна тканина – з вираженим набряком та запальною інфільтрацією.
4. На 60 добу рановий канал язика вкрито витонченим багат шаровим плескати́м епітелієм з ознаками гіперкератозу, паракератозу і акантозу, субепітеліально – грануляційна тканина з фуксинофільними волокнистими структурами, поодинокими фібробластами та судинами. В стінці ранового каналу зберігаються ділянки запальної інфільтрації, у глибоких відділах язика – запалення за участю нейтрофільних гранулоцитів. У рановому каналі щоки також визначається формування акантотичних та псевдоепітеліоматозних розростань; формування об'ємної грануляційної тканини на пізніх термінах регенеративного процесу може призвести до формування у місці пірсингу келоїдних рубців.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити динаміку ранового процесу після інтраоральної імплантації кліпс, виготовлених з інших матеріалів в експерименті на тваринах.

References

1. Bohuslayev VO, Todurov BM, Chorny VM, Tsyvirko EI, Shalomyeyev VA, Zelenyuk YuO. Istorychni aspekty ta perspektyvy vykorystannya lyvarnykh mahniyevykh splaviv dlya implantativ u medytsyni. *Metallurhiya*. 2015; 1(33): 115–9. [Ukrainian]
2. Starikov LS, Starikov VV. Osobennosti primeneniya titana dlya izgotovleniya stomatologicheskikh implantatov. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014; 2(108): 160–3. [Russian]
3. Lampé I, Beke D, Biri S, Csarnovics I, Csik A, Dombrádi Z, et al, Hegedűs C. Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology. *Int J Nanomedicine*. 2019 Jul 1; 14: 4709–21. PMID: 31308654. PMCID: PMC6616303. Doi: 10.2147/IJN.S197782
4. Li X, Qi M, Sun X, Weir MD, Tay FR, Oates TW, et al. Surface treatments on titanium implants via nanostructured ceria for antibacterial and anti-inflammatory capabilities. *Acta Biomater*. 2019 Aug; 94: 627–43. PMID: 31212111. doi: 10.1016/j.actbio.2019.06.023
5. Potapchuk AM, Rusyn VV, Mel'nychuk DV, Fabrytsiy II. Faktory ryzyku dental'noyi immediat-implantatsiyi. *Naukovyy visnyk Uzhhorod's'koho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2010; 39: 224–9. [Ukrainian]
6. Kapferer I, Beier US, Persson RG. Tongue piercing: the effect of material on microbiological findings. *J Adolesc Health*. 2011 Jul; 49(1): 76–83. PMID: 21700161. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.10.008
7. López Jornet P, Vicente Ortega V, Yáñez Gascón J, Cozar Hidalgo A, Pérez Lajarín L, García Ballesta C, et al. Clinicopathological characteristics of tongue piercing: an experimental study. *J Oral Pathol Med*. 2004 Jul; 33(6): 340–5. PMID: 15200482. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2004.00219.x
8. *Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo*. Pod red DS Sarkisova, YuL Perova. M: Meditsina; 1996. 544 s. [Russian]

9. Myadelets OD. *Kletochnyye mekhanizmy bar'yerno-zashchitnykh funktsiy kozhi i ikh narusheniya pri kozhnykh zabolevaniyakh*: monografiya. Vitebsk, Izdatel'stvo Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2000. 283 s. [Russian]
10. Stavitskiy SA. Prichiny obrazovaniya keloidnykh rubtsov. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2009; 9(4): 275–7. [Russian]

УДК 616.318-089.844: 57.084.1

ВЛИЯНИЕ ТИТАНОВЫХ КЛИПС ДЛЯ ИНТРАОРАЛЬНОГО ПИРСИНГА НА ДИНАМИКУ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Рябоконе Е. Н., Шатов П. А., Горголь Н. И.,
Камина Т. В., Стоян Е. Ю.**

Резюме. Использование имплантатов из различного материала в медицине является весьма актуальной проблемой. На сегодня остается актуальным вопрос определения влияния титановых клипс на репаративную регенерацию раны языка и щеки в динамике после имплантации.

Цель исследования – установить влияние титановых клипс на динамику раневого процесса в тканях щеки и языка после имплантации экспериментальным животным.

Эксперимент проводился в 2015 году на кроликах линии шиншилла (n=8), животным были имплантированы титановые клипсы в мягкие ткани языка и щеки. Для изучения динамики изменений канала пирсинга было проведено гистологические исследования на 7, 14, 28 и 60 сутки после имплантации.

На 7 сутки раневой канал языка и щеки заполнен большим объемом гнойно-некротического экссудата и детрита, стенка с участками некроза и выраженной воспалительной инфильтрацией, которая представлена нейтрофилами; эпителиальный регенерат по ходу раневого канала не сформирован, в большей части щеки – без эпителизации. На 14 сутки раневые каналы языка и щеки заполнены большим объемом гнойно-некротического детрита, эпителиальный регенерат прерывистый, неравномерный по толщине с признаками гипер- и паракератоза. В стенке раневых каналов определяются участки некроза и выраженная воспалительная инфильтрация, представленная нейтрофилами; в раневом канале щеки также формируются акантотичные разрастания. На 28 сутки эпителизации раневой канал языка эпителизирован с дорсальной и вентральной поверхности, эпителий прерывистый, неравномерный по толщине с признаками акантоза, гипер- и паракератоза. Субэпителиально определяется грануляционная ткань, слабо фуксинофильные коллагеновые волокна, немногочисленные клетки фибробластического ряда, лимфоцитоподобные, плазматические клетки, лаброциты и нейтрофильные гранулоциты; в раневом канале щеки определяется его неравномерная эпителизация с участками некроза и нейтрофилами, эпителий имеет признаки гипер-, паракератоза и акантоза, грануляционная ткань – с выраженным отеком и воспалительной инфильтрацией. На 60 сутки раневой канал языка покрыт многослойным плоским эпителием с признаками гиперкератоза, паракератоза и акантоза, субэпителиально – грануляционная ткань с волокнистыми структурами, единичными фибробластами и сосудами. В стенке раневого канала сохраняются участки воспалительной инфильтрации, в глубоких отделах языка – воспаление с участием нейтрофилов. В раневом канале щеки также определяется формирование акантотичных и псевдоэпителиоматозных разрастаний; формирование объемной грануляционной ткани на поздних сроках регенеративного процесса может привести к формированию в месте пирсинга келоидных рубцов.

Ключевые слова: интраоральный пирсинг, кролики, титановые клипсы, келоидные рубцы.

UDC 616.318-089.844: 57.084.1

Influence of Titanium Clips for Intraoral Piercing on the Dynamics of the Wound Process in the Experiment

Ryabokon E., Shatov P., Gorgol N., Kamina T., Stoyan E.

Abstract. The use of implants from various materials in medicine is a rather topical problem today. The question of determining the influence of titanium clips on the reparative regeneration of the tongue and cheek's wounds in post-implantation dynamics remains the issue for today.

The purpose of the study was to determine the effect of titanium clips on the dynamics of wound healing in tissues of the cheek and tongue after implantation in experimental animals.

Material and methods. The experiment was conducted in rabbits of the chinchilla line (n=8) in 2015. The animals were implanted with titanium clips in soft tissue of the tongue and cheeks. Histological studies were performed on the 7th, 14th, 28th and 60th days after implantation to study the dynamics of the change in the piercing canal.

Results and discussion. On the 7th day, the wound canal of the tongue and cheeks was filled with a large number of purulent necrotic exudate and detritus; there was a wall with sections of necrosis and severe inflammatory infiltration represented by neutrophilic granulocytes; the epithelial regenerate was not formed during the wound canal, most of the cheek was without epithelization. On the 14th day, the tongue and cheeks wounds were filled with a large volume of purulent necrotic detritus; the epithelial regenerate was intermittent, uneven in thickness with signs of hyperthyroidism and parakeratosis. There were areas of necrosis and marked inflammatory infiltration in the wall of the wound canals. They were represented by neutrophilic granulocytes, and determined; there were also acanthosis growth formed in the cheeks wound canal. On the 28th day of epithelization, the wound canal of the tongue was epithelized from the dorsal and ventral surface, the epithelium was intermittent, uneven in thickness with signs of acanthosis, hyper- and parakeratosis. We subepithelially determined granulation tissue, weakly fuchsinophilic collagen fibers, and small numbers of fibroblast cells, lymphocyte-like, plasma cells, labrocytes and neutrophilic granulocytes. In the wound of the cheek, there was uneven epithelization with sections of necrosis and neutrophil granulocytes, the epithelium had signs of hyper, parakeratosis and acanthosis, granulation tissue was with marked edema and inflammatory infiltration. On the 60th day, the wound canal of the tongue was covered with a sophisticated multilayer, plectile epithelium with signs of hyperkeratosis, parakeratosis and acanthosis, subepithelial-granulation tissue with fibrous structures, single fibroblasts and vessels. The wall of the wound canal had areas of inflammatory infiltration; the deep parts of the tongue had inflammation with the participation of neutrophilic granulocytes.

Conclusion. The formation of acanthosis and pseudoepiteliomatous enlargements was also determined in the wound canal of the cheek. The formation of volumetric granulation tissue in the later stages of the regenerative process may lead to the formation of a cellulite scarring piercing site.

Keywords: piercing, rabbits, titanium clips, intraoral implantation, keloid scars.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.092
УДК 611.126–018:615.212.7]–08

Симівська Р. Р.

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТРИСТУЛКОВОГО КЛАПАНА СЕРЦЯ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

roxolana.kohut@gmail.com

У статті наведено та проаналізовано дані дослідження, що проводилось на білих щурах самках та самцях репродуктивного віку. У світі збільшується тенденція до використання опіоїдів, що сприяє покращенню стану при соматичному, вісцеральному і невропатичному болю. Проте не варто забувати про відсутність "граничного ефекту" та лінійну залежність доза–відповідь більшості опіоїдних препаратів. Їх призначення супроводжується такими побічними реакціями як: нудота, блювота, седація, дисфорія, галюцинації, сухість в роті, порушення роботи шлунково–кишкового тракту та системи дихання. Проблема адекватного знеболення залишається невирешеною та знаходиться в центрі уваги спеціалістів.

Мета дослідження – установити особливості мікроорганізації тристулкового клапана серця білого щура при тривалому введенні опіоїду в експерименті.

Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами тристулкового клапана серця білого щура. Дослідження виконано на 30 статевозрілих білих щурах репродуктивного віку масою 160–220 г. Експериментальним тваринам вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу в однаковий проміжок часу протягом 42 днів (6 тижнів) опіоїдний наркотичний анальгетик "Налбуфін". Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду.

Через 2 тижні введення налбуфіну на гістологічних препаратах тристулкового клапана спостерігається: у внутрішньому (ендотеліальному) шарі ендокарду – незначне зменшення кількості ендотеліальних клітин на базальній мембрані, зміна їх форми з полігональної у круглясту. У поверхневому волокнистому підендотеліальному шарі зменшується кількість фібробластів, пучки колагенових волокон стають рідшими, збільшується кількість основної речовини. У м'язово–еластичному шарі спостерігається зменшення кількості гладких міоцитів та еластичних волокон, колагенові та ретикулярні волокна напрямлені хаотично, але структура збережена. Через 4 тижні введення налбуфіну гістологічно спостерігається: у внутрішньому ендоте-

лійному шарі відшарування клітин ендотелію у просвіт шлуночка, стоншення базальної мембрани, зменшення кількості мікроворсинок. На зовнішній поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини поступово втрачають зв'язок з базальною мембраною. У поверхневому волокнистому шарі спостерігається значне зменшення пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та поодинокі тіла фібробластів, стоншення фіброзної пластинки стулки клапана. У м'язово–еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та стоншеними пучками колагенових і еластичних волокон, поодинокі фібробласти розташовані в товщі основної речовини. Через 6 тижнів введення налбуфіну спостерігаються глибокі деструктивні зміни: у внутрішньому шарі ендотелію не прикріплені до базальної мембрани, неправильної форми та без відростків. У підендотеліальному шарі спостерігається невелика кількість різнонаправлених пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та фіброцитів. Пучки колагенових волокон стали тоншими та фрагментованими. У м'язово–еластичному шарі втрачено контакт між гладкими міоцитами, тонкими пучками колагенових та еластичних волокон. Проміжки між структурними компонентами займає основна речовина.

Таким чином, тристулковий клапан серця після 6–тижневого введення налбуфіну знаходиться на стадії декомпенсації, коли зовнішній та внутрішній ендотеліальні шари зруйновані, підендотеліальний шар представлений поодинокими пучками різнонаправлених та знищених колагенових волокон. У м'язово–еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та фрагментованими і стоншеними колагеновими і еластичними волокнами.

Ключові слова: гістологічна будова, тристулковий клапан, білий щур, налбуфін, опіоїд.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках виконання фрагменту планової комплексної науково–дослідної роботи «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості

органів у внутрішньо– та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо– та ендопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

Вступ. Щороку спостерігається тенденція до неухильного зростання чисельності осіб, які страждають від больового синдрому, що гостро ставить питання як перед вузькими спеціалістами, так і лікарями загальної практики, щодо ефективного знеболення [1]. Однією з основних соціальних і медичних проблем сучасності залишається наркоманія [2]. За результатами дослідження ESPAD серед підлітків 15–17 років, яке проводилось у 2011 році, 25,4 % учнів мають досвід вживання наркотичних речовин [3]. Знеболення є важливим завданням в роботі лікаря, адже біль є головною причиною страждань і звернень пацієнтів за медичною допомогою [4, 5, 8]. У світі збільшується тенденція до використання опіоїдів, що сприяє покращенню стану при соматичному, вісцеральному і невропатичному болю [6, 7, 15]. Проте не варто забувати про відсутність "граничного ефекту" та лінійну залежність доза–відповідь більшості опіоїдних препаратів [9, 16]. Їх призначення супроводжується такими побічними реакціями як: нудота, блювота, седація, дисфорія, галюцинації, сухість в роті, порушення роботи шлунково–кишкового тракту та системи дихання [10, 11]. Проблема адекватного знеболення залишається невирішеною та знаходиться в центрі уваги спеціалістів [12, 13, 14]. Велика частина досліджень розглядає патологію серця, пов'язану з ушкодженням клапана [18], проте даних щодо морфологічних змін клапанного апарату серця під дією опіоїдних препаратів є недостатньо. І хоча морфологічні зміни органів наркоспоживачів описані багатьма дослідниками як на мікροструктурному [19], так і на ультраструктурному рівні, залишається незрозумілим, які зміни в органах викликають саме опіоїди, оскільки багато дослідників пов'язують зміни у внутрішніх органах зі способом життя і супутніми токсичними речовинами, які часто утворюються внаслідок неправильного виготовлення наркоречовини [20]. У статті наведено та проаналізовано дані дослідження, що проводилось на білих щурах самках та самцях репродуктивного віку.

Мета дослідження – установити особливості мікроорганізації тристулкового клапана серця білого щура при тривалому введенні опіоїду в експерименті.

Матеріал та методи дослідження. Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами тристулкового клапана серця білого щура. Дослідження виконано на 30 статевозрілих білих щурах репродуктивного віку масою 160–220 г. Експериментальних тварин поділено на 3 серії по 10 тварин. У

кожній серії вивчали особливості ангіоархитектоніки клапанів серця білих щурів, динаміку якісно–кількісних структурних змін клапанів на тлі тривалого впливу опіоїду в експерименті через 2, 4 та 6 тижнів. Експериментальним тваринам вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу в однаковий проміжок часу протягом 42 днів (6 тижнів) опіоїдний наркотичний анальгетик "Налбуфін". Кожен тиждень дозу препарату для ін'єкцій збільшували у послідовності: 1–й тиждень – 8 мг/кг, 2–й тиждень – 15 мг/кг, 3–й тиждень – 20 мг/кг, 4–й тиждень – 25 мг/кг, 5–й тиждень – 30 мг/кг, 6–й тиждень – 35 мг/кг [17]. Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду. Збір клапанів серця щура здійснювали після проведення евтаназії шляхом передозування внутрішньоочеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (із розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини).

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам 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).

Зображення з гістологічних препаратів тристулкового клапана серця на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROMed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Дослідження проводили у визначені терміни досліді у препаратах забарвлених гематоксилін–еозином.

Результати дослідження. Через 2 тижні введення налбуфіну на гістологічних препаратах тристулкового клапана спостерігається: у внутрішньому (ендотеліальному) шарі ендокарду – незначне зменшення кількості ендотеліальних клітин на базальній мембрані, зміна їх форми з полігональної у круглясту та утворення між ендотеліальними клітинами клапанних структур, що порушує цілісність цитоскелета. У поверхневому волокнистому підендотеліальному шарі зменшується кількість фібробластів, пучки колагенових волокон стають рідшими, збільшується кількість основної речовини. У м'язово–еластичному шарі спостерігається зменшення кількості гладких міоцитів та еластичних волокон, колагенові та ретикулярні волокна напрямлені хаотично, але структура збережена. Зовнішній шар представлений нерівною поверхнею, ендотеліоцити розміщені значно віддаленіше один від одного порівняно з шаром внутрішнього ендотелію (рис. 1).

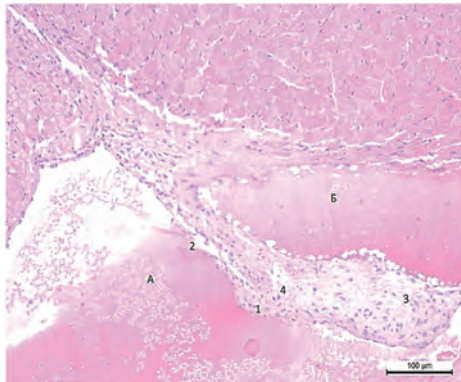


Рис. 1. Ендокард основи тристулкового клапана білого щура, 2-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

А – передсердна поверхня стулки клапана; Б – шлуночкова поверхня стулки клапана. 1 – зменшення кількості ендотеліальних клітин, розміщених на базальній мембрані; 2 – утворення клапанних структур між ендотеліальними клітинами; 3 – хаотично напрямлені пучки колагенових волокон; 4 – збільшення кількості основної речовини

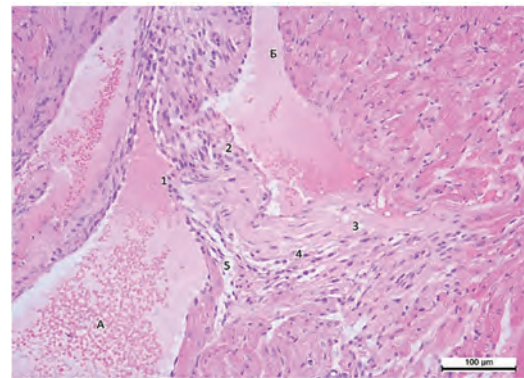


Рис. 2. Ендокард основи тристулкового клапана серця білого щура, 4-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

А – праве передсердя; Б – просвіт правого шлуночка. 1 – відшарування ендотеліальних клітин у просвіт правого передсердя; 2 – стоншення базальної мембрани; 3 – зменшення кількості пучків колагенових волокон; 4 – поодинокі тіла фібробластів; 5 – збільшення кількості міжклітинної речовини

Через 4 тижні введення налбуфіну гістологічно спостерігається: у внутрішньому ендотеліальному шарі відшарування клітин ендотелію у просвіт шлуночка, стоншення базальної мембрани, зменшення кількості мікрроворсинок. На зовнішній поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини поступово втрачають зв'язок з базальною мембраною та розташовані віддаленіше один до одного. У поверхневому волокнистому шарі спостерігається значне зменшення пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та поодинокі тіла фібробластів, стоншення фіброзної пластинки стулки клапана. У глибокому губчастому шарі збільшується кількість міжклітинної речовини, зменшується кількість клітин. У м'язово-еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та стоншеними пучками колагенових і еластичних волокон, поодинокі фібробласти розташовані в товщі основної речовини (рис. 2).

Через 6 тижнів введення налбуфіну спостерігаються глибокі деструктивні зміни: у внутрішньому шарі ендотеліоцити не прикріплені до базальної мембрани, неправильної форми та без відростків. Поодинокі ендотеліоцити, які залишились на базальній мембрані, втратили полігональну форму та зв'язки між собою. У зовнішньому шарі поодинокі ендотеліальні клітини неправильної форми прикріплені до тонкої базальної мембрани та утворюють клапанні структури між собою або втратили зв'язок з нею. У підендотеліальному шарі спостерігається невелика кількість різнонапрямлених пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та фіброцитів. Фібробласти представлені у незнач-

ній кількості. Пучки колагенових волокон стали тоншими та фрагментованими. У м'язово-еластичному шарі втрачено контакт між гладкими міоцитами, тонкими пучками колагенових та еластичних волокон. Проміжки між структурними компонентами займає основна речовина. Спостерігається невелика кількість колагенових волокон та фібробластів, які розташовані між основною речовиною (рис. 3).

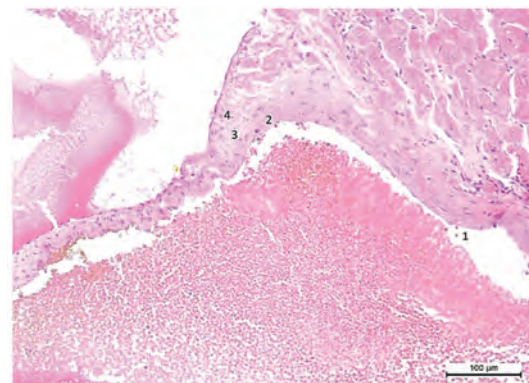


Рис. 3. Ендокард основи тристулкового клапана серця білого щура, 6-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

1 – відшарування ендотеліальних клітин у просвіт правого шлуночка; 2 – поодинокі ендотеліальні клітини на стоншеній базальній мембрані; 3 – фрагментовані колагенові волокна; 4 – поодинокі тіла фібробластів

Обговорення. В літературі достатньо відомостей щодо впливу опіїдних препаратів на нервову систему [21], органи чуття [22], шкіру [23], сечовидільну систему [24]. На жаль, даних про вплив опіїдних анальгетиків на роботу серця, а саме

морфологічні зміни клапанного апарату серця під впливом опіоїдів немає, деякі дослідження носять характер спостережень і наявні висновки є недостатньо обґрунтовані. Вивчення морфологічних перетворень клапанного апарату і його структурних компонентів на протязі онтогенезу є актуальним.

Висновки. Ендотелій є мішенню для впливу різноманітних терапевтичних препаратів. Дане дослідження дозволяє зробити висновки відносно низки невирішених питань щодо структурної будови клапанного апарату при дії наркотичних препаратів. Таким чином, тристулковий клапан серця після 6-тижневого введення налбуфіну знаходиться на стадії декомпенсації, коли зовнішній та внутрішній ендотеліальні шари зруйновані, ендотеліо-

цити деформовані, підендотеліальний шар представлений поодинокими пучками різнонапрямлених та знижених колагенових волокон, невеликою кількістю клітин, які розміщені між основною речовиною. У м'язово-еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та фрагментованими і стоншеними колагеновими і еластичними волокнами. Ці зміни в подальшому можуть стати пусковим механізмом набутих вад серця запально-го та незапального ґенезу.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку пов'язані з подальшим вивченням макро-, мікро-, та ультрамікроскопічної організації клапанного апарату серця при дії опіоїдних анальгетиків.

References

1. Kress KhG, Baltov A, Basinskaya A, i dr. Ostraya bol kak mnogofaktornaya problema: rol nimesulida [Acute pain as a multifactorial problem: the role of nimesulide]. *Zdorov'ya Ukraini*. 2016; 9(382): 10–1. [Russian]
2. Ismailova, YuS, Altaeva, AZh, Akhmetov, ZhB, Selivokhina, N. Patomorfogenticheskie aspekty vliyaniya opiatnykh analgetikov na organizm cheloveka (obzor) [Pathomorphological aspects of the influence of opiate analgesics on the human body (review)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 1: 75–7. [Russian]
3. Viyevskiy AM, Zhdanova MP, Sidiyak SV, ta in. *Zriz narkotichnoyi situatsiyi v Ukraini (dani za 2011r.)* [Slices of the narcotic situation in Ukraine (data for 2011)]. Kyiv; 2012. 25 p. [Ukrainian]
4. Bondar GV, Vitenko IS, Popovich OYu. *Paliativna medichna dopomoga* [Palliative care]. Posibnyk. D: "Donechchina "; 2004. 80 p. [Ukrainian]
5. Kobelyatskiy Yu. Sovremennyye aspekty ispolzovaniya smeshannogo agonista–antagonista opioidnykh retseptorov nalbufina v klinicheskoy praktike [Current aspects of the use of the mixed opioid nalbuphine receptor antagonist in clinical practice]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2012; 1: 61–4. [Russian]
6. Yeh YC, Lin TF, Chang HC, Chan WS, Wang YP, Lin CJ, et al. Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108(7): 548–53. PMID: 19586828. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60372-7
7. Yeh YC, Lin TF, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Combination of opioid agonist and agonist–antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2008; 101(4): 542–8. PMID: 18640992. DOI: 10.1093/bja/aen213
8. Kobelyatskiy YuYu. Giperalgeziya, vyzvannaya vvedeniem opiatov: klinicheskoe znachenie i puti ustraneniya [Hyperalgesia caused by opiate administration: clinical significance and remedies]. *Zdorov'ya Ukraini*. Temat nomer: Khirurgiya. Ortopediya. Travmatologiya [Tekst]: med gazeta. K: *Zdorov'ya Ukraini*. 2012; 1: 3–4. [Russian]
9. Ismailova YuS, Altaeva AZh, Bekisheva AN, Alsherieva UA. Narkomaniya, morfin i morfizm [Addiction, morphine and morphism]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 3–2: 13–5. [Russian]
10. Pypyshev IP, Astashkina OG, Tuchik ES, Nikolaev BS, Chernyaev AL. Biokhimicheskaya diagnostika smertelnoy opiynoy intoksikatsii [Biochemical diagnosis of lethal opioid intoxication]. *Sudebno–meditsinskaya ekspertiza*. 2013; 56 (2): 30–32. [Russian]
11. Ruziev ShI., Otakulov SI, Kadirov KU. Diagnosticheskoe znachenie soderzhaniya morfina v krovi i moche pri ostrykh otravleniyakh opiatami [Diagnostic value of morphine content in blood and urine in acute opiate poisoning]. *Molodoy uchenyy*. 2017; 11: 144–6. [Russian]
12. Ismailova YuS, Altaeva AZh, Bekisheva AN, Anayatova BZh, Umbetaliyev SG, Selivokhina NV. Morfologicheskie izmeneniya miokarda pri khronicheskoy opiynoy intoksikatsii [Morphological changes in myocardium in chronic opioid intoxication]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 3–2: C. 34–7. [Russian]
13. Novoselov, VP, Savchenko, SV, Kuznetsov, EV, Titarenko, BF. Morfologiya serdtsa pri khronicheskoy intoksikatsii opiatami i etanolom [Cardiac morphology in chronic intoxication with opiates and ethanol]. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2012; 1(1): 26–30. [Russian]
14. Gear RW, Gordon NC, Hossaini-Zadeh M, Lee JS, Miaskowski C, Paul SM, et al. A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine anti-analgesia in postoperative pain. *J Pain*. 2008. 9(4): 337–41. PMID: 18201935. PMCID: PMC2364600. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.11.011
15. Gunion MW, Marchionne AM, Anderson CTM. Use of the mixed agonist–antagonist nalbuphine in the opioid based analgesia. *Acute Pain*. 2004. 6. 29–39. doi: 10.1016/j.acpain.2004.02.002

16. Voronkov M, Ocheret D, Bondarenko S. Administration of nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2008; 10(1): 19–24.
17. Patent 76564 Ukraine, MPK A 61 K 31/00. Sposib modelyuvannya fizichnoyi opioyidnoyi zalezhnosti u shchuriv [A method for modeling physical opioid dependence in rats] / Onisko RM, Paltov YeV, Fik VB, ta in. (UA); заявник і власник патенту: Львівський національний медичний університет ім Данила Галицького (UA). № u201207124; заявл 12.06.2012; опубл 10.01.2013. Бул № 1. [Ukrainian]
18. Zakharova VP, Fedonyuk LYa, Rudenko OV. Klapanni vadi sertsya: mekhanizmi alteratsiyi, shcho viznachayut rozvitok riznikh patologichnikh protsesiv (za materialami gistologichnikh doslidzhen) [Valve heart defects: mechanisms of alteration that determine the development of various pathological processes (based on histological examination)]. *Visnik naukovikh doslidzhen.* 2006; 3: 14–6. [Ukrainian]
19. Mateshuk–Vatseba LR, Bekesevich AM, Diskovskiy IS, Zinko AV, Pidvalna UYe, Popik PM. Zakonomirnosti strukturnikh zmin lanok gemomikrotsirkulyatornogo rusla organiv za umov vplivu opioyidu v eksperimenti [Patterns of structural changes in the links of the hemomicrocirculatory bed of organs under the conditions of opioid exposure in the experiment]. *Aktualni pitannya medichnoyi nauki ta praktiki.* 2015; 16(1): 328–35. [Ukrainian]
20. Logash MV, Pokotilo PB, Fedevich YuM, Krivko YuYa. Zmini biokhimichnikh pokaznikiv krovi shchura pri intoksikatsiyi opioyidami v dinamitsi perebigu eksperimentu [Changes in biochemical parameters of rat blood during opioid intoxication in the dynamics of the experiment]. *Eksperimentalna i klinichna meditsina.* 2014; 3: 78–81. [Ukrainian]
21. Bekesevich AM. Vpliv narkotichnikh serednikiv na strukturnu organizatsiyu nervovoyi tkanini [The influence of drugs on the structural organization of the nervous tissue]. *Naukoviy visnik Uzhgorodskogo universitetu. Seriya Meditsina.* 2015; 1: 220–1. [Ukrainian]
22. Pidvalna UYe. Morfometrichna kharakteristika perebudovi sudinnoyi obolonki ochnogo yabluka pid vplivom nalbufinu [Morphometric characteristics of the restructuring of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrayinskiy zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi meditsini.* 2013; 8(3): 94–7. [Ukrainian]
23. Mateshchuk–Vatseba LR, Diskovskiy IS. Ultrastrukturni zmini shkiri shchuriv pri dovgotrivalomu vplivi opioyidu [Ultrastructural changes in the skin of rats with long-term opioid exposure]. *Visnik ukr medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi: Aktualni problemi suchasnoyi meditsini.* 2014; 4(48): 205–8. [Ukrainian]
24. Vilkhova IV. Morfologichni zmini nirkovogo tiltsya pri dvo–, chotiri– ta shestitizhnevomu vplivi nalbufinu (eksperimentalne doslidzhennya) [Morphological changes of the renal little body with two-, four- and six-week exposure to nalbuphine (experimental study)]. *Ukrayinskiy medichniy almanakh.* 2014; 12(1): 13–6. [Ukrainian]

УДК 611.126–018:615.212.7]–08

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА СЕРДЦА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОПИОИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Симивская Р. Р.

Резюме. В статье приведено и проанализировано данные исследования, что проводилось на белых крысах самках и самцах репродуктивного возраста. Обезболивание является важным заданием в работе врача, ведь боль является главной причиной страданий и обращений пациентов за медицинской помощью. В мире увеличивается тенденция к использованию опиоида, которое способствует улучшению состояния при соматической, висцеральной и невропатической боли. Однако не стоит забывать об отсутствии "предельного эффекта" и линейной зависимости доза–ответ большинства опиоидных препаратов. Их назначение сопровождается такими побочными реакциями как: тошнота, рвота, седация, дисфория, галлюцинации, сухость во рту, нарушение работы желудочно–кишечного тракта и системы дыхания. Проблема адекватного обезболивания остается нерешенной, и находится в центре внимания специалистов.

Цель исследования – установить особенности микроорганизации трехстворчатого клапана сердца белой крысы при длительном введении опиоида в эксперименте.

Материал и методы исследования. Материал для исследования представлен гистопрепаратами трехстворчатого клапана сердца для проведения исследования на микроструктурном уровне. Исследование проведено на 30 половозрелых белых крысах репродуктивного возраста массой 160–220 г. Экспериментальным животным вводили 1 раз в сутки в одинаковый промежуток времени в течение 42 дней (6 недель) опиоидный наркотический анальгетик "Налбуфин". Животных выводили из эксперимента через 2, 4 и 6 недель с момента введения опиоида.

Через 2 недели введения налбуфина на гистологических препаратах трехстворчатого клапана наблюдается: во внутреннем слое эндокарда – незначительное уменьшение количества эндотелиальных клеток на базальной мембране. В поверхностном волокнистом подэндотелиальном слое уменьшается количество фибробластов, пучки коллагеновых волокон становятся реже, увеличивается количество основного вещества. В мышечно–эластическом слое наблюдается уменьшение количества гладких миоцитов и эластических волокон. Через 4 недели введения налбуфина гистологически наблюдается: во

внутреннем эндотелиальном слое отслаивание клеток эндотелия в просвет желудочка, утончение базальной мембраны, уменьшение количества микроворсинок. На наружной поверхности клапанов (обратной к полости предсердия) эндотелиальные клетки постепенно теряют контакт с базальной мембраной. В поверхностном волокнистом слое наблюдается значительное уменьшение пучков коллагеновых волокон, большое количество основного вещества и одиночные тел фибробластов. В глубоком губчатом слое увеличивается количество межклеточного вещества, уменьшается количество клеток. В мышечно-эластическом слое теряется контакт между гладкими миоцитами и утонченными пучками коллагеновых и эластических волокон. Через 6 недель введения налбуфина наблюдаются глубокие деструктивные изменения: во внутреннем слое эндотелиоциты не прикреплены к базальной мембране, неправильной формы, без отростков. В наружном слое одиночные эндотелиальные клетки неправильной формы прикреплены к тонкой базальной мембране и образуют клапанные структуры между собой, или потеряли контакт с ней. В подэндотелиальном слое наблюдается небольшое количество разнонаправленных пучков коллагеновых волокон, большое количество основного вещества и фиброцитов. Пучки коллагеновых волокон истончены, фрагментированы. В мышечно-эластическом слое отсутствует контакт между гладкими миоцитами, тонкими пучками коллагеновых и эластических волокон. Наблюдается небольшое количество коллагеновых волокон и фибробластов, расположенных между основным веществом.

Таким образом, трехстворчатый клапан сердца после 6-недельного введения налбуфина находится на стадии декомпенсации, когда наружный и внутренний эндотелиальные слои разрушены, подэндотелиальный слой представлен одиночными пучками разнонаправленных и разрушенных коллагеновых волокон, небольшим количеством фибробластов, которые размещены между основным веществом. В мышечно-эластическом слое теряется контакт между гладкими миоцитами и фрагментированными утонченными коллагеновыми и эластическими волокнами.

Ключевые слова: гистологическое строение, трехстворчатый клапан, белая крыса, налбуфин, опиоид.

UDC 611.126–018:615.212.7]–08

Histological Changes of the Tricuspid Heart Valve with Prolonged Administration of Opioid in the Experiment **Simivska R.**

Abstract. The article presents and analyzes the data of the research carried out on white rats in females and males of reproductive age. Every year there is a tendency towards a steady increase in the number of people suffering from pain, which sharply puts the question on effective anesthesia both to narrow specialists and general practitioners. One of the main social and medical problems of the present is drug addiction. Anesthesia is an important task in the work of the physician, since pain is the main cause of the suffering and appeals of patients for medical assistance. In the world, the trend is increasing the use of opioids, which contributes to the improvement of the state of somatic, visceral and neuropathic pain. The problem of adequate anesthesia remains unresolved and is at the center of attention of specialists.

The purpose of the study was to establish the peculiarities of the microorganization of the tricuspid valve of the heart of a white rat during long-term administration of the opioid in the experiment.

Material and methods. Material for the study presented by histopreparations of the tricuspid heart valve for conducting research at the microstructural level. The study was performed on 30 sexually mature white rats of reproductive age with 160–220 g of mass. Experimental animals were administered intramuscularly 1 time a day for the same period of time during 42 days (6 weeks) opioid narcotic analgesic Nalbuphin. Animals were withdrawn from the experiment in 2.4 and 6 weeks from the time the opioid was administered.

Results and discussion. After 2 weeks, the administration of nalbuphin on the histological preparations of the tricuspid valve we observed the following changes: there was a slight decrease in the number of endothelial cells in the basement membrane in the endothelial layer of the endocardium; the change in their shape from the polygonal in the circular graft. The surface fibrous subendothelial layer decreased the number of fibroblasts, bundles of collagen fibers became less, increasing the amount of the main substance. In the muscular elastic layer there was a decrease in the number of smooth myocytes and elastic droplets, collagen and reticular fibers are chaotic. The outer layer was represented with an uneven surface, the endothelial cells were located far more apart than the inner endothelium layer. After 4 weeks of nalbuphin administration we observed histologically the following changes: in the endothelial layer, the endothelium cells were detached into the lumen of the ventricle. On the outer surface of the valves (reversed to the cavity of the atrium), the endothelial cells gradually

lost connection with the basal membrane. In the surface fibrous layer, there was a significant decrease in the bundles of collagen fibers, a large amount of the main substance and single bodies of fibroblasts, the thinness of the fibrous plate of the valve sash. In the muscular–elastic layer, contact between smooth myocytes and thinned beams of collagen and elastic fibers was lost. After 6 weeks of administration of nalbuphin, there were profound destructive changes: in the inner layer endothelial cells were not attached to the basement membrane. In the outer layer, isolated endothelial cells of the irregular shape were attached to a thin basement membrane and form the valve structures between themselves or lost contact with it. In the subendothelial layer there was a small amount of stratified beam of collagen fibers, a large amount of the main substance and fibrocytes. Bundles of collagen fibers became thinner and fragmented. In the muscular–elastic layer, there disappeared contact between smooth myocytes, thin beams of collagen and elastic fibers.

Conclusion. Thus, the ternary heart valve after 6 weeks of administration of nalbuphin was in the decompensation stage, when the outer and inner endothelial layers were destroyed, the subendothelial layer was represented by single beams of differently directed and destroyed collagen fibers, with a small number of cells located between the main substance. In the muscular–elastic layer, the contact between smooth myocytes and fragmented and thinned collagen and elastic fibers was lost.

Keywords: histological structure, tricuspid valve, white rat, nalbuphine, opioid.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.099

УДК 618.177:[616.154:577.175.64]-085

*Авраменко Н. В., Грідіна І. Б.,
Нікіфоров О. А., Разиграєва М. О.*

ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ГІПЕПРОЛАКТИНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Україна

zocrfs@meta.ua

Синдром гіперпролактинемії залишається міжфаховою проблемою і є актуальним питанням по теперішній час. Він займає друге місце у структурі ендокринного безпліддя та невиношування вагітності. У сучасному ритмі життя стан хронічного стресу провокує зміну компенсаторної функції пролактину на патологічну. Кортизол підвищує андрогени та викликає депресію рівня лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормону, що надалі проявляється у зменшенні синтезу естрадіола та прогестерону, зменшується чутливість тканини яєчників до гонадотропін релізінг гормону. Пролактин – як секундна стрілка годинника, миттєво реагує на стрес та запускає цілий механізм впливу на репродуктивну систему. За даними досліджень відомо, що жінки, які ведуть активний спосіб життя та працюють на відповідальній роботі мають більшу вірогідність виникнення гіперпролактинемії. Яка, у свою чергу, часто призводить від змін у молочній залозі, порушень менструального циклу до безпліддя та невиношування.

На сьогодні препаратом вибору у лікуванні гіперпролактинемії є препарати агоністів дофамінових рецепторів, а саме – карбеголін. Доведена ефективність та безпека використання цих препаратів. У той же час у літературі недостатньо даних про тривалість збереження клініко-лабораторного ефекту після терапії агоністами дофамінових рецепторів. З метою проаналізувати ефективність комплексної та монотерапії, відстежити тривалість утримання рівня пролактину у межах референтних значень через 1 та 3 місяці лікування було обстежено 75 жінок репродуктивного віку, що страждали на безпліддя. Жінки були розподілені на три групи: у першій групі використовувався карбеголін з плазмаферезом, у другій – карбеголін з озонотерапією, а в третій – тільки медикаментозна терапія.

Встановлено, що комплексне застосування немедикаментозних методів лікування впливає на збереження рівня пролактину у межах референтних значень більш тривалий проміжок часу, про що свідчать результати аналізів сироватки крові. Це значно підвищує позитивний прогноз у якості вагітності у пацієнток з функціональною гіперпролактинемією.

Ключові слова: пролактин, гіперпролактинемія, безпліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету «Нейроімуноендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру», № держ. реєстрації 0114U001395.

Вступ. Синдром гіперпролактинемії (ГП) є міжфаховою проблемою у медицині, що в разі підвищує її актуальність. Серед причин ендокринного безпліддя та невиношування вагітності, підвищення пролактину є найбільш розповсюдженою і становить 40% [1]. Статистичних даних щодо розповсюдженості ГП в нашій країні та серед більшості інших країн не має. За даними літератури, цей синдром складав приблизно 10/100 000 серед чоловіків та 30/100 000 серед жінок у 2009 році, (Kars et etc.), а дані за 2017 рік свідчать про збільшення частоти - 90/100 000 серед жінок у репродуктивному віці [2]. Складність діагностики ГП на самперед в тому, що це зазвичай відбувається вже при появі клінічних симптомів [3].

Синдром гіперпролактинемії – це збільшення цифр пролактину у лабораторних показниках у

жінок, які не знаходяться у стані вагітності та/або лактації. У нормі референтні значення цього гормону знаходяться у межах 4,79-23,3нг/мл з урахуванням фази менструального циклу. Серед причин порушення менструального циклу підвищення пролактину є найбільш частою причиною. Часто це пов'язано з шаленим ритмом сучасного життя, який впливає не тільки на психоемоційний стан, а й на рівень та продукцію гормонів. Наприклад, компенсаторне підвищення лактотропного гормону сприяє підвищенню адаптації до емоційних навантажень та регуляції біологічних ритмів (сон-неспання), впливає на процес формування довгострокової пам'яті [2]. Але стан хронічного стресу змінює компенсаторну функцію пролактину на патологічну – підвищення продукції пролактину разом з кортикотропін-релізінг-гормоном інгібує синтез та продукцію ГнРГ (а саме дофаміну). Кортизол провокує підвищення андрогенів та депресію рівня ЛГ та ФСГ, що надалі викликає зменшення синтезу естрадіола та прогестерону, зменшується чутливість тканини яєчників до ГнРГ [4, 5, 6, 7]. Пролактин – як секундна стрілка годинника, миттєво реагує на стрес та запускає цілий механізм впливу на репродуктивну систему. За даними досліджень відомо, що жінки, які ведуть активний спосіб життя та працюють на відповідальній роботі мають більшу вірогідність виникнення гіперпролактинемії [3, 6]. Яка, у свою чергу, часто призводить від змін у молочній залозі, порушень менструального циклу до безпліддя та невиношування [3, 7, 8].

На сьогодні золотим стандартом у лікуванні ГП є препарати агоністів дофамінових рецепторів, одним з яких є карберголін. Доведена ефективність та безпека використання цих медикаментів. У той же час у літературі недостатньо даних про тривалість збереження клініко-лабораторного ефекту після терапії агоністами дофамінових рецепторів [9, 10]. У зв'язку з цим виникла необхідність дослідити тривалість проведеної медикаментозної терапії у порівнянні з використанням еферентних методів лікування.

Мета дослідження. Провести аналіз ефективності комплексної та монотерапії гіперпролактинемії, відстеження тривалості утримання рівня пролактину у межах референтних значень через 1 та 3 місяці лікування. У якості комплексної терапії маєтись на увазі застосування одного з еферентних методів лікування (плазмаферезу або озонотерапії) та медикаментозної терапії каберголіном.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 75 жінок репродуктивного віку від 20 до 35 років, які страждають на непліддя та під час обстеження було визначено рівень пролактину вище 25 нг/мл (525 МмЕ/л) та підтверджена ГП

непухлинного ґенезу (як метод діагностики використовувалось МРТ гіпофізу з контрастом 1,5 Tesla). У першій групі взяла участь 31 жінка яким було проведена комплексна терапія карберголіном та плазмаферезом, у другій – 26 яким була проведена комплексна терапія карберголіном з озонотерапією, а в третій – 18 використовувалась тільки медикаментозна терапія.

Дискретний плазмаферез проводився починаючи з 6-7 дня менструального циклу з інтервалом 2-3 дні. Обсяг одноразової ексфузії становив 450-500 мл крові, а курс лікування плазмаферезом складав 3-4 сеанси.

Пролактин визначався методом ІФА у сировотці крові, жінки здавали венозну кров на 2-4 день менструального циклу натщерце та після 2 годин від моменту пробудження.

Озонотерапію проводили у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій озонованого фізіологічного розчину. Для отримання розчину пропускали озонікисневу газову суміш із концентрацією в ній озону 400 мкг/л крізь флакон ємністю 200 мл зі стерильним 0,9% розчином натрію хлориду протягом 15 хвилин. Ураховуючи нестабільність озону у водному середовищі, озонований фізіологічний розчин вводили відразу після отримання зі швидкістю 10-20 мл/хв, що забезпечує мінімальну втрату озону. Тривалість процедури складала 20 хвилин. Лікування проводили з 3 по 14 день циклу через день.

Доза каберголіну становила 0,25 мг/тиждень.

У дослідженні не брали участь жінки у яких підтвердилась ГП пухлинного та медикаментозного ґенезу; жінки, які страждають на первинний гіпотиреоз, печінкову або ниркову недостатність; вагітні або жінки які годують груддю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ІСН GCP (1996 p.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Для процесу статистичного аналізу застосовувався пакет статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Достовірність відмінностей в групах визначена по t-критерієм Ст'юдента, розходження вважалися достовірними при $p < 0,05$ [11, 12].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження, яке характеризує динаміку рівня пролактину у сировотці крові 1-ої, 2-ої та 3-ої групи представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Рівень пролактину у сировотці крові серед обстежених жінок з непліддям, $M \pm m$

Група	Початковий рівень пролактину, мМЕ/л	Через 1 місяць, мМЕ/л	Через 3 місяці, мМЕ/л
1 група	625,8 $\pm$ 5,8	163,8 $\pm$ 7,1*	212,1 $\pm$ 8,0*
2 група	737,1 $\pm$ 6,2	178,5 $\pm$ 9,1*	273,3 $\pm$ 10,4*
3 група	653,1 $\pm$ 7,1	321,3 $\pm$ 8,7*	411,6 $\pm$ 6,3*

Примітка: * $p < 0,05$ – порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Аналіз представлених у **таблиці 1** даних свідчить про те, що після проведеного лікування більш ефективне зменшення пролактину відбулось у групах 1 та 2, де були комплексно застосовані немедикаментозні методи лікування такі як плазмаферез та озонотерапія. Так через 1 місяць після лікування у 1 групі пролактин знизився на 73,3 % ($p < 0,05$), в 2 групі пролактин знизився на 75,8 % ($p < 0,05$), в 3 групі пролактин знизився на 50,8 % ($p < 0,05$).

Через 3 місяці відбувся повторний аналіз рівня пролактину та достовірно визначено, що у групі 1 та 2 зберігалася менша концентрація пролактину а ніж у групі де використовувалась тільки медикаментозна терапія. А саме у жінок 1 групи пролактин залишався зниженим на 66,1 % ($p < 0,05$), порівняно з початковим рівнем, а у другій групі на 62,92 % ($p < 0,05$), у 3 групі відповідно на 36,98 % ($p < 0,05$). При порівнянні результатів через 1 та 3 місяці лікування у групі 1 та 2 зберігається більш стабільний рівень лакотрофного гормону, ніж у групі 3. Все вищенаведене свідчить про більшу ефективність комплексної терапії та пролонгований ефект, що може збільшити процент позитивного прогнозу після лікування, а саме – підвищити процент настання вагітності у таких пацієнток, що співпадає з даними сучасної літератури [6].

Деякі автори вважають, що організм, має механізмами адаптації до підвищення рівню пролактину. Але коли гіперпролактинемія є довготривалою ці

механізми адаптації перестають бути активними, та знов значно активізуються саме при використанні аферентних методів лікування [5]. Згідно з сучасними літературними даними у деяких пацієнток використання каберголіну надає недостатній ефект на рівень відновлення фертильності [4].

Проаналізувавши сучасні літературні данні можливо зробити висновок, що гіперпролактинемія є надзвичайно поширеною проблемою сьогодення та значно погіршує фертильність жінок різних вікових груп. А її терапія з використанням тільки традиційних схем лікування досить часто не є ефективною [3]. Більшість авторів визначають доцільність пошуку нових ефективних схем лікування гіперпролактинемії, особливо у жінок з нереалізованими репродуктивними планами.

Висновки

1. ГП залишається найпоширенішим гіпоталамо-гіпофізарним розладом, для лікування якого ефективними є як застосування класичної медикаментозної схеми лікування, так і застосування комбінованого методу лікування з додаванням еферентних методів лікування (а саме дискретний плазмаферез та озонотерапія).
2. Озонотерапія та плазмаферез у складі комплексної терапії підвищує ефективність лікування, порівняно із класичною медикаментозною схемою лікування, на 24%.
3. Застосування немедикаментозних методів лікування продовжує тривалість збереження рівня пролактину у межах референтних значень, про що свідчить результати аналізів сироватки крові. Це значно підвищує позитивний прогноз у якості вагітності у пацієнток з функціональною гіперпролактинемією.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним виявляється подальше дослідження еферентних методів лікування гіперпролактинемії, можливості їх включення в традиційні схеми лікування, та їх вплив на покращення фертильності у жінок репродуктивного віку.

References

1. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1; 100(1):3 9-48.
2. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017 Mar; 16(1): 1–7. PMID: 28546800 PMCID: PMC5437053. doi: 10.5114/pm.2017.67364
3. Sholokhov LF, Ilin VP, Kolesnikova LI, Suturina LV, Danusevich IN. Funktsionalnoe sostoyanie gipofizarno-tireoidnoy sistemy u bolnykh s gipotalamicheskim sindromom pubertatnogo perioda v zavisimosti ot urovnya prolaktina [Functional state of the pituitary-thyroid system in patients with hypothalamic syndrome of puberty depending on the level of prolactin]. *Byul Vost-Sib nauch tsentra SO RAMN*. 2000; 2(Pt 1): 269-73. [Russian]
4. Lisitsa V, Ed. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Materials of the international scientific-practical conference]*. Kiev; 2016 iyun 9-10. Kiev: TOV «Medichni aspekti zdorov'ya lyudini»; 2016. p. 38-44. [Russian]
5. Tatarchuk TF. Stress i reproduktivnaya funktsiya zhenshchiny [Stress and reproductive function of women]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal*. [Internet]. 2006; 3(5): 82-6. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2107> [Russian]

6. Dolenko OV. Kompleksnaya ekhografiya i lechenie funktsionalnoy (idiopaticheskoy) giperprolaktinemii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s pozitsii dokazatelnoy fitoterapii [Complex sonography and treatment of functional (idiopathic) hyperprolactinemia in women of reproductive age from the perspective of evidence-based herbal medicine]. *Zdorove zhenshchiny*. 2014; 9: 134-6. [Russian]
7. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36(1): 53-8.
8. Unuade D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(6): 861-73. PMID: 22115162. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001
9. Kushnir SP, Strigunova IB, Krutikova MS. Patogeneticheskaya rol i korrektsiya giperprolaktinemii u bolnykh s pechenochnym gidrotoraksom [Pathogenetic role and correction of hyperprolactinemia in patients with hepatic hydrothorax]. *Tavrish med-biol vestn*. 2017; 4(20): 74-6. [Russian]
10. Kazama T, Yasuda K, Kimura H. Infertility due to hyperprolactinemia in empty sella: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2019 Feb; 65(2): 55-9.
11. Zaks L. Statisticheskoe otsenivanie [Statistical Evaluation]. M: Statistika; 1976. 598 p. [Russian]
12. Platonov AE. Statisticheskii analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, kompyuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M: RAMN; 2000. 52 p. [Russian]

УДК 618.177: [616.154: 577.175.64] - 085

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Авраменко Н. В., Гридина И. О.,
Никифоров А. А., Разыграева Н. А.**

Резюме. Синдром гиперпролактинемии остается междисциплинарной проблемой и является актуальным вопросом по настоящее время. Гиперпролактинемия занимает второе место в структуре эндокринного бесплодия и невынашивания беременности. В современном ритме жизни состояние хронического стресса провоцирует изменение компенсаторной функции пролактина в патологическую. Кортизол повышает андрогены и вызывает депрессию уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, что в дальнейшем проявляется в уменьшении синтеза эстрадиола и прогестерона, уменьшается чувствительность ткани яичников к гонадотропин релизинг гормону. Пролактин – как секундная стрелка часов, мгновенно реагирует на стресс и запускает целый механизм влияния на репродуктивную систему. По данным исследований известно, что женщины, которые ведут активный образ жизни и работают на ответственной работе имеют большую вероятность возникновения гиперпролактинемии. Которая, в свою очередь, часто приводит от изменений в молочной железе, нарушений менструального цикла до бесплодия и невынашивания.

На сегодня препаратом выбора в лечении гиперпролактинемии являются препараты агонистов дофаминовых рецепторов, а именно - карбегалин. Доказана эффективность и безопасность использования этих препаратов. В то же время в литературе недостаточно данных о продолжительности сохранения клинко-лабораторного эффекта после терапии агонистами дофаминовых рецепторов. С целью проанализировать эффективность комплексной и монотерапии, отследить длительность удержания уровня пролактина в пределах референтных значений через 1 и 3 месяца лечения было обследовано 75 женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием. Женщины были разделены на три группы: в первой группе использовался карбегалин с плазмаферезом, во второй – карбегалин с озонотерапией, а в третьей – только медикаментозная терапия.

Установлено, что комплексное применение немедикаментозных методов лечения влияет на сохранение уровня пролактина в пределах референтных значений более длительный промежуток времени, о чем свидетельствуют результаты анализов сыворотки крови. Это значительно повышает процент положительного прогноза в качестве беременности у пациенток с функциональной гиперпролактинемией.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

UDC 618.177: [616.154: 577.175.64] - 085

Applying Complex Therapy at Treatment of Hyperprolactinemia

Avramenko N. V., Gridina I. B., Nikiforov O. A., Razygraeva M. O.

Abstract. Hyperprolactinemia is due to a major problem and current nutrition at the current hour. The loan is different from the endocrine-free structure and the miscarriage. At the current rhythm of life, the chronical stress provokes the compensatory function of prolactin for pathology. Cortisol raises androgens and reduces Luteinizing

and Follicle-stimulating hormones, which should be manifested in the decreased synthesis of estradiol and progesterone, changes in the sensitivity of the tissue to the growth of hormone-releasing hormone. Prolactin instantly responds to stress and triggers a whole mechanism of influence on the reproductive system.

According to the research, the women who lead active lifestyle and work in responsible jobs have a greater likelihood of hyperprolactinemia. This often leads to problems ranging from changes in the mammary gland, menstrual irregularities to infertility and miscarriage. The difficulty in diagnosing hyperprolactinemia is primarily because it usually occurs when clinical symptoms appear.

Today, the drug of choice in the treatment of hyperprolactinemia is dopamine receptor agonist drugs, named cabergoline. The effectiveness and safety of using these drugs was proved. At the same time, there is insufficient data in the literature about the duration of the preservation of clinical and laboratory effects after treatment with dopamine receptor agonists.

Material and methods. We examined 75 women of reproductive age who became infertile in order to analyze the effectiveness of complex and monotherapy, and to track the duration of prolactin levels within the reference values after 1 and 3 months of treatment. Women were divided into three groups: the first group, where cabergoline with plasmapheresis was used, the second group patients used cabergoline with ozone therapy, and the third group patients had only drug therapy.

Results and discussion. Discrete plasmapheresis was carried out in the first phase of the cycle every other day. Ozone therapy was carried out in the form of intravenous drip infusions of ozonized physiological saline.

After 3 months, prolactin levels were re-analyzed and it was reliably determined that group 1 and 2 had a lower prolactin concentration than group treated with drug therapy alone. Namely, in group 1 women prolactin remained decreased by 66.1 % ($p < 0.05$), compared with the initial level, and in the second group it was by 62.92 % ($p < 0.05$), in group 3 it was by 36.98 % ($p < 0.05$). Comparing the results of the 1st and 3rd months of treatment, groups 1 and 2 maintained a more stable level of lactotrophic hormone than those in group 3. All the above indicate a greater efficacy of complex therapy and a prolonged effect, which may increase the percentage of positive prognosis after treatment, namely to increase the rate of pregnancy in such patients, which is in line with the current literature.

Conclusion. The study showed that the integrated use of non-drug treatment methods affected the preservation of prolactin levels within the reference values for a longer time, as evidenced by the results of blood serum analysis. This significantly increases the positive prognosis of pregnancy quality in patients with functional hyperprolactinemia.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, infertility.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.104

УДК 616.127-005.8-06-089.819.1

Аксьонов Є. В.

РЕНТГЕН-ЕНДОВАСКУЛЯРНІ ПРОЦЕДУРИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Національний інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова НАМН України, Київ, Україна

aksendovasc@gmail.com

Робота присвячена вивченню безпосередніх результатів і ускладнень рентген-ендоваскулярної реканалізації коронарних артерій у хворих з гострим інфарктом міокарда.

У дослідження ввійшло 626 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, яким на базі відділу рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця і судин Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, проводились діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології.

Вік пацієнтів коливався від 62 років до 73 років (у середньому $66,96 \pm 1,81$ років). Площа ураження міокарда лівого шлуночка при підрахунку QRS-індексу становила у середньому $20,4 \pm 1,2\%$.

332 обстеженим у ранні терміни розвитку інфаркту міокарда була проведена первинна черезшкірна транслюмінальна балонна ангіопластика інфаркт-пов'язаної артерії, а 294 пацієнтам було виконано стентування інфаркт-пов'язаної артерії з одномоментною імплантацією стентів у різні коронарні артерії. Загальна кількість імплантованих стентів склала 415 (у середньому $1,4 \pm 0,3$ на одного пацієнта).

В результаті було виявлено, що безпосередній (технічний) ангіографічний успіх балонної ангіопластики інфаркт-пов'язаної артерії становив 90,4% випадків. Хороший ангіографічний результат при виконанні стентування досягався у 96,6% випадках. При цьому, процедурний успіх з урахуванням повторних втручань склав 91,5%, а хороший клінічний результат був відзначений у 86,7% пацієнтів.

Загальна кількість ускладнень при стентуванні інфаркт-пов'язаної артерії була зареєстрована у 59 пацієнтів (20,1% випадків) з розвитком летального результату у 5,1% випадків (15 пацієнтів). Найбільший відсоток летальних випадків відзначався у пацієнтів, які мали клінічно підтверджену ішемію міокарда протягом більше 90 хв. після початку тромболізу і яким потім було виконано екстрене стентування інфаркт-пов'язаної артерії.

Ключові слова: стентування, коронарні артерії, гострий інфаркт міокарда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Система забезпечення безпеки при рентген-ендоваскулярних втручаннях у хворих на ІХС», № державної реєстрації 0111U010371.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з основних причин захворюваності та смертності і, як така, являє собою величезну проблему для суспільної охорони здоров'я [1]. Так у структурі смертності населення в усьому світі 12,8% (7,25 млн.) летальних випадків припадає на ішемічну хворобу серця, що посідає перше місце серед усіх причин смерті [1].

У 2015 році в Сполучених Штатах було зареєстровано 2 712 630 випадків смерті [2]. При цьому серед них, основну частку склали серцево-судинні захворювання (ССЗ), онкологічні захворювання і хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів, які посіли перше, друге і третє місце відповідно [2].

За даними Benjamin E. J. та співавт., серед серцево-судинних захворювань найбільш частою причиною смерті серед населення США є ІХС, яка складає 43,8%, друге і третє місце посідають інсульт (16,8%) і артеріальна гіпертензія (9,4%) [2]. Слід відзначити, за прогнозами епідеміологів і медичних експертів до 2035 року більше 130 мільйонів дорослого населення цієї країни (45,1%) будуть мати одну з форм ССЗ, а загальні витрати на лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, досягнуть 1,1 трильйона доларів, при цьому прямі медичні витрати досягнуть 748,7 мільярдів, а непрямі – 368 мільярдів доларів [2].

За даним ВООЗ загальна кількість щорічних смертей в Європі від ССЗ складає більше ніж 4 мільйони (приблизно 46% всіх летальних випадків) [3]. При цьому причиною 1,8 мільйона (20%) смертей є ішемічна хвороба серця.

В Україні станом на 2017 рік показник поширеності хвороб системи кровообігу займає перше місце у структурі усіх хвороб і становить більше 8 мільйонів чоловік (23,9% у структурі питомої ваги усіх захворювань). При цьому з цих 8 мільйонів, у 12 тисяч чоловік виникає інфаркт міокарда [4]. Слід

також відзначити, що в Україні надзвичайно високий рівень смертності від хвороб системи кровообігу (67% у структурі від усіх причин смертності населення України), і це є головною причиною того, що кожного року населення України зменшується майже на 200 тисяч осіб [4]. Щоденно від них помирає більше 1000 чоловік, а за рік ця цифра складає 380–400 тисяч летальних випадків [4].

Одним з ефективних шляхів зменшення відсотка фатальних результатів при гострому інфаркті міокарду (ГІМ), є екстрена ендovasкулярна реканалізація.

Однак незважаючи на впровадження нових технологій і методик у інтервенційній терапії ГІМ, використання сучасних стентів і балонів, розроблення високоефективних методів фармакологічної підтримки рентген-ендоваскулярної реканалізації і накопиченням досвіду фахівців, відсоток перепроцедуральних ускладнень при проведенні коронарної ангіопластики у пацієнтів з ГІМ залишається високим [5].

Метою даної роботи було вивчення безпосередніх ангіографічних результатів при проведенні рентген-ендоваскулярної реканалізації коронарних артерій у хворих з гострим інфарктом міокарда.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження ввійшло 626 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST, яким на базі відділу рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця і судин НІССХ імені М. М. Амосова НАМН України, проводились діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Вік пацієнтів коливався від 62 років до 73 років (у середньому $66,96 \pm 1,81$ років). Середня вага становила $86,5 \pm 1,44$ кг (від 67 кг до 102 кг).

Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому у НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.

Діагноз ГІМ виставлявся на підставі клінічних даних (більше 30 хв. не купірується інтенсивний ангінозний напад); даних ЕКГ (підвищення сегмента ST мінімум на 2 мм від ізолінії або його депресія більш ніж на 2 мм, інверсія зубця Т); показниках клінічного аналізу крові: лейкоцитоз, підвищення рівня ферме-

нтів у сироватці крові (тропонін І, МБ – КФК, АСТ, ЛДГ)); даних УЗД серця (виявлення зон акінезії).

Середній час надходження хворих до відділення від початку симптомів розвитку ГІМ склав $115,4 \pm 37,4$ хв.

Площа ураження міокарда лівого шлуночка при підрахунку QRS-індексу становила у середньому $20,4 \pm 1,2\%$. У 438 хворих (69,97%) при надходженні був ІІ ФК серцевої недостатності за Т. Killip.

Радіальний доступ застосовувався у 94,1% випадках, феморальний – у 5,9% пацієнтів.

Гемодинамічно значущою вважалася оклюзія просвіту артерії більше 50%.

332 обстеженим у ранні терміни інфаркту міокарда (ІМ) була проведена первинна балонна ангіопластика інфаркт-пов'язаної артерії (ІПА), а 294 пацієнтам було виконано стентування ІПА з одномоментною імплантацією стентів у різні коронарні артерії. Загальна кількість імплантованих стентів склала 415 (у середньому $1,4 \pm 0,3$ на одного пацієнта).

Процедура рентген-ендоваскулярного стентування виконувалася відповідно до стандартних методик. Рутинна терапія, що проводилася під час ангіопластики, включала нітрати, клопидогрель і гепарин. Технічні аспекти процедури, що включають вибір стента і балона, тривалість інфляції і тиску, визначалися кожним оператором індивідуально.

У 26,9% випадках, у зв'язку з виявленням тромбозів коронарних артерій, рентген-ендоваскулярні втручання поєднувалися з аспіраційною тромбоекстракцією.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена з використанням програм «Excel 2007» для Microsoft Office і Statistica 6.0, з використанням статистичних методів, що включали: параметричні і непараметричні тести, регресійний аналіз. Статистично достовірними вважалися отримані результати при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Безпосередній ангіографічний, процедурний та клінічний результат ендovasкулярного стентування, проведеного у 294 пацієнтів наведено у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Безпосередній ангіографічний, процедурний та клінічний результат ендovasкулярного стентування у 294 пацієнтів

Результат	Ангіографічний результат		Процедурний результат		Клінічний результат	
	n	%	n	%	n	%
Гарний результат	284	96,6*	269	91,5*	255	86,7*
Незадовільний результат	10	3,4	25	8,5	39	13,3

Примітка: * – $p < 0,05$.

Гарного ангіографічного результату вдалося досягти при виконанні стентування у 96,6% випадках (табл. 1).

Процедурний успіх з урахуванням повторних втручань склав 91,5%, хороший клінічний результат був відзначений у 86,7% пацієнтів (табл. 1).

Частота проявів «малих ускладнень» (гемодинамічно не значущі порушення серцевого ритму, підшкірна гематома у місці пункції, шкірні алергічні реакції на препарати, які вводяться) склала 1–2% від загальної кількості процедур у кожній з досліджуваних груп (група черезшкірної транслюмінальної балонної ангіопластики (ЧТБА) і група ендovasкулярного стентування). Всі випадки «малих ускладнень» були усунені консервативно.

У 32 (9,6% випадків) з 332 пацієнтів, яким проводилася процедура первинної ЧТБА інфаркт-пов'язаної артерії, був зареєстрований ряд значущих ускладнень.

У 21 (6,3%) пацієнта відзначався тромбоз судини, або наявність загрозової або оклюзуючої диссекції типу C–F, в зв'язку з чим в 2,4% випадках (8 пацієнтів) при поновленні стенокардії та / або наявності змін на ЕКГ в перші години після ЧТБА проводилася процедура стентування ІПА.

У 7 пацієнтів (2,1% випадків), незважаючи на проведення множинного балонування, не вдалося відновити просвіт судини. При цьому ступінь антеградного кровотоку оцінювався на рівні TIMI 0–1. У цих пацієнтів, незважаючи на весь комплекс заходів, спрямованих на відновлення кровотоку в ІПА шляхом проведення додаткового стентування і внутрішньоаортальної балонної контрапульсації, був зафіксований летальний результат. У решти 14 (4,2%) пацієнтів для відновлення коронарного кровотоку була проведена процедура стентування ІПА.

При аналізі ускладнень, зареєстрованих у групі пацієнтів, яким проводилося стентування на тлі ГІМ, було виявлено, що у 8 прооперованих (2,7% випадків) при виконанні коронарної ангіопластики на правій коронарній артерії сталася фібриляція шлуночків (рис. 1).

У 11 пацієнтів при виконанні предилатації перед імплантацією стента і у 3 після прямої імплантації стента, сталася диссекція інтими коронарної артерії (КА), що вимагало імплантації додаткового стента (рис. 1).

Виникнення важкого стенокардитичного нападу на наступну добу після успішного стентування правої коронарної артерії (ПКА), що супроводжувався змінами на ЕКГ, було зафіксовано у 5 пацієнтів. На четверту добу, подібні кардіологічні ускладнення відзначалися ще у 3 пацієнтів, яким проводилося стентування передньої міжшлуночкової гілки

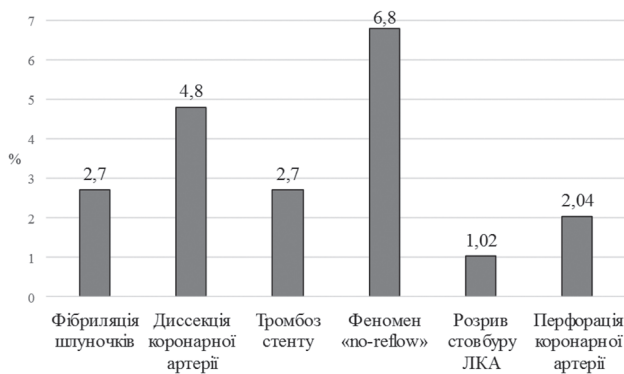


Рис. 1. Первинна причина ускладнень при виконанні ендovasкулярної імплантації стентів на тлі гострого інфаркту міокарда (N=294)

(ПМШГ). При контрольній коронарографії у всіх випадках була виявлена оклюзія артерії на рівні раніше імплантованого стенту (рис. 1).

Феномен «no-reflow» спостерігався у 20 (6,8%) випадках (рис. 1). У 8 випадках коронарний кровотік вдалося стабілізувати за допомогою застосування внутрішньоаортальної балонної контрапульсації і медикаментозної терапії. Ще у 7 випадках ми обмежилися тільки корекцією медикаментозної терапії. Клінічний стан п'яти пацієнтів потребував додаткового стентування і медикаментозної терапії.

У 3 (1,02%) випадках у ранньому післяопераційному періоді, стався розрив кальцинованого стовбура лівої КА, що призвело до летального результату (рис. 1).

У 6 (2,04%) випадках сталася перфорація коронарної артерії, що у одному випадку призвело до гемоперикарду (рис. 1).

Таким чином, загальна кількість вищеперелічених ускладнень була зареєстрована у 59 пацієнтів (20,1% випадків), з них у 7,8% випадків (23 пацієнта) було виконано додаткове стентування, у 3 пацієнтів (1,02%) – екстрене аортокоронарне шунтування і у 15 осіб (5,1% випадків) процедура закінчилася летальним результатом.

Еволюція і поширення первинного черезшкірного коронарного втручання являє собою серйозний прогрес в лікуванні ГІМ, що значно вплинуло на зниження ранніх і пізніх ускладнень в порівнянні з фармакологічною реперфузійною терапією [6]. Проте значна варіабельність у виживанні після первинної ЧТБА і первинного стентування ІПА, на думку Uyarel H. і співавт., потребує подальшого вивчення [7].

Поліпшення контрактильної здатності міокарда і більш низькі показники смертності серед пацієнтів, яким була виконана первинна черезшкірна ангіопластика, описується в багатьох роботах [8, 9, 10]. Проте, дані процедури пов'язані з певним

відсотком «малих» і «великих» ускладнень, які мають значний вплив на ранній і пізній результат усього лікування ГІМ [11]. Дане положення, на думку Pedersen F. і співавт., недостатньо повно висвітлено в науковій літературі, а число ускладнень варіює у різних авторів [12].

У даній роботі, на великій когорті пацієнтів, були описані ранні госпітальні ускладнення у пацієнтів, яким була виконана ЧБТА і стентування КА на тлі ГІМ, що показало переваги раннього стентування в порівнянні з іншими методами терапії ГІМ на госпітальному етапі.

У той же час, значний інтерес представляють дослідження різних авторів по виявленню предикторів, що надають достовірний вплив на розвиток тих чи інших процедуральних ускладнень [13].

Дослідження Shiraishi J. і співавт., продемонстрували, при імплантації стента, преділяція перед стентуванням, ниркова недостатність і передній інфаркт міокарда були пов'язані з підвищеним ризиком неоптимального коронарного кровотоку [13].

Mehta R. H. і співавт., встановили, що фракція викиду лівого шлуночка менше 50% є фактором ризику розвитку післяопераційних ускладнень, що виникають при черезшкірній коронарній ангіопластичній, які проводяться у пацієнтів на тлі ГІМ [14].

У цій роботі не проведений аналіз щодо виявлення факторів ризику в обстеженій групі пацієнтів

і їх впливу на ранні і відстрочені ускладнення, проте дане питання, на нашу думку, так само безсумнівно потребує подальшого дослідження і висвітлення.

Висновки

1. Безпосередній (технічний) ангіографічний успіх балонної ангіопластики інфаркт-пов'язаної артерії становив 90,4% випадків. Хороший ангіографічний результат при виконанні стентування досягався у 96,6% випадках. При цьому, процедурний успіх з урахуванням повторних втручань склав 91,5%, а хороший клінічний результат був відзначений у 86,7% пацієнтів.
2. Загальна кількість ускладнень при стентуванні ІПА була зареєстрована у 59 пацієнтів (20,1% випадків) з розвитком летального результату у 5,1% випадків (15 пацієнтів). Найбільший відсоток летальних випадків відзначався у пацієнтів, які мали клінічно підтверджену ішемію міокарда протягом більше 90 хв. після початку тромболізу і яким потім було виконано екстрене стентування ІПА.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення особливостей функціонального стану серця та клінічного стану пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, після рентген-ендоваскулярної ангіопластики і виявленню факторів ризику, які впливають на клінічні результати лікування.

References

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2929–33. PMID: 25139896. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12): 67–492. PMID: 29386200. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
3. Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, Rauwolf M, Mahabadi AA, Möhlenkamp S, et al. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable – results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2960–71. PMID: 25062951. PMID: PMC4223611. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu288
4. *Aktualni problemy zdorov'ya ta minimizatsiya yikh v umovakh zbroynogo konfliktu v Ukraini* [Actual health problems and their minimization in the context of armed conflict in Ukraine]. Eds by VM Kovalenko, VM Kornatskiy. K: SPD FO «Kolomitsyn VYu»; 2018. 214 p. [Ukrainian]
5. Patel VG, Michael TT, Mogabgab O, Fuh E, Banerjee A, Brayton KM, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26(3): 100–5. PMID: 24610502
6. Ergelen M, Gorgulu S, Uyarel H, Norgaz T, Ayhan E, Akkaya E, et al. Prediction of cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2010; 21(4): 207–11. PMID: 20354440. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328333f528
7. Uyarel H, Ayhan E, Cicek G, Isik T, Ugur M, Bozbay M, et al. Suboptimal coronary blood flow after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, a simple risk score, and prognosis. *Coron Artery Dis*. 2012; 23(2): 98–104. PMID: 22318130. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32834f1b8a
8. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011; 305(24): 2540–7. PMID: 21693742. DOI: 10.1001/jama.2011.862
9. Dauerman HL, Bates ER, Kontos MC, Li S, Garvey JL, Henry TD, et al. Nationwide Analysis of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Transferred for Primary Percutaneous Intervention: Findings From the American Heart Association Mission: Lifeline Program. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(5): e002450. PMID: 25901044. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002450

10. Anderson LL, French WJ, Peng SA, Vora AN, Henry TD, Roe MT, et al. Direct Transfer From the Referring Hospitals to the Catheterization Laboratory to Minimize Reperfusion Delays for Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(9): e002477. PMID: 26338881. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002477
11. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST–Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST–Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016; 134(10): 123–55. PMID: 27026020. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404
12. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(20): 2101–8. PMID: 25457398. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.037
13. Shiraishi J, Kohno Y, Sawada T, Takeda M, Arihara M, Hyogo M, et al. Predictors of nonoptimal coronary flow after primary percutaneous coronary intervention with stent implantation for acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2010; 55(2): 217–23. PMID: 20206075. DOI: 10.1016/j.jcc.2009.11.001
14. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(10): 1739–46. PMID: 14642681. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.012

УДК 616.127–005.8–06–089.819.1

РЕНТГЕН-ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ НА ФОНЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Аксенов Е. В.

Резюме. Работа посвящена изучению непосредственных результатов и осложнений рентген-эндоваскулярной реканализации коронарных артерий у больных с острым инфарктом миокарда.

В исследование вошло 626 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины, проводились диагностические и лечебные интервенционные процедуры по поводу данной патологии.

Возраст пациентов колебался от 62 лет до 73 лет (в среднем $66,96 \pm 1,81$ лет). Площадь поражения миокарда левого желудочка при подсчете QRS-индекса составляла в среднем $20,4 \pm 1,2\%$.

332 обследованным в ранние сроки развития инфаркта миокарда была проведена первичная чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика инфаркт-связанной артерии, а 294 пациентам было выполнено стентирование инфаркт-связанной артерии с одномоментной имплантацией стентов в разные коронарные артерии. Общее количество имплантированных стентов составило 415 (в среднем $1,4 \pm 0,3$ на одного пациента).

В результате было выявлено, что непосредственный (технический) ангиографический успех баллонной ангиопластики инфаркт-связанной артерии составил 90,4% случаев. Хороший ангиографический результат при выполнении стентирования достигался в 96,6% случаях. При этом процедурный успех с учетом повторных вмешательств составил 91,5%, а хороший клинический результат был отмечен у 86,7% пациентов.

Общее количество осложнений при стентировании инфаркт-связанной артерии было зарегистрировано у 59 пациентов (20,1% случаев), с развитием летального исхода в 5,1% случаев (15 пациентов). Наибольший процент летальных случаев отмечался у пациентов, имевших клинически подтвержденную ишемию миокарда в течение более 90 мин. после начала тромболизиса и которым потом было выполнено экстренное стентирование инфаркт-связанной артерии.

Ключевые слова: стентирование, коронарные артерии, острый инфаркт миокарда.

UDC 616.127–005.8–06–089.819.1

X-Ray – Endovascular Procedures on the Background of Acute Myocardial Infarction

Aksenov E. V.

Abstract. The work deals with the study of direct results and complications of X-ray–endovascular recanalization of coronary arteries in patients with acute myocardial infarction.

Material and methods. The study included 626 patients with acute myocardial infarction who underwent diagnostic and medical intervention procedures for this pathology at the department of X-ray–surgical methods of diagnostic and treatment of heart and vascular diseases National Institute of Cardiovascular Surgery named M. M. Amosov NAMS of Ukraine.

The age of patients ranged from 62 to 73 years (on average 66.96 ± 1.81 years). The area of myocardial infarction of the left ventricle in the calculation of the QRS index was on average $20.4 \pm 1.2\%$.

Results and discussion. The average time for patients to enter the department from the onset of symptoms of acute myocardial infarction was 115.4 ± 37.4 minutes. The area of the left ventricular myocardium lesion when calculating the QRS index averaged $20.4 \pm 1.2\%$. We determined II functional class heart failure according to T. Killip in 438 patients (69.97%) upon admission.

332 patients underwent an initial percutaneous transluminal balloon angioplasty of the infarct–linked artery in the early stages of myocardial infarction development, and 294 patients had a stenting of infarct–linked artery with one–dimensional implantation of stents in different coronary arteries. The total number of implanted stents was 415 (on average of 1.4 ± 0.3 per patient).

As a result, we found out that the direct (technical) angiographic success of the balloon angioplasty of the infarct–linked artery was 90.4% of the cases. A good angiographic result in performing stenting was achieved in 96.6% of cases. At the same time, the procedural success with repeated interventions was 91.5%, and a good clinical outcome was noted in 86.7% of patients.

The frequency of manifestations of “minor complications” (hemodynamically insignificant violations of the heart rhythm, subcutaneous hematoma at the puncture site, skin allergic reactions to drugs) amounted to 1% – 2% of the total number of procedures. Ventricular fibrillation was recorded in 8 operated patients (2.7% of cases) during stent implantation in the right coronary artery.

Dissection of the coronary artery intima occurred in 11 patients during pre–implantation before stent implantation and in 3 after direct stent implantation, which required the installation of an additional stent.

The phenomenon of “no–reflow” was observed in 20 (6.8%) cases. In 3 (1.02%) cases in the early postoperative period, there was a rupture of the calcified trunk of the left SC, which led to death. Perforation of the coronary artery occurred in 6 (2.04%) cases, which in one case led to hemopericardium.

Conclusion. The total number of complications during stenting of infarct–linked artery was registered in 59 patients (20.1% of cases) with the development of fatal outcome in 5.1% of cases (15 patients). The highest percentage of fatal cases was observed in patients who had clinically confirmed myocardial ischemia for more than 90 minutes after the onset of thrombolysis followed by an emergency stenting of the infarct–linked artery.

Keywords: coronary stenting, acute myocardial infarction.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.110

УДК 616.155.392.2: 616–053.2.036. 053

Бебешко В. Г., Брусова К. М., Цветкова Н. М.,
Пушкарьова Т. І., Дмитренко І. В.

ВПЛИВ ОТОЧУЮЩОГО СЕРЕДОВИЩА НА СТАН ГЕМОПОЕЗУ, РОЗВИТОК І ПЕРЕБІГ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

katerina142@ukr.net

Мета дослідження – розробка критеріїв формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає дії несприятливих чинників довкілля, на підставі даних генеалогії, клініко–гематологічних характеристик, структурних змін кісткової тканини та особливостей перебігу гострих лейкемій.

Обстежено 145 хворих на гострі лейкемії. Оцінювали генеалогію дітей, гематологічні показники, варіанти та прогноз перебігу лейкемій. Вивчали рівень кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу, остеокальцину та феритину в сироватці крові, число колонієутворюючих одиниць стромальних фібробластів кісткового мозку, екскрецію амінокислот та фосфатів кальцію в сечі, лужну фосфатазу, щільність кісткової тканини. Вплив негативних чинників довкілля оцінювали за ступенем інтегрального забруднення територій (помірна, забруднена, дуже та надзвичайно забруднена).

Встановлені вікові періоди, інтенсивного росту (до 6 років та після 12 років), характерні для захворювання дітей на гострі лейкемії. Визначено вплив хвороб у родоводі на особливості перебігу захворювання. В гострий період гострих лейкемій у 55,2% діагностували нормохромно–нормоцитарні анемії. Число лейкоцитів вище за 100,0 Г/л було у 6,9%. Проліферативна активність колонієутворюючих одиниць стромальних фібробластів кісткового мозку вища за 70,0 та нижча за 11,0 на 10^5 ідровмісних клітин співпадала з більш короткою виживаністю хворих. За вмістом амінокислот, які входять до складу колагена, в організмі превалювали катаболічні процеси над анаболічними. Рівень лужної фосфатази нижчий за 200 Од/л в сироватці крові співпадав з низькою кількістю колонієутворюючих одиниць стромальних фібробластів кісткового мозку ($r_s = 0,48$). Коротка виживаність хворих корелювала з показником денситометрії нижчим за 65 ум.од. Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між показником денситометрії та лужною фосфатазою ($r_s = -0,44$). Остеокальцин у дітей з

гострими лейкеміями в усі періоди був знижений. У 25,0% хворих на гострі лімфобластні лейкемії рівень кортизолу в ініціальний період був на 25–30% нижчий за нормативний, що співпадало з більш короткою виживаністю та вірогідністю розвитку рецидиву захворювання. У жителів дуже та надзвичайно забруднених територій відмічався несприятливий перебіг гострих лейкемій порівняно з мешканцями помірно та забруднених територій.

Сформовані критерії групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дітей, які знаходяться під тиском чинників оточуючого середовища, та надана ієрархічна структура показників, які впливають на зміни в кістковій тканині і кістковомозковому мікрооточенні, та відіграють важливу роль в механізмах лейкозогенезу, що є підґрунтям для подальших наукових досліджень.

Ключові слова: лейкемії, структура кісток, прогноз, довкілля, групи ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є частиною НДР «Вплив стромального мікрооточення та його ендокринної регуляції на кістковомозковий гемопоєз і стан кісткової тканини у дітей з гострими лейкеміями, які зазнають дії несприятливих факторів Чорнобильської аварії», № державної реєстрації 0115U002695.

Вступ. Чинники оточуючого середовища мають негативний вплив на здоров'я людей і привертають увагу всього суспільства [1]. Діти є найбільш вразливою частиною популяції з приводу підвищеної чутливості організму до впливу різних факторів, в тому числі негативних чинників довкілля, особливо в періоди інтенсивного росту дітей [2]. Крім того, проблема хворої дитини в родині має важливе соціальне значення [3]. Канцерогенні ефекти у дітей, зокрема лейкемії, можуть залежати від впливу екологічних чинників, в тому числі малих доз радіації, і при цьому необхідно враховувати гетерогенність дитячого контингенту, серед якого є особи з різною

чутливістю до репарації ушкоджених структур [4, 5]. Суттєву роль при цьому відіграє стан органічної та мінеральної складової кісткової тканини як елемент кістковомозкового мікрооточення [6]. Встановлені зміни в показниках ендокринної системи у дітей, які можуть бути промоторами лейкемій та впливати на перебіг онкогематологічних захворювань [7]. Тому формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає несприятливої дії чинників довкілля, є актуальним.

Мета дослідження: розробка критеріїв формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає побічної дії несприятливих чинників довкілля, на підставі даних генеалогії, клініко-гематологічних характеристик, структурних змін кісткової тканини та особливостей перебігу гострих лейкемій.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 228 дітей – 145 хворих на гострі лейкемії (ГЛ) та 83 особи групи порівняння без онкогематологічної патології, мешканців Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (хлопчиків – 126, дівчат – 102). Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) діагностувалась у 104 осіб, гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ) – у 41 дитини. Вік дітей коливався від одного до 18 років. Обстеження та лікування хворих проводилось у відділенні радіаційної гематології дитячого віку клініки ННЦРМ з 1996 по 2018 рр.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Батьки або родичі пацієнтів підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Вивчали субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин та експресію поверхневих антигенів за імунологічними маркерами (дослідження проводили у відділі клінічної імунології ІКР (завідувач відділу, академік НАМН України Д.А. Бази́ка).

Оцінювали генеалогію дитини (хвороби в родоводі), клініко-гематологічні характеристики, прогноз перебігу гострих лейкемій (виживаність, результат захворювання – жива дитина чи померла). Враховували наступні варіанти лейкемій: Т–ГЛЛ, В–ГЛЛ (про–В, «загальний» тип, пре–В). У хворих на ГМЛ діагностували варіанти з мінімальним диференціюванням (М0), без дозрівання (М1), ГМЛ з дозріванням (М2), промієлоцитарний (М3), мієломоноцитарний (М4), та монобластний (М5). Діти,

хворі на ГЛ, отримували хіміотерапію (ХТ) за адаптованими в Україні сучасними протоколами.

Мієлограми вивчали в мазках кісткового мозку, забарвлених за Романовським–Гімзою, і досліджували в світловому мікроскопі (збільшення $\times 900$). Кількісні показники елементів периферичної крові у дітей отримували на гемоаналізаторі Місго СС–18 (США). Рівень кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), остеокальцину та феритину в сироватці крові вивчали за допомогою радіоімунного методу (RIA–Kits). Число колонієутворюючих одиниць стромальних фібробластів кісткового мозку (КУОФ) *in vitro* досліджували за методикою О. Я. Фріденштейна в модифікації В. С. Астахової (2006). Склад вільних амінокислот в сечі визначали на амінокислотному аналізаторі типу Т–339 (Чехія), фосфати кальція – в сухому залишку добової сечі за допомогою аналізу інфрачервоних спектрів в спектральному діапазоні $700\text{--}2000\text{ см}^{-1}$ з використанням автоматизованого устаткування «ІЧС–31». Біохімічні параметри сироватки крові: загальний білок, лужну фосфатазу (ЛФ), вміст заліза визначали на біохімічному аналізаторі Humostar–600 (Германія). Щільність кісткової тканини досліджували на денситометрі Ultrasonometer Lunar (США) за Т–показниками. Вплив негативних чинників оточуючого середовища оцінювали за ступенем інтегрального забруднення територій: атмосферного повітря, поверхневих вод, ґрунтів (пестицидами, важкими металами: Pb, Cu, Ni, Cr, Mn, Zn, Fe та радіоактивним цезієм ^{137}Cs). Регіони, де проживали діти, поділяли на помірно забруднену територію, забруднену територію, дуже забруднену та надзвичайно забруднену територію за даними Матеріалів Доповіді Міністерства охорони навколишнього природного середовища України «Про стан навколишнього природного середовища...» (2014).

Обробку отриманих матеріалів проводили за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U–test, Манна–Уїтні, метод інтервального оцінювання). Для статистичної обробки даних використовували версію SPSS–18.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл дітей за імунофенотиповими варіантами ГЛЛ надано в **табл. 1**. У 73,1% хворих встановлений «загальний» тип ГЛЛ, який зустрічався у дітей з однаковою частотою. Інші варіанти лейкемій були практично рівнозначними. «Загальний» тип ГЛЛ частіше був притаманний дітям до 6 років, Т–ГЛЛ – дітям старших за 12 років ($p < 0,05$).

ГМЛ частіше діагностувалась у дітей старших за 6 років. При цьому найбільш часто реєструвалися М1, М2 та М4 варіанти (32 з 41) (**табл. 2**).

Для визначення впливу спадкових факторів на виникнення ГЛ у дітей нами були проаналізовані

Таблиця 1 – Розподіл дітей за віковими групами, статтю та варіантами ГЛЛ

Вікова група, роки	Т–ГЛЛ	В–ГЛЛ			Всього
		про–В	«загальний» тип	Пре–В	
1–6 (хл. – 30, дівч. – 17)	2	2	39	4	47
6–12 (хл. – 13, дівч. – 16)	1	3	22	3	29
↑12 (хл. – 20, дівч. – 8)	7 *	5	15	1	28
Всього	Абс.ч.	10	76	8	104
	%	9,6	73,1	7,7	100,0

Примітка: * – різниця між дітьми ↑12 років та іншим віком при Т– ГЛЛ ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Розподіл дітей за віковими групами, статтю та варіантами ГМЛ

Вікова група, Роки	Варіант ГМЛ							Всього
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M7	
1–6 (хл. – 4, дівч. – 3)	–	1	3	–	1	–	2	7
6–12 (хл. – 8, дівч. – 6)	2	3	6	–	2	1	–	14
↑12 (хл. – 10, дівч. – 10)	1	3	7	1	6	2	–	20
Всього	3	7*	16*	1	9*	3	2	41

Примітка: * – різниця між кількістю хворих на M1, M2, M4–ГМЛ та особами з іншими варіантами ГМЛ ($p < 0,05$).

хвороби у 724 їх родичів (батьки, бабусі, дідусі) та в 439 дорослих групи порівняння (**табл. 3**).

Показано, що онкологічні хвороби у родоводі дітей реєструвались у 19,3% родичів дітей з гострими лейкеміями, що достовірно перевищувало їх частоту у осіб групи порівняння (9,7%) ($p < 0,05$). Решта патології у родоводі дітей обох груп спостереження не розрізнялась.

Таблиця 3 – Розподіл родичів дітей з гострими лейкеміями та групи порівняння за патологією у родоводі

Патологія у родоводі	Розподіл родичів дітей з ГЛ, n=724		Розподіл родичів дітей групи порівняння, n=439	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Онкологічні хвороби	140 *	19,3	43	9,7
Ендокринні хвороби	67	9,2	41	9,3
Алергічні реакції	109	15,0	46	10,5

Примітка: * – різниця між показником в межах груп родичів χ^2 – 18,1 ($p < 0,05$).

Оцінка патології, яка реєструвалась у дітей за 3–4 роки до встановлення діагнозу ГЛ показала, що у 56,6% хворих були персистуючі вірусні інфекції, прояви конституційного лімфатизму, лімфоцитози. Алергічні реакції спостерігались на продукти харчування, медикаменти, профілактичну вакцинацію тощо). Звертали на себе увагу травми кісток, частота яких була достовірно вища у дітей з ГЛ (17,2% проти 6,0% в групі порівняння ($p < 0,05$) (**табл. 4**).

У матерів дітей з ГЛ оцінювали число вагітностей, від якої народилась хвора дитина (I, II, III та наступні). Аналіз розподілу вагітності у жінок не виявив суттєвої різниці з групою порівняння (**табл. 5**).

Число вагітностей матері не мало зв'язку з віком їх дітей на час визначення лейкемії. Від патологічної вагітності частіше народжувались хлопчики, ніж дівчата у віці від одного до 6 років (співвідношення хлопчики/дівчата 1,5:1,0).

Переважає більшість дітей народжувалась з масою тіла від 2,5 кг до 4,0 кг як в основній групі, так і групі порівняння (82,4% та 91,6% відповідно). Серед хворих старших за 12

років частка дітей з більшою масою тіла була меншою порівняно з іншими віковими групами ($p < 0,05$). Доречно, що у половини дітей з більшою масою тіла при народженні в родоводі були онкологічні хвороби та алергічні реакції. Діти які народжувались з меншою масою тіла, захворювали в більш ранньому віці, частіше до 6 років в періоді першого витягання – найбільш активній фазі росту

Таблиця 4 – Частота та вид соматичної патології у дітей до встановлення діагнозу ГЛ

Патологія	Діти з ГЛ, n=145		Група порівняння, n=83	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Часті респіраторні інфекції	32	22,1	24	28,9
Хронічні бактеріальні інфекції	35	24,1	19	22,9
ВПГ, ЦМВ, ЕБВ	82	56,6	34	41,0
Алергічні реакції	19	13,1	11	13,3
Травми кісток	25 *	17,2	5	6,0

Примітка: * – різниця між патологією у дітей різних груп ($p < 0,05$).

Таблиця 5 – Розподіл дітей з лейкеміями за числом вагітностей, від якої вони народились хвора дитина

Вагітність за рахунком	Діти з лейкеміями, n=145		Група порівняння, n=83	
	абс.ч	%	абс.ч	%
I	71	49,0	39	47,0
II	49	33,8	27	32,5
III та наступні	25	17,2	17	20,5

кісток, становлення ендокринної та імунної систем організму.

Вади розвитку кісток у хворих дітей спостерігали у 55,8%, м'язові – у 29,8%. В той час як в групі порівняння частота вад кісткової системи була нижча – у 22,7%, а м'язові вади суттєво не розрізнялись і становили у 24,3%. Кількість вад кісткової системи у дітей з ГЛ була вищою, ніж у здорових дітей ($4,3 \pm 0,2$ проти $2,1 \pm 0,3$).

Щодо ініціальних клінічних проявів лейкемії, то гіперпластичний та осалгічний синдроми реєстрували приблизно у половини хворих, частіше на ГЛЛ, незалежно від їх віку. Хоча у дітей з ГМЛ осалгії були притаманні пацієнтам старшого віку, в періоді другого витягіння.

У 55,2% діагностували нормохромно-нормоцитарні анемії різного ступеню важкості з нормативним чи підвищеним вмістом заліза та феритину в сироватці крові ($22,6 \pm 2,4$ мкмоль/л та $168,5 \pm 12,5$ нг/мл відповідно).

Розподіл дітей за початковим числом лейкоцитів в крові показав, що лейкопенія була у 27,6% осіб, число лейкоцитів від 50,0 Г/л – 100,0 Г/л у 8,9%, вище за 100,0 Г/л – у 6,9%.

У хворих О (I) група крові реєструвалась в 33,8%, А (II) – в 40,0%, В (III) – в 22,1% і АВ (IV) – в 4,1% випадках, що відповідає популяційному розподілу населення. Однак ми зазначимо, що у хлопчиків з ГЛЛ віком від 6 до 12 років частіше зустрічалась О (I) група крові ($r = 0,48$).

Нами вивчались показники органічної та мінеральної складової кісткової тканини у дітей як маркерів кісткомозкового мікрооточення в різні фази ГЛ, починаючи з ініціального періоду до початку призначення ХТ. Стромальні фібробласти кісткового мозку відповідають за процеси колагеноутворення, структурну цілісність сполучної тканини, стан гемопоетичного мікрооточення та формують органічну складову кісток. Кількість КУОф як до лікування так і при проведенні ХТ у хворих на ГЛ була значно нижча, ніж у дітей групи порівняння. У хворих на ГЛЛ показник становив $2,8 \pm 0,1$, у пацієнтів з ГМЛ – $14,9 \pm 3,5$, осіб групи порівняння – $49,5 \pm 4,6$ на 10^5 ядровмісних клітин ($p < 0,05$). Доречно зазначити, що висока проліферативна активність КУОф вища за 70,0 та нижча за 11,0 на 10^5 ядровмісних клітин співпадала з більш короткою виживаністю хворих (середня виживаність складала $35,7 \pm 2,5$ міс та $41,3 \pm 3,5$ міс. відповідно). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між кількістю колоній КУОф та відсотком еритроblastів ($r_s = -0,52$) і моноцитів ($r_s = -0,41$) після закінчення ХТ, незалежно від варіантів захворювання. Це свідчить, що стромальні фібробласти, як елементи мікрооточення, впливають на процеси функціонування гемопоєзу в умовах злоякісного процесу.

Проаналізовано вміст амінокислот в сечі, які входять до складу структури колагену, в тому числі кісткового, а саме: лізин, пролін, гліцин, аспарагінова та глютамінова кислоти, а також, маркер деградації колагену оксипролін. На початкових етапах ХТ ГЛ у дітей підвищувалась екскреція проліну, оксипроліну, лізину, аспарагінової кислоти в сечі порівняно з їх рівнями до лікування та спостерігався дефіцит гліцину ($p < 0,05$), 33% якого міститься в колагені. Сума визначених вільних амінокислот була вірогідно вищою на етапах ХТ порівняно з нормативною ($50,0 \pm 1,0$ проти $28,6 \pm 1,2$ мкмоль/л відповідно) ($p < 0,05$). Направленість процесів метаболізму білка була визначена за їх дисбалансом та превалюванням катаболічних процесів над анаболічними.

Показано, що зміни у рівнях амінокислот впливали на структуру колагену та мінеральну складову кісткової тканини. У хворих на ГЛЛ екскреція всіх солей кальцію була вищою порівняно зі здоровими дітьми, особливо це стосується більш розчинних форм дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію ($p < 0,05$). Причому у хворих на ГМЛ дигідрофосфати тетрагідрати кальцію в сечі були вищими порівняно з дітьми з ГЛЛ ($1,23 \pm 0,03$ ум.од. проти $1,00 \pm 0,03$ ум.од.). При несприятливому прогнозі перебігу ГЛ екскреція дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію з сечею була у хворих вищою, ніж при сприятливому, і становила $1,21 \pm 0,02$ ум.од. проти $1,03 \pm 0,01$ ум.од. Слід відмітити наявність зв'язку між рівнем кортизолу в ініціальний період захворювання та вмістом фосфатів кальцію в сечі у хворих незалежно від варіантів хвороби. Так, при зниженому рівні кортизолу у дітей з ГЛ екскреція пірофосфатів кальцію з сечею підвищувалась ($r_s = -0,44$) ($p < 0,05$), що вказує на зміни в структурі кісток за наявності проявів гіпокортицизму.

Звертає на себе увагу знижений рівень іонізованого кальцію у половини хворих на ГЛ в I гострий період захворювання.

Маркером метаболічних процесів кісткової тканини є лужна фосфатаза (ЛФ). У третини хворих на ГЛ на початковому етапі ХТ активність ЛФ в сироватці крові підвищувалась в 2 рази порівняно з ініціальною, однак на кінцевому етапі лікування не досягала нормативної величини ($p < 0,05$). Рівень ЛФ нижчий за 200 Од/л в сироватці крові співпадав з низьким показником ефективності колонієутворення КУОф ($r_s = 0,48$) ($p < 0,05$).

Денситометрія кісток є інтегральним показником щільності кісткової тканини, зокрема її органічної та мінеральної складових. Результати вивчення щільності кісткової тканини у хворих на ГЛ та дітей групи порівняння показали, що показники ДМ не залежали від варіантів захворювання і були в

усі періоди спостереження вірогідно нижчими, ніж в групі порівняння ($76,4 \pm 2,1$ ум.од., $86,5 \pm 1,8$ ум.од. відповідно) ($p < 0,05$). Слід відмітити, що на етапах ХТ у 70,3% хворих показник ДМ був $68,5 \pm 1,9$ од. Причому більш коротка виживаність хворих корелювала з показником ДМ, нижчим за 65 ум.од. ($p < 0,05$). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між показником ДМ та екскрецією дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію ($r_s = -0,34$), між показником ЛФ та ДМ ($r_s = -0,44$).

Остеокальцин, що відображає процеси остеогенезу і ремоделювання кісток у дітей з гострими лейкозіями був знижений як в гострий період ГЛ ($27,08 \pm 5,41$ нг/мл), так і ремісію ($32,5 \pm 4,2$ нг/мл), порівняно з пацієнтами без онкогематологічної патології ($58,3 \pm 3,9$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Відомий вплив ендокринної системи на стан кісткової тканини. У 26 осіб (25,0%) з ГЛЛ рівень кортизолу в сечі в ініціальний період був на 25–30% нижчий за нормативний, чого не спостерігалось у хворих на ГМЛ. У 8 дітей з ГЛЛ (7,5%) реєструвався підвищений рівень ТТГ в сироватці крові ($6,8 \pm 1,2$ мкМО/мл). В групі порівняння ці зміни мали місце у 3,6% випадків. Слід зазначити, що діти зі зниженим початковим рівнем кортизолу мали більш коротку виживаність (в 2,2 рази) порівняно з хворими з нормативним вмістом кортизолу. Однак зміни рівня ТТГ не впливали на тривалість життя хворих.

Визначений прямий кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в сироватці крові у хворих в ініціальний період ГЛ та показником КУОФ ($r_s = 0,65$). Також, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом кортизолу та вірогідністю розвитку рецидиву у хворих на ГЛЛ ($r_s = -0,67$). У хворих на ГМЛ встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем кортизолу та виживаністю ($r_s = 0,79$). Отримані дані свідчать, що рівень кортизолу, визначений в I гострий період, може бути критерієм прогнозу перебігу ГЛ у дітей.

У 97,2% дітей з ГЛ була отримана повна клініко-гематологічна ремісія. Виживаність хворих залежала від варіанту ГЛ. Найбільш сприятливий перебіг захворювання був у дітей із «загальним» типом ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ ($162,6 \pm 5,6$ міс. та $124,2 \pm 4,2$ міс відповідно) (спостереження за дітьми триває). Несприятливий перебіг мали хворі на Т-ГЛЛ, про-В-ГЛЛ та ГМЛ ($49,7 \pm 3,5$ міс., $54,5 \pm 2,8$ міс., $39,4 \pm 3,2$ міс. відповідно).

Розподіл випадків смерті за варіантами та віковими групами у хворих надано в табл. 6. Серед хворих на ГЛЛ вижило 76,0%, при ГМЛ – лише 29,6%.

Отримані нові дані щодо впливу патології у родоводі хворих на ГЛ дітей на їх стать та прогноз перебігу захворювання. Виявлена різниця у співвідношенні хлопчики / дівчата залежно від патоло-

Таблиця 6 – Розподіл випадків смерті у дітей залежно від їх віку та варіантів ГЛ

Вікова група, роки	ГЛЛ (випадки смерті)					ГМЛ (випадки смерті)
	Т	Про-В	Загальний	Пре-В	Всі	
1–6	1	2	6	2	11	4
6–12	–	3	4	1	8	12
↑ 12	3	–	3	–	6	13
Всього	4	5	13	3	25 (24,0%)*	29 (70,4%)

Примітка: * – різниця в числі випадків смерті у дітей з ГЛЛ та ГМЛ ($p < 0,05$).

гії у родоводі. Так, при встановленні онкологічних хвороб у родичів вона складала 1,0:1,0, при алергічних реакціях – 2,0:1,0, при ендокринній патології – 1,3:1,0. Тобто, при алергічних реакціях у дорослих частіше захворювали хлопчики, ніж дівчата ($r = 0,46$). Кращий прогноз перебігу був у дітей з ГЛЛ до 6 років, якщо у родоводі були онкологічні хвороби ($136,4 \pm 4,7$ міс.). Гірший прогноз спостерігався у осіб старших за 12 років, родичі яких мали ендокринну патологію та алергічні реакції ($56,5 \pm 4,3$ міс.). За наявності у родоводі ендокринних хвороб у дітей частіше діагностувалась ГМЛ, порівняно з онкологічними захворюваннями ($r = 0,44$).

Також визначено, що фактори довкілля негативно впливають на перебіг ГЛ. Так, у дітей – жителів дуже та надзвичайно забруднених територій, ініціальне число лейкоцитів було вище за 100 Г/л та відмічався несприятливий перебіг захворювання, порівняно з мешканцями помірно забруднених територій ($r = 0,46$).

Результати отриманих нами даних дали змогу сформулювати критерії, притаманні для хворих на онкогематологічну патологію, та ранжувати їх за ступенем значення (табл. 7).

Таблиця 7 – Критерії формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології

Критерії	Ранги *
Знижений рівень кортизолу, остеокальцину	1
Знижена щільність кісткової тканини	1
Нормохромна анемія з порушенням ферокі-нетичних процесів	2
Онкологічні хвороби в родоводі	3
Вади розвитку кісток, осалгічний синдром, травми кісток в анамнезі	3
Прояви конституційного лімфатизму	3
Вік дитини від одного до 6 років та старший за 12 років	3
Проживання дитини на екологічно несприятливих територіях	4

Примітка: * – за формулою Байєса.

Крім того, нами запропонований алгоритм прогнозу перебігу гострих лейкозів у дітей (табл. 8).

На підставі отриманих нами даних сформована ієрархічна структура показників, які впливають на структурно-функціональні зміни в кістковій тканині та кістковомозкове мікрооточення, і відіграють роль в механізмах канцерогенезу: стромальні фібробласти кісткового мозку (стромальне мікрооточення) → структура колагена за складом та вмістом амінокислот → мінеральна складова кісток (фосфати кальцію) → щільність кісткової тканини (показники денситометра) → ендокринна регуляція (остеокальцину, кортизол, ТТГ).

Відомо, що строма кісткового мозку впливає на гемопоєз і координує взаємодію з клітинами-попередниками [8, 9, 10]. Зокрема, стромальні фібробласти формують гемопоетичне мікрооточення і можуть відігравати як захисну роль, так і бути промоторами пухлинного процесу [11]. Ми показали, що висока проліферативна активність КУОФ вища за 70,0 та нижча за 11,0 на 10^5 ядровмісних клітин співпала з більш короткою виживаністю хворих. Крім того, нами встановлений зворотний кореляційний зв'язок між кількістю колоній фібробластів кісткового мозку та відсотком еритробластів ($r_s = -0,52$) та моноцитів ($r_s = -0,41$) після закінчення курсу ХТ у хворих на ГЛ, що підтверджує вплив строми на процеси функціонування гемопоєзу в умовах злоякісного процесу. Це описано також в роботах деяких авторів, що мікросередовище кісткового мозку є нішею як для нормальних гемопоетичних елементів, так і стовбурових лейкоемічних клітин [12].

Стромальні фібробласти беруть участь у синтезі колагену, впливають на його структуру, формують органічну складову кісткової тканини, а також відіграють вирішальну роль в процесах хіміо-резистентності [13]. Ці результати узгоджуються з отриманими нами даними щодо інтегрального показника щільності кісткової тканини (органічна та неорганічна складові), при низьких величинах якого спостерігається резистентність до хіміотерапії і коротка виживаність пацієнтів.

Взаємодія пухлини, стромального мікрооточення та ендокринного статусу хворого є вирішальними для розуміння процесів онкогенезу [14, 15]. Отримані нами нові дані переконливо довели, що прояви гіпокортизолемії у хворих в ініціальний пері-

Таблиця 8 – Алгоритм прогнозу перебігу ГЛ у дітей залежно від стану кісткової тканини

Показники	Прогноз перебігу ГЛ		Ранги *
	Сприятливий	Несприятливий	
Регуляторні фактори кісток			
Остеокальцин в сироватці крові, нг/мл	> 50 – 60	< 50	1
Кортизол (ініціальний)	Нормативні значення	Знижений на 25 –30%	1
Кількість колоній КУОф КМ на 10 ⁵ ядровмісних клітин	11,0 – 70,0	<11,0; > 70,0	2
Показники метаболізму кісток			
О–пролін в сечі, мкмоль/л	< 12	> 12	1
Гліцин в сечі, мкмоль/л	> 17	<17	1
Щільність кісток, ум.од.	> 65	< 65	2
ЛФ в сироватці крові, Од/л	Нормативні значення	< 200; > 500	3
ДГФ–ТГСа в сечі,ум.од.	< 1,11	> 1,21	3
Іонізов. Са в сироватці крові, ммоль/л	> 1,0	< 0,99	3

Примітка: 1, 2, 3 – ймовірність впливу показника на прогноз, відповідно формулі Байєса.

од ГЛ супроводжуються пригніченням функції стромальних фібробластів, уповільненням процесів репарації кісткових структур (за рівнем ЛФ) та проявами остеопорозу (показник денситометрії), що призводить до несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Тому при формуванні групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячої популяції, яка зазнає дії несприятливих чинників довкілля, потрібно враховувати спадкові фактори, біохімічні і біофізичні зміни в структурі кісткової тканини у дитини та вади розвитку кісток.

Висновки

1. В 73,1% у хворих до 6 років верифікувався «загальний» тип ГЛЛ. У дітей старших за 6 років частіше діагностувались М1, М2 та М4 варіанти ГМЛ (32 з 41). У 55,2% хворих в ініціальний період були нормохромно-нормоцитарні анемії з нормативним чи підвищеним вмістом заліза та феритину в сироватці крові ($22,6 \pm 2,4$ мкмоль/л та $168,5 \pm 12,5$ нг/мл відповідно). У третини дітей в ініціальний період ГЛ була лейкопенія, майже у 7,0% число лейкоцитів було вище за 100,0 Г/л.
2. Онкологічні хвороби у родичів дітей з гострими лейкоміями реєструвались у 19,3%, у осіб групи порівняння – в 9,7%. У дітей за 3–4 роки до встановлення діагнозу ГЛ в 56,6% були персистуючі вірусні інфекції, прояви конституційного лімфатизму, алергічні реакції. Частота травм кісток в анамнезі у дітей з ГЛ була достовірно вища, ніж в групі порівняння (17,2% проти 6,0%).
3. КУОФ у хворих на ГЛ в усі періоди спостереження була знижена порівняно зі здоровими дітьми, причому у дітей з ГЛЛ в I гострий період кількість

КУОф була нижча, ніж при ГМЛ ($2,8 \pm 0,1$ проти $14,9 \pm 3,5$ на 10^5 ядровміщуючих клітин відповідно), що свідчить про пригнічення фібробластоутворення та зміни в синтез колагену. Підвищена активність КУОф вища за 70,0 та нижча за 11,0 на 10^5 ядровмісних клітин корелювала з більш короткою виживаністю хворих. Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між кількістю КУОф та відсотком еритроblastів ($r_s = -0,52$) і моноцитів ($r_s = -0,41$) в кістковому мозку, що вказує на вплив фіброblastів на еритроїдно-макрофагальний комплекс гемопоєзу в умовах злоскісного процесу.

4. Екскреція дигідрофосфатів тетрагідратів у хворих була вищою в дебюті ГЛ порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). У хворих на ГМЛ екскреція гідрофосфатів та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію була вищою, ніж у дітей з ГЛЛ ($p < 0,05$). Знижений рівень ініціального кортизолу у дітей супроводжувався підвищеною екскрецією в сечі пірофосфатів кальцію ($p < 0,05$), що свідчить про зміни в стані мінеральної складової кісткової тканини за наявності гіпокортизолемії. При несприятливому перебігу ГЛ рівень дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію становив $1,21 \pm 0,02$ ум.од. ($p < 0,05$) і щільність кісткової тканини була нижчою за < 65 ум.од.
5. Активність лужної фосфатази в сироватці крові у третини хворих на ГЛ до початку ХТ була ниж-

чою за 200 Од/л. На етапі ХТ активність ферменту підвищувалась в 2 рази порівняно з ініціальною і свідчила про наявність метаболічних змін в кістковій тканині. Остеокальцин в сироватці крові хворих був знижений і становив $29,8 \pm 2,3$ нг/мл проти $58,3 \pm 3,9$ нг/мл у дітей групи порівняння, що може вказувати на пригнічення процесів остеоеутворення.

6. У 25,0% з ГЛЛ рівень в ініціальний період ГЛ був нижчий за нормативний на 25–30%, що супроводжувалось більш короткою виживаністю хворих. Визначений прямий кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу у хворих та показником КУОф ($r_s = 0,65$) та виживаністю хворих на ГМЛ ($r_s = 0,79$); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом кортизолу та вірогідністю розвитку рецидиву ГЛЛ ($r_s = -0,67$, що дає підставу віднести кортизол до критерію прогнозу перебігу ГЛ у дітей.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проводити моніторинг за станом системи кровотворення у дітей, які зазнають несприятливих чинників довкілля, та розробляти інформативні критерії групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології і вивчати взаємодію генетичних факторів, кістковомозкового мікрооточення, гемопоєзу та їх ендокринної регуляції, що є підґрунтям для подальших наукових досліджень.

References

1. Serdyuk AM, Polka NS, Savina RV, Chernychenko IO. Kontseptsiya rozvytku naukovykh doslidzhen v haluzi okhorony hromadskoho zdorov'ya DU «Instytut hromadskoho zdorov'ya im. OM Marzeyeva NAMN Ukrainy» na 2018–2022 [The concept of research development in the field of public health of the State Institution «Institute of Public Health. OM Marzeyev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine for 2018–2022». *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2019; 1(90): 74–7. [Ukrainian]
2. Antypkyn YuG. Pedyatryya v Ukrainy – strategicheskyye napravlenyya segodnya y zavtra. Naukova diyalnist 04.07.2019. Available from: <http://amnu.gov.ua/pedyatryya-v-ukrayne-strategicheskyye-napravlenyya-segodnya-y-zavtra/> [Russian]
3. Dinleyici M, Dağlı FŞ. Evaluation of quality of life of healthy siblings of children with chronic disease. *Turk Pediatri Ars*. 2018 Dec; 53(4): 205–13. PMID: 30872922. PMCID: PMC6408193. DOI:10.5152/TurkPediatriArs.2018.6778
4. Wakeford R. Chernobyl and Fukushima – where are we now? *J Radiol Prot*. 2016 Jun; 36(2): E1–5. PMID: 26948041. DOI: 10.1088/0952-4746/36/2/E1
5. Bebesko VG, Bruslova KM, Tsvyetkova NM, Lyashenko LO, Pushkarova TI, Gonchar LO, ta insh. Vplyv deyakyykh nespryiatlyvykh chynnykiv dovkillya na vyzyhvanist ditey z gostrymy leykemiyamy u viddalenyi period pislya avariyyi na ChAES [Impact of some adverse environmental factors for the survival of children with acute leukemia in the remote period after the Chernobyl disaster]. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018; 23: 253–61. [Ukrainian]
6. Radiobiofizychni ta medyko-gigiyenichni naslidky Chornobylskoyi katastrofy: shlyakhy piznannya ta podolannya: Praktychnyy posibnyk simeynogo likarya [Radiobiophysical and Medico-Hygienic Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Ways to Know and Overcome: A Family Doctor's Practical Guide]. Ed by VG Bebesko, BS Prister, MI Omelyanets. Uzhgorod: Patent; 2017. 504 p. Bibliogr: 289–99. [Ukrainian]
7. Bebesko VG, Bruslova KM, Pushkarova TI, Tsvyetkova NM, Lyashenko LO, Yatsemyrskyy SM, ta insh. Riven kortyzolu yak faktor ryzyku rozvytku zloyakysnoyi gematologichnoyi patologiyi u ditey, yaki zaznali vplyvu ionizuyuchogo vyprominyuvannya vnaslidok avariyyi na ChAES [Cortisol levels as a risk factor for malignant hematologic pathology in children exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl accident]. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2017; 22: 306–15. [Ukrainian]
8. Doron B, Handu M, Kurre P. Concise Review: Adaptation of the Bone Marrow Stroma in Hematopoietic Malignancies: Current Concepts and Models. *Stem Cells*. 2018 Mar; 36(3): 304–12. PMID: 29235199. DOI: 10.1002/stem.2761
9. Zhao M, Tao F, Venkatraman A, Li Z, Smith SE, Unruh J, et al. N–Cadherin–Expressing Bone and Marrow Stromal Progenitor Cells Maintain Reserve Hematopoietic Stem Cells. *Cell Rep*. 2019 Jan 15; 26(3): 652–69. PMID: 30650358. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.093

10. Asada N. Regulation of Malignant Hematopoiesis by Bone Marrow Microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 119. PMID: 29740536. PMCID: PMC5924781. DOI: 10.3389/fonc.2018.00119
11. Garcia M, Chen CC. The bone marrow microenvironment—driver of leukemia evolution? *Stem Cell Investig.* 2017; 4: 11. PMID: 28275641. PMCID: PMC5334561. DOI: 10.21037/sci.2017.02.03
12. Lee G, Jeong S, Lee H, Oh H. Age-related differences in the bone marrow stem cell niche generate specialized microenvironments for the distinct regulation of normal hematopoietic and leukemia stem cells. *Sci Rep.* 2019; 9: 1007.
13. Valkenburg K, Groot A, Pienta K. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jun; 15(6): 366–81. PMID: 29651130. PMCID: PMC5960434. DOI:10.1038/s41571-018-0007-1
14. Menon H, Ramapriyan R, Cushman T, Verma V, Kim H, Schoenhals J, et al. Role of Radiation Therapy in Modulation of the Tumor Stroma and Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 193. PMID: 30828330. PMCID: PMC6384252. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00193
15. Liu F, Tam K, Pishesha N, Poon Z, Van Vliet K. Improving hematopoietic recovery through modeling and modulation of the mesenchymal stromal cell secretome. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Oct 24; 9(1): 268. PMID: 30352620. PMCID: PMC6199758. DOI: 10.1186/s13287-018-0982-2

УДК 616.155.392.2: 616-053.2.036. 053

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОПОЭЗА, РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКЕМИЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

**Бебешко В. Г., Бруслowa Е. М., Цветкова Н. М.,
Пушкарева Т. И., Дмитренко И. В.**

Резюме. Цель исследования: разработка критериев формирования группы риска по онкогематологической патологии среди детского населения, подвергающегося действию неблагоприятных факторов окружающей среды, на основании данных генеалогии, клинико-гематологических характеристик, структурных изменений костной ткани и особенностей течения острых лейкозиев.

Обследовано 145 больных острыми лейкозиев. Оценивали генеалогию детей, гематологические показатели, варианты и прогноз течения лейкозиев. Изучали уровень кортизола, тиреотропного гормона гипофиза, остеокальцина и ферритина в сыворотке крови, число колониеобразующих единиц стромальных фибробластов костного мозга, экскрецию аминокислот и фосфатов кальция с мочой, щелочную фосфатазу, плотность костной ткани. Влияние негативных факторов окружающей среды оценивали по степени интегрального загрязнения территорий (умеренная, загрязненная, очень и чрезвычайно загрязненная территория).

Установлены возрастные периоды интенсивного роста (до 6 лет и старше 12 лет), характерные для заболевания детей острыми лейкозиев. Определено влияние болезней в родословной на особенности течения заболевания. В острый период острых лейкозиев в 55,2% диагностировали нормохромно-нормоцитарные анемии. Число лейкоцитов выше 100,0 Г/л было в 6,9%. Пролиферативная активность колониеобразующих единиц стромальных фибробластов костного мозга выше 70,0 и ниже 11,0 на 10⁵ ядросодержащих клеток совпадала с более короткой выживаемостью больных. С учетом содержания аминокислот, входящих в состав коллагена, в организме преобладали катаболические процессы над анаболическими. Уровень щелочной фосфатазы ниже 200 Ед/л в сыворотке крови совпадал с низким содержанием колониеобразующих единиц стромальных фибробластов костного мозга ($r_s = 0,48$). Короткая выживаемость больных коррелировала с показателем денситометрии ниже 65 у.е. Установлена обратная корреляционная связь между показателем денситометрии и щелочной фосфатазы ($r_s = -0,44$). Остеокальцин у детей с острыми лейкозиев был во все периоды снижен. В 25,0% больных с острыми лимфобластными лейкозиев уровень кортизола в инициальном периоде был на 25–30% ниже нормативного, что совпадало с более короткой выживаемостью и вероятностью развития рецидива. У жителей очень и сверхзагрязненных территорий отмечалось неблагоприятное течение острых лейкозиев по сравнению с жителями умеренно и загрязненных территорий.

Сформированы критерии группы повышенного риска по онкогематологической патологии среди детей, которые находятся под давлением факторов окружающей среды, и предоставлена иерархическая структура показателей, влияющих на изменения в костной ткани и костномозговом микроокружении, и играют роль в механизмах лейкозогенеза, что является основой для дальнейших научных разработок.

Ключевые слова: лейкозиев, структура костей, прогноз, окружающая среда, группы риска.

UDC 616.155.392.2: 616–053.2.036. 053

**The Influence of the Environmental Environment
on the State of Hemopoiesis and the Development and
Course of Acute Leukemia in Children after the Chernobyl Catastrophe**

Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Tsvetkova N. M.,

Pushkaryeva T. I., Dmytrenko I. V.

Abstract. *The purpose of the study was to develop criteria for the formation of risk group for oncohematological pathology in a pediatric population exposed to adverse environmental factors, based on genealogy, clinical–hematological characteristics, structural changes in bone tissue and features of acute leukemia.*

Material and methods. 145 patients with acute leukemia (104 with acute lymphoblastic leukemia, 41 with acute myeloblastic leukemia) and 83 individuals in comparison group were examined. The genealogy, clinical–hematological characteristics, variants and prognosis of leukemia were evaluated. We studied the levels of cortisol, thyroid–stimulating pituitary hormone, osteocalcin and ferritin in serum, the number of colony–forming units of bone marrow stromal fibroblasts in vitro, the excretion of amino acids and calcium phosphate in the urine, alkaline phosphatase, and bone density. The impact of negative environmental factors was assessed by the degree of integral pollution of the territories (moderate, contaminated, very and extremely soiled).

Results and discussion. We established age periods, intense growth, and characteristics of the disease in children with acute leukemia. 73.1% of patients had a "common" type of acute lymphoblastic leukemia, more often in children under 6 years. T–acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia were more commonly diagnosed in children older than 6 years. Oncological diseases in relatives of patients with acute leukemia were recorded in 19.3% (in the comparison group 9.7%). In the acute period of acute leukemia, 55.2% were diagnosed with normochromic–normocytic anemia. The leukocyte count above 100.0 G/l was 6.9%. The colony–forming units of bone marrow stromal fibroblasts proliferative activity above 70.0 and below 11.0 for 10^5 nucleated cells coincided with the shorter survival of patients. The content of amino acids that were part of collagen, prevailed catabolic processes over anabolic. The level of alkaline phosphatase below 200 U/l in serum coincided with the low colony–forming units of bone marrow stromal fibroblasts ($r_s = 0.48$). Short patient survival was correlated with densitometry below 65 conv.un. The correlation between densitometry and alkaline phosphatase was established ($r_s = -0.44$). Osteocalcin in children with acute leukemia was reduced at all times. In 25.0% of patients with acute lymphoblastic leukemia, the level of cortisol in the initial period was 25–30% lower, than the normative, that coincided with the shorter survival and the likelihood of relapse. We also determined the dependence of the course of acute leukemia and the age of patients at the time of diagnosis, depending on the type of pathology in the pedigree. Residents of very and extremely polluted territories had unfavorable course of acute leukemia compared to inhabitants of moderately and contaminated territories.

Conclusions. The obtained results helped us to formulate criteria for a risk group for oncohematologic pathology and provided a hierarchical structure of indicators influencing changes in bone tissue and bone marrow microenvironment, and playing a role in the mechanisms of leukogenesis: stromal fibroblasts → collagen structure for amino acid content → mineral bone component → bone density → endocrine regulation, which is the basis for further scientific research.

Keywords: leukemia, bone structure, prognosis, environment, risk groups.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.119

УДК [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

Більченко А. О.

ВПЛИВ ДЕМОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ НА РІВНІ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ РФД–15, Р–СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ–3 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини №1, Україна

wallan106@gmail.com.

Метою дослідження була оцінка впливу демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

В дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років). Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактора диференціації 15 (РФД–15), Р–селектину, Галектину–3.

Рівні біомаркерів мали недостовірну тенденцію до збільшення у жінок в порівнянні з чоловіками. Рівень РФД–15 значно і достовірно збільшувався у хворих старше 70 років ($3886,37 \pm 2363,59$; $2433,39 \pm 1377,56$ та $1991,46 \pm 1895,53$ пг/мл; $p < 0,05$, відповідно) у порівнянні з хворими молодшого віку, також достовірно вищим був рівень Галектину–3 у хворих старше 70 років в порівнянні з хворими до 50 років. Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р–селектину і Галектина–3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда при відсутності різниці рівня РФД–15. У хворих з супутньою фібриляцією передсердь рівень Р–селектину в плазмі був достовірно нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом ($76,69 \pm 26,44$ та $115,77 \pm 39,46$ пг/мл, $p < 0,05$, відповідно).

Стать хворих мала однаковий вплив: рівні всіх біомаркерів в плазмі були недостовірно вищими у жінок в порівнянні з чоловіками. Якщо рівень Р–селектину мав тенденцію до зниження з віком, то рівень Галектина–3 та РФД–15 достовірно та значно збільшувався у хворих старше 70 років. Перенесений інфаркт міокарда не впливає на рівні РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровим діабетом 2 типу. Прийом пероральних антикоагулянтів призводить до зниження рівня Р–селектину у хворих з супутньою фібриляцією передсердь.

Ключові слова: системне запалення, серцево-судинний ризик, демографічні характеристики, супутня патологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова прикладна тема кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського Національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

Вступ. Накопичуються докази того, що запалення судин відіграє вирішальну роль у патофізіології атеросклерозу, що призвело до пошуку нових біомаркерів запалення, які мають прогностичне значення та можуть бути ціллю терапевтичного втручання [1]. Експериментальні та клінічні дані дозволяють припустити, що зменшення запалення без впливу на рівень ліпідів може знизити ризик серцево-судинних захворювань [2]. Найбільш поширеним маркером системного запалення, який використовується в клінічній практиці для стратифікації ризику є загальноновизнаний стандарт hs-CRP, та інтенсивно вивчаються нові біомаркери, такі як ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза A2 (Lp-PLA2) та мієлопероксидаза (MPO) [3]. Перспективними вважаються нові біомаркери запалення – ростовий фактор диференціації –15 (РФД–15), Р–селектин та Галектин–3 [4, 5, 6, 7, 8].

По-різному реагують біомаркери в різних клінічних ситуаціях, зокрема, РФД–15 забезпечує протизапальну дію на мишах з гострим інфарктом міокарду, безпосередньо інгібуючи активацію мієлоїдних клітин, але сприяє опосередкованому прозапальному ефекту в моделях атеросклерозу [9]. Підвищена концентрація крові в РФД–15 пов'язана з численними патологічними станами, однак, клінічне значення цих змін залишається нез'ясованим [10]. Також рівні біомаркерів запалення можуть змінюватися в залежності від віку та статі хворих [11].

Таким чином, залишається мало вивченим питання інтерпретації змін рівнів в плазмі нових перспективних маркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 у хворих різного віку, статі та при наявності захворювань серцево–судинної системи.

Мета дослідження – оцінка впливу демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Включення хворих в дослідження проводилось згідно критеріїв включення: пацієнти у віці від 40 до 90 років з АГ та/або цукровим діабетом 2 типу, які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні. Діагноз АГ встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [12] при наявності у хворого постійно підвищеного артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт.ст. при «офісному» вимірюванні після виключення на підставі добового моніторування артеріального тиску «замаскованої нормотензії» («гіпертензії білого халату»). Діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу встановлений відповідно до критеріїв Американської Діабетологічної Асоціації [13]. У дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Офісне вимірювання артеріального тиску проводилося за допомогою тонометра Microlife BP AG1–20 методом Сципіона Ріва–Роччі в модифікації Короткова за стандартною методикою. Поза–офісне вимірювання артеріального тиску здійснювалося за допомогою апарату добового моніторування артеріального тиску Неасо АВРМ50 осцилометричним методом. Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактора диференціації 15 (РФД–15), Р–селектину, Галектину–3 і референтного маркера системного запалення – високочутливого СРБ (hs–СРБ) за допомогою стандартних наборів реагентів. Для кількісного визначення

високочутливого РФД–15 був використаний набір реагентів «Human GDF–15/MIC–1 Elisa» (BioVendor, Чехія). Мінімальна визначувана концентрація РФД–15 становила 2 пг/мл. Для кількісного визначення людського Галектина–3 був використаний набір «Human Galectin–3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Галектина–3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення Р–селектину був використаний набір реагентів «Human sP–selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Р–селектину складала 0,2 нг/мл.

Отримані дані аналізувалися за допомогою стандартних статистичних програм. Для оцінки відмінностей показників між групами використовувалася дисперсійний аналіз ANOVA і t–критерій Стюдента, для оцінки зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз Пірсона та лінійний регресійний аналіз.

Результати дослідження. В цілому, в групі обстежених хворих середній рівень РФД–15 в плазмі становив $2944,59 \pm 2004,66$ пг/мл, Галектина–3 – $12,65 \pm 5,35$ нг/мл, Р–селектину – $110,14 \pm 37,08$ нг/мл і hs–СРБ – $6,53 \pm 4,25$ мг/л, відповідно.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах чоловіків і жінок хворих на артеріальну гіпертензію виявлено недостовірну тенденцію до більш високого рівня РФД–15 у жінок в порівнянні з чоловіками ($3163,87 \pm 2384,37$; $2726,14 \pm 1402,79$ пг/мл $p > 0,05$, відповідно). Рівень Р–селектину у підгрупі жінок в порівнянні з чоловіками не відрізнялись ($111,74 \pm 43,12$; $108,56 \pm 37,31$ нг/мл; $p > 0,05$, відповідно). Також рівень Галектина–3 був недостовірно вище в підгрупі жінок в порівнянні з підгрупою чоловіків ($13,30 \pm 4,59$; $12,43 \pm 6,99$ нг/мл, відповідно) (табл. 1). Аналогічна тенденція спостерігалася і для рівня hs–СРБ, який був вище у жінок в порівнянні з чоловіками ($6,76 \pm 4,27$; $6,01 \pm 4,44$ мг/л, $p > 0,05$, відповідно).

Таблиця 1 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ в залежності від статі ($M \pm s^x$)

Стать хворих	Біомаркери запалення			
	РФД–15 (пг/мл)	Р–селектин (нг/мл)	Галектин–3 (нг/мл)	hs–СРБ (мг/л)
чоловіки (n=62)	$2726,14 \pm 1402,79$	$108,56 \pm 37,31$	$12,43 \pm 6,99$	$6,01 \pm 4,44$
жінки (n=59)	$3163,87 \pm 2384,37$	$111,74 \pm 43,12$	$13,30 \pm 4,59$	$6,76 \pm 4,27$
всього (n=121)	$2950,35 \pm 1968,15$	$110,11 \pm 40,11$	$12,86 \pm 5,93$	$6,34 \pm 4,33$

Кореляційні взаємозв'язки зі статтю хворих були відсутні для всіх біомаркерів.

Проаналізовано залежність рівнів біомаркерів запалення у хворих від віку. Рівень ФРД-15 значно і достовірно збільшувався у хворих старше 70 років ($3886,37 \pm 2363,59$; $2433,39 \pm 1377,56$ та $1991,46 \pm 1895,53$ пг/мл; $p < 0,05$, відповідно) у порівнянні з хворими молодшого віку (табл. 2). Також достовірно вищим був рівень Галектину-3 у хворих старше 70 років в порівнянні з хворими до 50 років.

Таблиця 2 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ з наявністю або відсутністю цукрового діабету в залежності від віку ($M \pm s^x$)

Вік хворих	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
до 50 років (n=10)	$1991,46 \pm 1895,53$	$124,21 \pm 61,86$	$9,29 \pm 5,42$	$8,26 \pm 4,95$
50–70 років (n=66)	$2433,39 \pm 1377,56$	$110,47 \pm 33,53$	$12,86 \pm 6,24$	$5,94 \pm 4,66$
старше 70 років (n=45)	$3886,37 \pm 2363,51^\dagger$	$106,45 \pm 43,42$	$13,65 \pm 5,37^*$	$6,39 \pm 3,77$

Примітки: * – $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих до 50 років; † – $p < 0,05$ достовірність відмінностей між групами 1, 2 і 3 хворих.

Рівень Р-селектину в плазмі хворих старше 70 років недостовірно знижувався в порівнянні з хворими у віці до 70 років, відмінності в рівні Р-селектину у хворих 50–70 років і менше 50 років були незначними.

Достовірність різниці показників рівнів РФД-15 між групами порівняння також підтверджує дисперсійний аналіз ANOVA (табл. 3). Виявлена достовірна різниця в рівнях РФД-15 в групах порівняння у хворих з АГ з ЦД 2 типу різного віку.

Таблиця 3 – Результати дисперсійного аналізу ANOVA рівнів біомаркерів запалення в залежності від віку хворих

		Середній квадрат	F	Значущість
Галектин-3	Між групами	77,640	2,249	0,110
	Всередині груп	34,519		
Р-селектин	Між групами	1298,971	0,805	0,450
	Всередині груп	1614,240		
РФД-15	Між групами	22351691,420	6,563	0,002
	Всередині груп	3405826,674		
hs-СРБ	Між групами	9,070	0,471	0,628
	Всередині груп	19,254		

Був виявлений достовірний кореляційний взаємозв'язок між рівнем РФД-15 та віком, $r = 0,359$, $p = 0,001$, що підтвердив лінійний регресійний аналіз (рис. 1).

Нормальний Р-Р графік регресії. Стандартизований залишок. Залежна перемінна: вік

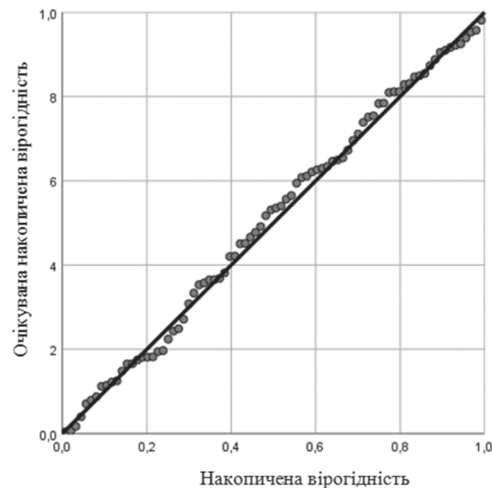


Рис. 1. Взаємозв'язок між рівнем в плазмі РФД-15 та віком хворих з АГ та ЦД 2 типу за даними лінійного регресійного аналізу

При аналізі взаємозв'язків рівня Галектину-3 в плазмі і віку хворих був виявлений слабкий достовірний взаємозв'язок, $r = 0,209$, $p = 0,021$. Не було виявлено достовірного зв'язку рівня Р-селектину з віком хворих, що підтверджувалося коефіцієнтом кореляції $r = -0,086$, $p = 0,347$ та даними лінійного регресійного аналізу.

Вивчено взаємозв'язок рівнів нових біомаркерів запалення з курінням у хворих на артеріальну гіпертензію (табл. 4).

У групі курців хворих на АГ виявлено достовірно нижчий рівень Галектина-3 в порівнянні з некурящими хворими ($9,25 \pm 2,52$ та $13,29 \pm 6,08$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Був виявлений недостовірно нижчий рівень РФД-15 в порівнянні з некурящими хворими ($2504,12 \pm 1526,89$

Таблиця 4 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі, що палять і некурящих хворих на АГ та ЦД 2 типу ($M \pm s^x$)

	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Курці (n=13)	$2504,12 \pm 1526,89$	$111,17 \pm 58,47$	$9,25 \pm 2,52^*$	$7,61 \pm 4,90$
Не курять (n=108)	$2991,99 \pm 2007,59$	$109,98 \pm 37,69$	$13,29 \pm 6,08$	$6,11 \pm 4,26$

Примітка: * – $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на АГ, які не курять.

та 2991,99±2007,59 пг/мл відповідно, $p>0,05$). Також відзначалося недостовірне збільшення рівня Р-селектину та hs-СРБ у хворих, які курять в порівнянні з хворими АГ, які не курять (111,17±58,47 та 109,98±37,69 нг/мл; 7,61±4,90 та 6,11±4,26 мг/мл відповідно, $p>0,05$).

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда. Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектина-3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (табл. 5).

Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих з залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (табл. 6). Супутня фібриляція передсердь була діагностована у 18 хворих.

У хворих з супутньою фібриляцією передсердь рівень Р-селектину в плазмі був достовірно нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом (76,69±26,44 та 115,77±39,46 пг/мл, $p<0,05$, відповідно). При цьому наявність супутньої фібриляції передсердь не впливала достовірно на рівні інших біомаркерів.

Отримані в нашому дослідженні дані підтвердили потужний зв'язок рівня РФД-15 з віком хворих, який виявлений в інших дослідженнях [11]. Збільшення рівня Галектину-3 з віком хворих, включених в дослідження може бути пов'язане зі «старінням» міокарду, ще до клінічних проявів серцево-судинних захворювань [14].

Перенесений інфаркт міокарду в анамнезі (більше 1 року до включення в дослідження) не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих АГ з ЦД 2 типу, включених в дослідження, незважаючи на те, що в гострий період ІМ спостерігається збільшення рівнів в плазмі РФД-15 та Галектину-3, яке має прогностичне значення у цих хворих [15, 16].

Також не впливала на рівні РФД-15 та Галектину-3 наявність у хворих супутньої фібриляції передсердь. Значне та достовірне зниження рівня Р-селектину у хворих з фібриляцією передсердь

Таблиця 5 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ та ЦД 2 типу в залежності від наявності перенесеного інфаркту міокарда ($M \pm s^x$)

Інфаркт міокарду в анамнезі	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Перенесений інфаркт міокарду (n=39)	3374,98± ±2767,81	102,03± ±28,75	11,76± ±4,75	5,94±4,96
Не перенесли інфаркт міокарду (n=82)	2764,11± ±1484,56	113,95± ±44,15	13,38± ±6,38	6,56±4,02

Таблиця 6 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ та ЦД 2 типу в залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь ($M \pm s^x$)

Фібриляція передсердь	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
З фібриляцією передсердь (n=18)	2594,53± ±1047,39	76,69± ±26,44*	14,31± ±5,36	6,79±4,46
Без фібриляції передсердь (n=103)	28134,23± ±1521,41	115,77± ±39,46	12,61± ±6,04	5,42±4,05

Примітка: * – $p<0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих без фібриляції передсердь.

пов'язане з прийомом пероральних антикоагулянтів, які блокують продукцію тромбоцитами Р-селектину цими хворими [17].

Висновки

1. Стать і вік впливали на рівні біомаркерів запалення у хворих на АГ та ЦД 2 типу: рівні всіх біомаркерів в плазмі були недостовірно вищими у жінок в порівнянні з чоловіками. Рівень Р-селектину мав тенденцію до зниження з віком, а рівень Галектин-3 та РФД-15 достовірно та значно збільшувався у хворих старше 70 років;
2. Перенесений інфаркт міокарду (більше 1 року до обстеження) не впливає на рівні РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих на АГ та ЦД 2 типу;
3. Прийом пероральних антикоагулянтів призводить до зниження рівня Р-селектину у хворих з супутньою фібриляцією передсердь.

Перспективи дослідження. Системне запалення реалізується через різні патогенетичні механізми, які мають різні біохімічні маркери. Тому, перспективним є застосування мультимаркерного підходу, який дозволяє оцінити системне запалення у хворого незалежно від того, який патогенетичний механізм є провідним. Отримані в дослідженні дані дають можливість в подальшому застосовувати нові біомаркери РФД-15, Р-селектин та Галектин-3 для оцінки прогнозу та як терапевтичну мішень з урахуванням впливу на них характеристик хворих та супутньої патології.

References

1. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan; 73(1): 22–7. PMID: 29907363. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21; 377(12): 1119–31. PMID: 28845751. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
3. Santos HO, Kones R, Rumana U, Earnest CP, Luiz FMI, Macedo RCO. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies. *Clin Ther*. 2019 Jul 13. pii: S0149–2918(19)30298–X PMID: 31307832. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.002
4. Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Oct; 51(5): 263–79. PMID: 24918900. DOI: 10.3109/10408363.2014.913549
5. Tzikas S, Vassilikos V, Keller T. GDF–15 as a risk stratification biomarker for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1; 292: 246–7. PMID: 31204068. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.009
6. Wang J, Wei L, Yang X, Zhong J. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3; 8(17): e012826. DOI: 10.1161/JAHA.119.012826
7. Korporaal SJA, Molenaar TJM, Lutters BCH, Meurs I, Drost–Verhoef S, Kuiper J, et al. Peptide Antagonists for P–selectin Discriminate between Sulfatide–Dependent Platelet Aggregation and PSGL–1–Mediated Cell Adhesion. *J Clin Med*. 2019 Aug 20; 8(8); pii: E1266. PMID: 31434351. PMCID: PMC6722823. DOI: 10.3390/jcm8081266
8. Nishikawa H, Nakano F, Liu L, Nakatsuka Y, Okada T, Shiba M, et al. The Role of Galectin–3 in Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study. *Acta Neurochir Suppl*. 2020; 127: 65–8. PMID: 31407065. DOI: 10.1007/978–3–030–04615–6_11
9. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017 Jan; 63(1): 140–51. PMID: 28062617. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
10. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol*. 2018 Nov 27; 9: 1712. PMID: 30542297. PMCID: PMC6277789. DOI: 10.3389/fphys.2018.01712
11. Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, Moore AZ, Gonzalez–Freire M, Aon MA, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*. 2018 Oct; 17(5): e12799. PMID: 29992704. PMCID: PMC6156492. DOI: 10.1111/ace1.12799
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec; 36(12): 2284–309. PMID: 30234752. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
13. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 54–5. doi: 10.2337/dc17–S003
14. Keng BMH, Gao F, Ewe SH, et al. Galectin–3 as a candidate upstream biomarker for quantifying risks of myocardial ageing. *ESC Heart Fail*. 2019 Aug 8. PMID: 31392851. DOI: 10.1002/ehf2.12495
15. Tentzeris I, Farhan S, Freynhofer MK, Rohla M, Jarai R, Vogel B, et al. Usefulness of Elevated Levels of Growth Differentiation Factor–15 to Classify Patients With Acute Coronary Syndrome Having Percutaneous Coronary Intervention Who Would Benefit from High–Dose Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2017 Sep 1; 120(5): 747–52. PMID: 28734463. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.045
16. Goenka L, Jha D, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Factors which influence the levels of ST–2, Galectin–3 and MMP–9 in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2019 Jul 18. PMID: 31438834. DOI: 10.2174/1871529X19666190719104005
17. Riva N, Vella K, Hickey K, Bertù L, Zammit D, Spiteri S, et al. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D–dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P–selectin. *J Clin Pathol*. 2018 Nov; 71(11): 1015–22. PMID: 30093507. DOI: 10.1136/jclinpath–2018–205293

УДК [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВНИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ РФД–15, Р–СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА–3 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Бильченко А. А.

Резюме. Целью исследования была оценка влияния демографических показателей и сопутствующей патологии на уровни новых биомаркеров воспаления РФД–15, Р–селектина и Галектина–3 в плазме крови у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

В исследование были включены 121 больной, из них 59 женщин и 62 мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст 64,7±10,6 лет). Включенным в исследование больным проводилось определение уровней новых биомаркеров воспаления: ростового фактора дифференциации 15 (РФД–15), Р–селектина, Галектина–3.

Уровни биомаркеров имели недостоверную тенденцию к увеличению у женщин по сравнению с мужчинами. Уровень ФРД–15 значительно и достоверно увеличивался у больных старше 70 лет ($3886,37 \pm 2363,59$; $2433,39 \pm 1377,56$ и $1991,46 \pm 1895,53$ пг/мл, $p < 0,05$, соответственно) в сравнении с больными младшего возраста, также достоверно выше был уровень Галектина–3 у больных старше 70 лет по сравнению с больными до 50 лет. Была обнаружена недостоверная тенденция к увеличению уровня Р–селектина и Галектина–3 у больных, перенесших инфаркт миокарда при отсутствии разницы уровня РФД–15. У больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий уровень Р–селектина в плазме был достоверно ниже, чем у больных с синусовым ритмом ($76,69 \pm 26,44$ и $115,77 \pm 39,46$ пг/мл, $p < 0,05$, соответственно). Пол больных имел одинаковое влияние: уровни всех биомаркеров в плазме крови недостоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Если уровень Р–селектина имел тенденцию к снижению с возрастом, то уровень Галектина–3 и РФД–15 достоверно и значительно увеличивался у больных старше 70 лет. Перенесенный инфаркт миокарда не влияет на уровень РФД–15, Р–селектина и Галектина–3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Прием пероральных антикоагулянтов приводит к снижению уровня Р–селектина у больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: системное воспаление, сердечно–сосудистый риск, демографические характеристики, сопутствующая патология.

UDC [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

Influence of Demographic Indicators and Concomitant Pathology on the Level of New Biomarkers of Inflammation of GDF–15, P–Selectin and Galectin–3 in Patients with Hypertension in Combination with Type 2 Diabetes
Bilchenko A. O.

Abstract. *The purpose of the study was to assess the impact of demographic indicators and comorbidity on the level of new biomarkers of inflammation of GDF–15, P–selectin and Galectin–3 in blood plasma in patients with hypertension in combination with type 2 diabetes.*

Material and methods. *The study included 121 patients, including 59 women and 62 men aged from 40 to 87 years (mean age 64.7 ± 10.6 years). We determined the levels of new biomarkers of inflammation: growth factor differentiation 15 (GDF–15), P–selectin, Galectin–3, and a reference marker of systemic inflammation, high–sensitive CRP (hs–CRP) using standard sets of reagents, in patients included in the study.*

Results and discussion. *In subgroups of men and women patients with hypertension and type 2 diabetes revealed an unreliable tendency to a higher level of GDF–15 in women compared to men (3163.87 ± 2384.37 ; 2726.14 ± 1402.79 pg/ml $p > 0.05$, respectively). The level of P–selectin in the subgroup of women did not differ from men, and the level of Galectin–3 was not significantly higher in the subgroup of women compared to the subgroup of men. The level of GDF–15 increased significantly in patients older than 70 years (3886.37 ± 2363.59 ; 2433.39 ± 1377.56 and 1991.46 ± 1895.53 pg/ml; $p < 0.05$, respectively) compared with younger patients, the level of Galectin–3 was also significantly higher in patients older than 70 years compared with patients up to 50 years. The validity of the difference between the GDF–15 levels in the comparison age groups is also confirmed by the ANOVA. There was an unreliable tendency to increase the level of P–selectin and Galectin–3 in patients who suffered myocardial infarction before in the absence of difference in the level of GDF–15. The absence of reliable correlation of levels of inflammation biomarkers with myocardial infarction testified to the data of correlation analysis, which did not reveal reliable correlation links of any of the inflammation biomarkers with myocardial infarction. P–selectin plasma levels were significantly lower in patients with concomitant atrial fibrillation than in patients with sinus rhythm (76.69 ± 26.44 and 115.77 ± 39.46 pg/ml, $p < 0.05$, respectively). However, the presence of concomitant atrial fibrillation did not significantly affect the level of other biomarkers.*

Conclusion. *The sex of the patients had the same effect: the levels of all biomarkers in the plasma were significantly higher in women than in men. If the level of R–selectin tended to decrease with age, then levels of Galectin–3 and GDF–15 increased significantly in patients older than 70 years. Myocardial infarction did not affect the levels of GDF–15, P–selectin and Galectin–3 in patients with hypertension and type 2 diabetes. Administration of oral anticoagulants led to a decrease in the level of P–selectin in patients with concomitant atrial fibrillation.*

Keywords: systemic inflammation, cardiovascular risk, demographic characteristics, concomitant pathology.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.125
УДК 616.441 – 006.6: 575.113.2

Геник–Березовська С. О.¹, Клименко С. В.²

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕПАРАЦІЇ ДНК *XRCC1* ТА *XPB* У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

¹Державна установа “Інститут спадкової патології НАМНУ”, Львів, Україна

²ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України”, Київ, Україна

berezovska.s@gmail.com

Метою роботи було вивчити особливості алельного поліморфізму генів *XRCC1* та *XPB* у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Для проведення молекулярно–генетичних досліджень було відібрано 102 хворих на рак щитоподібної залози, з яких у 38–ми був наявний вплив іонізуючого випромінювання в анамнезі (I група) та 64 хворих на спонтанний рак щитоподібної залози (II група). Серед 38–ми хворих із наявним впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі – IA група – 10 хворих, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідатори, УЛНА); IB група – 28 хворих, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами.

При порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена *XPB* Gln751Gln, які зазнали дії іонізуючої радіації (I група), виявлено статистично значуще підвищення ризику раку щитоподібної залози: OR = 3.66, $p = 0.02$ (CI 95% 1.20–14.65). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln з ризиком розвитку раку щитоподібної залози після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного раку щитоподібної залози не виявлено. При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму гена *XRCC1* у радіаційно–опромінених осіб без онкопатології, ризик розвитку раку щитоподібної залози у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена *XRCC1*Gln399Gln в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (I група) в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR = 4.17, $p = 0.001$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гена *XRCC1*Arg399Gln з ризиком розвитку раку щитоподібної залози після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного раку щитоподібної залози не виявлено.

Носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1* Gln399Gln та *XPB* Gln751Gln в дослідженій групі української популяції є фактором ризику розвитку раку щитоподібної залози за умов дії іонізуючого випромінювання і може бути підставою для формування групи ризику схильності до розвитку радіаційно–асоційованої онкологічної патології щитоподібної залози.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, іонізуюча радіація, поліморфізм генів репарації ДНК *XRCC1*, *XPB*, рак щитоподібної залози, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково–дослідної роботи «Дослідження значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* у дестабілізації геному соматичних клітин в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і захворіли на рак щитоподібної залози», № держ. реєстрації 0111U000756.

Вступ. Протягом останніх десятиріч з'явилось багато повідомлень про збільшення кількості хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) серед тих, хто зазнав радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [1–4]. В зв'язку з цим, вельми актуальним на сьогодні залишається питання прогнозу здоров'я населення, що зазнало дії іонізуючого випромінювання (ІВ), та потребують дослідження особливості тиреоїдного канцерогенезу. Аналіз ретроспективних та аналітичних епідеміологічних досліджень вказує на існування радіогенного РЩЗ [1, 5–7]. Проте, якщо зв'язок між аварією на Чорнобильській АЕС та виникненням РЩЗ у дітей є безсумнівним, то асоціація з виникненням цієї патології у дорослих залишається суперечливою. Враховуючи, що щитоподібна залоза дорослих менш чутлива до дії радіації, ніж у дітей,

а також те, що латентний період розвитку радіогенного РЩЗ може складати від 5 до 35–40 років, необхідно подальше спостереження за контингентами постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. На сьогодні залишається актуальним питання щодо закономірностей та взаємозв'язку канцерогенних факторів і дестабілізації геному на молекулярному та хромосомному рівнях. При різних формах РЩЗ можливий різний рівень дестабілізації геному лімфоцитів периферичної крові. Особливе місце займають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в результаті зовнішніх впливів, зокрема дії ІВ, канцерогенів, ксенобіотиків та інших факторів, а також внутрішніх подій, таких як помилки реплікації, та видалення шляхом апоптозу клітин, генетичний апарат яких не може бути відновлений [8]. Серед генів, що кодують білки ексцизійної репарації основ, привертають увагу дослідників гени *XRCC1* та *XPB*.

Поліморфізми генів репарації ДНК обумовлюють значні відмінності в ефективності репарації вже сформованих пошкоджень ДНК. Встановлено, що зміни у функціонуванні специфічних білків, які приймають участь в репаративних системах, потенційно здатні призводити до мутагенезу [9]. Захворюваність на рак щитоподібної залози віддзеркалює наслідки Чорнобильського радіаційного опромінення за рахунок радіоактивного йоду. В Україні найбільша реалізація стохастичних ефектів у цьому органі відзначається в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр., та групах евакуйованих із радіаційно забруднених районів.

Визначення особливостей поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації і захворіли на рак щитоподібної залози, має важливе значення для розкриття механізмів виникнення онкологічної патології в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації, та запровадження заходів її запобігання.

Метою роботи було вивчити особливості алельного поліморфізму генів *XRCC1* та *XPB* у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріал та методи дослідження. Визначення поліморфізмів генів білків репарації ДНК проведено у 102 хворих на РЩЗ: 26 чоловіків (25 %) і 76 жінок (75 %) у віці від 14 до 78 років на момент діагнозу (середній вік $46,5 \pm 14,8$ роки, медіана 49 років). Діагноз РЩЗ встановлювали у відділеннях ендокринології, хірургії радіоіндукованої патології Національного Наукового центру радіаційної медицини. Стадію захворювання представляли за TNM класифікацією, враховували форми РЩЗ – медулярну, фолікулярну та папілярну.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Вплив ІВ в анамнезі захворювання був наявний у 38 хворих (13 чоловік і 7 жінок), які належали до І групи. Серед них – ІА група – 10 хворих, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідатори, УЛНА) – 5 чоловіків (50 %) та 5 жінок (50 %) у віці від 46 до 64 років, середній вік – $58 \pm 6,4$ роки, медіана – 60 років; ІВ група – 28 хворих, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 7 чоловіків (24%) та 21 жінок (76 %) у віці від 22 до 67 років, середній вік – $42,4 \pm 15,1$ роки, медіана – 41 рік.

ІІ група – складалася із хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі – 64 особи, 14 чоловіків (22 %) та 50 жінок (78 %) у віці від 14 до 78 років, середній вік – $46,8 \pm 14,7$ років, медіана – 49,5 років.

Контрольна група складалася із 51 практично здорової особи без онкопатології. Середній вік даної групи дорівнював $50,5 \pm 7,1$ років (від 25 до 75 років).

Проводилось визначення дозового навантаження в групах хворих із радіаційним навантаженням в анамнезі. Середня доза зовнішнього опромінення в групі ліквідаторів складала $45,5 \pm 3,92$ мЗв. Середня доза зовнішнього опромінення в групі евакуйованих складала $7,2 \pm 0,4$ мЗв.

При аналізі поліморфізму генів ми об'єднували ІА і ІВ групи в групу хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Білорусі та Польщі [8, 10,11]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XRCC1* – дані літератури щодо жителів умовно чистих та радіаційно-забруднених територій Російської Федерації та Білорусі без онкопатології (радіаційно-експонованих осіб – 65 чоловіків і 133 жінки, середній вік 22,2 роки та без впливу ІВ в анамнезі – 180 чоловіків і 218 жінок, середній вік 45 років)[10]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XPB* – дані літератури щодо опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (103 чоловіки і 45 жінок, середній вік 51,64 роки) [8] та осіб польської

популяції без онкопатології (36 чоловіків і 64 жінки, медіана віку 65 років) [11]. Також порівнювали отримані дані щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розраховували відмінності частот алелей і ризик виникнення онкопатології із контрольною групою української популяції (51 особа).

Геномна ДНК екстрагувалась із моноклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Україна) згідно інструкції виробника. Для визначення поліморфізму гена *XRCC1* Arg399Gln використовували праймери: прямий (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3') і зворотний (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). Для визначення поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln використовували таку послідовність праймерів: прямий (5'-TCAACATCCTGTCCCTACT-3') і зворотний (5'-CTGCGATTAAAGGCTGTGGA-3'). ПЛР здійснювали в кінцевому об'ємі 20 мкл, який містив приблизно 20 нг досліджуваного ДНК, 10,0 пмоль кожного із праймерів, з використанням буфера, наданого виробником. Для ампліфікації використовували набір реагентів для ПЛР ампліфікації ДНК GenPak®PCR Core (Neogene, Україна), згідно інструкції виробника.

Визначення частоти поліморфних алелей та відповідності розподілу генотипів оцінювалось за рівняння Харді-Вайнберга. Відмінності між частотами алелей в різних групах та в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію χ^2 з поправкою Йетса на безперервність варіації та точного двостороннього критерію Фішера. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програм Statistica Base "Basic Statistical Analysis Methods".

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх 102 хворих із РЩЗ було проведено молекулярно-генетичний аналіз із визначенням поліморфізмів генів білків репарації ДНК *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln. Визначено частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,49 та 0,57 відповідно) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,39 та 0,37 відповідно).

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Lys751Gln гена *XPB* в

осіб досліджуваних груп представлено в таблиці 1. В загальній групі всіх обстежених хворих на РЩЗ розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

В групі обстежених хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі (І група), розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга. Така відповідність спостерігалась як для хворих на РЩЗ, які входили до групи ІА, так і для хворих групи ІВ (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), незважаючи на малу чисельність зазначених груп (9,8 % та 27,4 % від загальної кількості обстежених відповідно). Навпаки, у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (ІІ група), яка за чисельністю складала 62,8% обстежених розподіл генотипів достовірно не відповідав рівнянню Харді-Вайнберга (табл. 1). Слід зазначити, що отримані значення $\chi^2 = 3,91$ знаходяться на межі критичного значення $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$, тому виявлена невідповідність може мати випадковий характер. Основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів в дослідженій групі.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln751Gln гена *XPB* (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ (І група), була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі (ІІ група) – 26,31 % та 9,38 % відповідно, $\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$. Частота носіїв – Gln751Gln серед хворих групи ІА була надзвичайно високою – 60 %, але через малу чисельність вибірки до інтерпретації отриманих результатів слід відноситись з

Таблиця 1 – Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB*, частота варіантного алеля гена *XPB* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Групи	XPB генотип, n, %				χ^2 , p
	Lys751 Lys	Lys751 Gln	Gln751 Gln	Валель (751Gln)	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102	31 (30.39)	55 (53.92)	16 (15.69)	0.43	1.07, p= 0.30
I, n=38	11 (28.95)	17 (44.74)	10 (26.31)	0.49	0.42, p= 0.52
ІА, n=10	1 (10)	3 (30.0)	6 (60.0)	0.75	0.40, p= 0.53
ІВ, n=28	10 (35.71)	14 (50.0)	4 (14.29)	0.39	0.06, p= 0.80
ІІ, n=64	20 (31.24)	38 (59.38)	6 (9.38)	0.39	3.91, p= 0.05
Контрольна група, n=51	22 (43.14)	25 (49.02)	4 (7.84)	0.32	0.73, p= 0.39

обережністю. Частота цього генотипу в ІВ групі (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), хоча і була більшою, ніж у хворих ІІ групи (14,29% та 9,38% відповідно), проте, достовірно не відрізнялась ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,74$). Причому, частоти поліморфного алелю в цих групах були однакові ($V = 0,39$). Частота гомозиготних носіїв алелю Lys751Lys та гетерозигот Lys751Gln в усіх досліджених групах між собою достовірно не відрізнялась. Співвідношення шансів розраховувалося згідно різних моделей успадкування (табл. 2).

Оскільки контрольна група в цьому дослідженні складалася із невеликої кількості осіб, ми провели порівняння частот алелей і розподілу генотипів в контрольній групі цього дослідження з результатами, отриманими іншими авторами для більш численних груп контролю. Не виявлено статистично достовірної різниці досліджуваних параметрів між нашою контрольною групою та літературними даними щодо контрольних груп, незважаючи на різницю у кількості обстежених осіб. Порівняння контрольної групи, сформованої в цьому дослідженні та групи опроміненних здорових працівників Сибірського хімічного комбінату (Російська Федерація) [8] не виявило статистично достовірної різниці між ними ($\chi^2 = 3,17$, $p = 0,07$). Також різниця у розподілі XPD алелей між групою осіб без онкопатології (Польща) [11] та контрольною групою України в цьому дослідженні була недостовірною ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,12$).

В багатьох роботах вказується, що носійство поліморфних алелей гена XPD збільшує ризик розвитку раку молочної залози [12], раку гортані [13], раку легень [14], раку простати [15], колоректального раку [16]. За результатами декількох досліджень показано асоціацію поліморфізмів гена XPD з ризиком розвитку раку молочної залози саме в умовах дії ІВ, а не в популяції в цілому [17–19]. В іншій роботі не виявлено достовірних асоціацій поліморфізму генів XPD та XRCC1 з ризиком виникнення ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак легень, шкіри, нирки, печінки, сечового міхура) в умовах низькоінтенсивного радіаційного впливу [8]. В дослідженні S.N. Silva та співавторів встановлено, що у носіїв одночасно двох рецесив-

Таблиця 2 – Зв'язок поліморфізму Lys751Gln XPD гена з ризиком розвитку раку щитоподібної залози

Групи	Мультиплікативна модель	Аддитивна модель	Домінантна модель
	OR, 95% CI, p-value		
Всі хворі на РЩЗ (n=102) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,64 [0,39–1,06]	Lys751/Lys751 0,58 [0,29–1,15]	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,46 [0,14–1,45]
	Алель Gln751 1,55 [0,94–2,56] $p = 0,08$	Lys751/ Gln751 1,22 [0,62–2,39] Gln751/ Gln751 2,19 [0,69–6,92] $p = 0,07$	Gln751/ Gln751 2,19 [0,69–6,92] $p = 0,17$
Група І (n=38) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,50 (0,27–0,93)	Lys751/Lys751 0,54 (0,22–1,31)	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,24 (0,07–0,83)
	Алель Gln751 1,98 (1,08–3,66) $p = 0,03$	Lys751/ Gln751 0,84 (0,36–1,96) Gln751/ Gln751 4,20 (1,20–14,65) $p = 0,03$	Gln751/ Gln751 3,66 (1,20–14,65) $p = 0,02$
Група ІІ (n=64) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,75 (0,43–1,29)	Lys751/Lys751 0,60 (0,28–1,29)	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,82 (0,22–3,09)
	Алель Gln751 1,35 (0,78–2,31) $p = 0,29$	Lys751/ Gln751 1,52 (0,72–3,19) Gln751/ Gln751 1,22 (0,32–4,56) $p = 0,24$	Gln751/ Gln751 1,06 (0,32–4,56) $p = 0,77$

них варіантів гена XPD, а саме Asn312Asn та Gln751Gln, спостерігається статистично достовірне підвищення частоти папілярної форми раку щитоподібної залози, що можна пояснити взаємодією між цими поліморфізмами [20].

У нашому дослідженні при порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена XPD Lys751Gln, які зазнали дії іонізуючої радіації (І група), виявлено статистично значуще підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 3.66, $p = 0.02$ (CI 95 % 1.20–14.65). У гомозиготних носіїв мінорного алеля XPD Lys751Gln, які не зазнавали аварійного впливу іонізуючої радіації (ІІ група), при порівнянні з контрольною групою української популяції не виявлено статистично значущого підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 1.06, $p = 0.77$ (CI 95 % 0.32–4.56). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гена XPD Lys751Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Arg399Gln гена XRCC1 у осіб досліджених груп представлено в таблиці 3.

Таблиця 3 – Розподіл окремих поліморфізмів Arg399Gln гена *XRCC1*, частота варіантного алеля гена *XRCC1* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді–Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Групи	<i>XRCC1</i> генотип, n, %				χ^2 , p
	Arg399 Arg	Arg399 Gln	Gln399 Gln	V алель	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102	30 (29,41)	54 (52,94)	18 (17,65)	0,44	0,55, p > 0,05
I, n=38	8 (21,05)	17 (44,74)	13 (34,21)	0,57	0,30, p > 0,05
IA, n=10	2 (20)	3 (30)	5 (50)	0,65	1,16, p > 0,05
IB, n=28	6 (21,43)	14 (50)	8 (28,57)	0,54	0,20 p > 0,05
II, n=64	22 (34,38)	37 (57,81)	5 (7,81)	0,37	3,81, p > 0,05
Контрольна група, n=51	15 (29,41)	27 (52,94)	9 (17,65)	0,44	0,28, p > 0,05

В загальній групі всіх обстежених хворих на РЩЗ розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга.

Слід зазначити, що хоча в групі хворих на РЩЗ, без факту впливу IB в анамнезі (II група), розподіл генотипів достовірно не відрізнявся від рівняння Харді–Вайнберга, отримані значення $\chi^2 = 3,81$ знаходяться на межі критичного значення $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$, що вказує на тенденцію невідповідності. Як видно з **таблиці 3**, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді–Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів. Можливо, виявлена невідповідність може мати випадковий характер, обумовлений вище зазначеними особливостями вибірки.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln399Gln гена *XRCC1* (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії IB (I група) була достовірно більшою, порівняно з хворими II групи (34,21% та 7,81% відповідно, $\chi^2 = 11,43$, p = 0,001). Частота носіїв алеля Gln399Gln гена *XRCC1*

серед хворих IA групи була досить високою – 50%, але з урахуванням малої чисельності вибірки, статистичні показники ми не розраховували. Частота осіб з цим генотипом в IB групі (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), також була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу IB в анамнезі (II група) – 28,57% та 7,81% відповідно, $\chi^2 = 6,92$, p = 0,009. Відмінності в частоті поліморфного алеля гена *XRCC1*Arg399Gln в осіб I групи, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з II групою були статистично достовірні. Частота варіантного алеля гена *XRCC1* в осіб I групи становила 0,57, у II групі – 0,37 (p = 0,006). Частота гомозиготних носіїв алелю Arg399Arg та гетерозигот Arg399Gln в усіх досліджених групах між собою достовірно не відрізнялась.

Співвідношення шансів розраховувалося згідно різних моделей успадкування (**табл. 4**).

Порівняння частот алелів і розподілів генотипів в контрольній групі цього дослідження ми провели з результатами, отриманими іншими авторами для більш численних груп контролю. Незважаючи на різницю у кількості обстежених осіб, не виявлено статистично достовірної різниці досліджуваних параметрів між нашою контрольною групою та

Таблиця 4 – Зв'язок поліморфізму Arg399Gln *XRCC1* гена з ризиком розвитку раку щитоподібної залози

Групи	Мультиплікативна модель	Аддитивна модель	Домінантна модель
	OR, 95% CI, p– value		
Всі хворі на РЩЗ (n=102) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 1,00 [0,62–1,61] Алель Gln399 1,00 [0,62–1,61] p = 1,0	Arg399/Arg399 1,00 [0,48–2,09] Arg399/ Gln399 1,00 [0,51–1,96] Gln399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42] p = 1,00	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42] Gln399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42] p = 1,00
Група I (n=38) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 0,61 [0,33–1,10] Алель Gln399 1,65 [0,91–3,00] p = 0,10	Arg399/Arg399 0,64 [0,24–1,71] Arg399/ Gln399 0,72 [0,31–1,67] Gln399/ Gln399 2,43 [0,91–6,49] p = 0,10	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 0,41 [0,15–1,10] Gln399/ Gln399 2,43 [0,91–6,49] p = 0,07
Група II (n=64) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 1,36 [0,80–2,31] Алель Gln399 0,73 [0,43–1,25] p = 0,26	Arg399/Arg399 1,26 [0,57–2,78] Arg399/ Gln399 1,22 [0,58–2,55] Gln399/ Gln399 0,40 [0,12–1,26] p = 0,21	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 2,53 [0,79–8,09] Gln399/ Gln399 0,40 [0,12–1,26] p = 0,11

даними щодо контрольних груп із літератури. Порівняння контрольної групи, сформованої в цьому дослідженні та групи радіаційно-опромінених мешканців Чорнобильської зони без онкопатології (Білорусь, Російська Федерація) [10] не виявило статистично достовірної різниці між ними ($\chi^2 = 1,55$, $p = 0,21$). Також різниця у розподілі *XRCC1* алелей між групою осіб без онкопатології (Білорусь, Російська Федерація) [10] та контрольною групою України в цьому дослідженні була недостовірною ($\chi^2 = 1,41$, $p = 0,23$).

В ряді робіт показана асоціація носійства поліморфних алелей гену *XRCC1* з ризиком розвитку ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак, рак легень) [21–24]. Поряд з тим, існують роботи, в яких не виявлено подібних асоціацій [25, 26]. Показано, що за умов дії іонізуючої радіації у гомозиготних носіїв поліморфного алелю *XRCC1* Gln399Gln швидкість репарації пошкоджень ДНК менша, ніж у гомозигот за домінантною алеллю [27]. Китайські науковці продемонстрували, що поліморфні варіанти гену *XRCC1* можуть бути пов'язані з ризиком розвитку раку щитоподібної залози [28], також в роботі іспанських вчених [29] знайдено позитивну асоціацію носійства поліморфізму Arg280His гену *XRCC1* із розвитком диференційованої карциноми щитоподібної залози. Дослідження диференційованої карциноми щитоподібної залози, проведені в Китаї, виявили достовірне підвищення ризику у носіїв *XRCC1*–194Trp/Trp поліморфного варіанту, особливо в осіб із метастазуванням у лімфатичні вузли [30]. Дослідження іншої групи вчених в Китаї виявили достовірне підвищення ризику виникнення раку щитоподібної залози у носіїв поліморфних варіантів генів *XRCC1* Arg194Trp та *XRCC3* Thr241Met, особливо ця залежність виражена в прихильників паління та алкоголізму [31]. Інші поліморфні варіанти гену *XRCC1* с.482 C>T та с.1686 C>G пов'язані з ризиком розвитку раку легень в китайській популяції [32].

В нашому дослідженні ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю *XRCC1*Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ (І група) виявився достовірно підвищеним: OR = 4,17, $p = 0,001$ при порівнянні з даними літератури щодо радіаційно-опромінених осіб без онкопатології [10]. Разом з тим, при порівнянні з даними осіб без онкопатології, що проживають на умовно чистих територіях, наведеними в роботі [10], у гомозиготних

носіїв мінорних алелей гену *XRCC1*Gln399Gln, які не зазнавали впливу ІВ (ІІ група), не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 0,71, $p = 0,47$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гену *XRCC1*Arg399Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

Висновки. Вперше в Україні визначені частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,49 та 0,57 відповідно) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,39 та 0,37 відповідно). Частота мінорного алелю гену *XRCC1* в осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, була достовірно більшою, ніж в групі із спонтанним раком ($p = 0,006$). При порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алелю гену *XPB* Lys751Gln, які зазнали дії іонізуючої радіації (І група), виявлено статистично значуще підвищення ризику РЩЗ: OR = 3.66, $p = 0.02$ (CI 95 % 1.20–14.65). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гену *XPB* Lys751Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено. При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму гену *XRCC1* у радіаційно-опромінених осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю гену *XRCC1*Gln399Gln в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (І група) в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR = 4,17, $p = 0,001$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гену *XRCC1*Arg399Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено. Одержано пріоритетні дані, що носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1* Gln399Gln та *XPB* Lys751Gln в дослідженій групі української популяції є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов дії іонізуючого випромінювання і може бути підставою для формування групи ризику схильності до розвитку радіаційно-асоційованої онкологічної патології щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні отриманих даних в українській популяції із даними по розподілу поліморфізмів генів *XRCC1* та *XPB* стосовно іншої онкопатології у світі.

References

1. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboinyk L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol*. 2010; 32(3): 200–4. PMID: 21403618

2. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Nagasaki, Japan: mlN-TEX; 2014: 65–108. Available from: <http://hdl.handle.net/10069/34356>
3. Bazyka DA, Prysyazhnyuk AY, Fuzik MM. Thyroid Cancer and the Chornobyl Accident in Ukraine: Experience With the Implementation of a Follow-Up Programme. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016; 171(1): 32–40. PMID: 27521208. doi: 10.1093/rpd/ncw224
4. Prysyazhnyuk AY, Bazyka DA, Romanenko AY. Epidemiologiya raku pislya Chornobylskoi avarii. *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2016; 22(2): 230–9. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_2_13. [Ukrainian]
5. Prysyazhnyuk AY, Trotzyuk NK, Hydzenko NA, Khukhryanska OM. Radiatsiyni ryzyky raku tshytopodobnoyi zalozy v utchastnykiv likvidatsiyi avarii na ChAES z urachuvannyam alternatyvnykh otsinok doz zovnishnoho oprominennya. *Problemy radiatsiynoi medytsyny ta radiobiologii*. 2018; 23: 200–5. [Ukrainian] doi: 10.33145/2304–8336–2018–23–200–215
6. Yakovleva IN. Zabolevaniye tshytovidnoy zhelezy u detey, podverhshykhshya radiatsyonnomu vozdejstviyu v rezul'tate avariyi na Chernobylskoy AES (epidemiologiya, patogenez, obosnovaniye taktyky letsheniya, profilactyka. *Mizhnarodniy endokrynolohitchniy zhurnal*. 2008; 18(6): 34–8. [Russian]
7. Shalymov SA, Hrynevych YA, Vozianov AF. *Spravotchnik po onkologii*. Kyiv: «Zdorovya»; 2008. 576 p. ISBN 978–966–463–018–1. [Russian]
8. Lytvyakov NV, Freydy MB, Tachauov RM. Vzaimosvyaz gennoho polymorfizma s riskom razvitiya zlokatshestvennykh novoobrazovaniy v usloviyakh niskointensivnoho radiatsionnoho vozdeystviya. *Ekologitseskaya genetika*. 2009; 4: 23–33. [Russian]
9. Marcon F, Andreoli C, Rossi S. Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation and DNA repair efficiency in a healthy population. *Mutat Res*. 2003; 541(1–2): 1–8. PMID: 14568289. doi: 10.1016/S1383–5718(03)00171–2
10. Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Ivanov VK, et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2009; 16 (2): 491–503. Available from: <http://hdl.handle.net/10069/23254>. PMID: 19286843. DOI: 10.1677/ERC–08–0336
11. Sliwinski T, Krupa R, Wisniewska–Jarosinska M. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population. *Tohoku J Exp Med*. 2009; 218: 185–91. PMID: 19561388. doi: 10.1620/tjem.218.185
12. Qiu L, Yao L, Zhang J, Zhu XD, Zhao XM, Xue K, et al. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124(1): 229–35. PMID: 20204500. doi: 10.1007/s10549–010–0813–3
13. Gajicka M, Rydzanicz M, Jaskula–Sztul R. Reduced DNA Repair Capacity in Laryngeal Cancer Subjects. *Adv Otorhinolaryngol*. 2005; 62: 25–37. PMID: 15608415. Doi: 10/1159/000082460
14. Zhuravlova YA, Minina VI, Titov RA. Polimorfizm genov fermentov reparatsii DNK u bolnykh rakom lehkoho. *Sibirskiy onkologitseskiiy zhurnal*. 2012; 1: 68. [Russian]
15. Yang B, Chen W, Wen XF Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2013; 14(10): 5839–42. PMID: 24289586. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.10.5839
16. Procopciuc LM, Osian G. Lys751Gln XPD and Arg399Gln XRCC1 in Romanians. Association with Sporadic Colorectal Cancer Risk and Different Stages of Carcinomas. *Chirurgia*. 2013; 5(108): 711–8. PMID: 24157118
17. Sigurdson AJ, Bhatti P, Doody MM, Hauptmann M, Bowen L, Simon SL, et al. Polymorphisms in apoptosis- and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among U.S. Radiologic Technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(10): 2000–7. PMID: 17932347. doi: 10.1158/1055–9965.EPI–07–0282
18. Bhatti P, Struwing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus–Pereira LH, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int Journal Cancer*. 2008; 122(1): 177–82. PMID: 17764108. doi: 10.1002/ijc.23066
19. Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, et al. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. *Int Journal Cancer*. 2008; 123(11): 2713–6. PMID: 18767034. PMCID: PMC3984912. doi: 10.1002/ijc.23779
20. Silva SN, Gil OM, Oliveira VC, Cabral MN, Azevedo AP, Faber A, et al. Association of polymorphisms in ERCC2 gene with non-familial thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(10): 2407–12. PMID: 16214924. doi: 10.1158/1055–9965.EPI–05–0230
21. Ramadan RA, Desouky LM, Elnaggar MA. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18 (11): 754–60. PMID: 25340946. doi: 10.1089/gtmb.2014.0191
22. Gan Yi, Li Xiao–Rong, Chen Dao–Jin. Association Between Polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln Genes and Prognosis of Colorectal Cancer in a Chinese Population. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2012; 13(11): 5721–4. PMID: 23317245. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.11.5721
23. Sreeja L, Syamala VS, Syamala V. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008; 134(6): 645–52. PMID: 17952468. doi: 10.1007/s00432–007–0328–4

24. Rakitin SS, Dmitrieva AI, Novitsky VV. Polymorfizm genov reparatsii DNK XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 i XPD 751 pri rake zheludka. *Bulleten sibirskoi meditsiny*. 2011; 6: 35–9. doi: 10.20538/1682–0363–2011–6–35–39 [Russian]
25. Zhao DY, Cheng L, Yu J. XRCC1 genetic polymorphism Arg339Gln, Arg194Trp, Arg280His and gastric cancer risk: an evidence based decision. *Cancer Biomark*. 2014; 14(6): 449–56. PMID: 25335737. doi: 10.3233/CBM–140429
26. Dong LM, Zhang XY, Teng H. Meta-analysis demonstrates no association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and bladder cancer risk. *Genet Mol Res*. 2014; 13: 9976–85. PMID: 25501209. doi: 10.4238/2014.November.28.2
27. Vodicka P, Stetina R, Polakova V. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects. *Carcinogenesis*. 2007; 28(3): 657–64. PMID: 17028303. doi: 10.1093/carcin/bgl187
28. Wang C, Ai Z. Association of XRCC1 polymorphisms with thyroid cancer risk. *Tumour Biol*. 2014; 35(5): 4791–7. PMID: 24477575. doi: 10.1007/s13277–014–1629–2
29. García-Quispe WA, Pérez-Machado G, Akdi A. Association studies of OGG1, XRCC1, XRCC2 and XRCC3 polymorphisms with differentiated thyroid cancer. *Mutation Research*. 2011; 709–710: 67–72. PMID: 21414327. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.003
30. Chiang F-Y, Wu C-W, Hsiao P-J. Association between Polymorphisms in DNA Base Excision Repair Genes XRCC1, APE1, and ADPRT and Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5919–24. PMID: 18779313. doi: 10.1158/1078–0432.CCR–08–0906
31. Wang X, Zhang K, Liu X. Association between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and risk of thyroid cancer. *Int Journal Clin Exp Pathol*. 2015; 8(3): 3160–7. PMID: 26045834
32. Wang Y, Ni J, Sun Z. The influence of XRCC1 genetic variants on lung cancer susceptibility in Chinese Han population. *Gene*. 2015; 556(2): 127–31. PMID: 25433331. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.044

УДК 616.441 – 006.6: 575.113.2

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1 И XPD
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ
ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБИЛЬСКОЙ АЭС**

Генчак-Березовская С. А., Клименко С. В.

Резюме. Целью работы было изучить особенности аллельного полиморфизма генов XRCC1 и XPD у больных раком щитовидной железы, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Для проведения молекулярно-генетических исследований было отобрано 102 больных раком щитовидной железы, из которых у 38-ми присутствовало влияние ионизирующего излучения в анамнезе и 64 больных со спонтанным раком щитовидной железы. Среди 38-ми больных с имеющимся влиянием ионизирующего излучения в анамнезе – IA группа – 10 больных, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (ликвидаторы, УЛНА); IB группа – 28 больных, эвакуированные и жители контролируемых территорий, загрязненных радионуклидами.

При сравнении с контрольной группой украинской популяции, у гомозиготных носителей минорного аллеля гена XPD Gln751Gln, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации (I группа), выявлено статистически значимое повышение риска рака щитовидной железы: OR = 3.66, p = 0.02 (CI 95% 1.20–14.65). При сравнении с данными литературы ассоциации полиморфизма гена XPD Lys751Gln с риском развития рака щитовидной железы после воздействия ионизирующей радиации и риска развития спонтанного рака щитовидной железы не выявлено. При сравнении с данными литературы по полиморфизму гена XRCC1 в радиационно-облученных лиц без онкопатологии, риск развития рака щитовидной железы у гомозиготных носителей минорного аллеля гена XRCC1Gln399Gln у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения (I группа) в нашем исследовании оказался достоверно повышенным: OR = 4, 17 p = 0,001. При сравнении с контрольной группой украинской популяции ассоциации полиморфизма гена XRCC1Arg399Gln с риском развития рака щитовидной железы после действия ионизирующей радиации и риска развития спонтанного рака щитовидной железы не выявлено.

Носительство гомозиготных минорных аллелей генов репарации ДНК XRCC1 Gln399Gln и XPD Gln751Gln в исследованной группе украинской популяции является фактором риска развития рака щитовидной железы в условиях действия ионизирующего излучения и может быть основанием для формирования группы риска предрасположенности к развитию радиационно-ассоциированной онкологической патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, ионизирующая радиация, полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1, XPD, рак щитовидной железы, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

UDC 616.441 – 006.6: 575.113.2

Polymorphism of DNA Repair Genes *XRCC1* and *XPB* in Patients with Thyroid Cancer Exposed to Ionizing Radiation as a Result of the Chernobyl Disaster

Henyk-Berezovska S. O., Klymenko S. V.

Abstract. Over the past decades, there were many reports of an increase in the number of thyroid cancer patients among those, who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl disaster.

The purpose of the study was to determine the features of DNA repair genes *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln polymorphisms in patients with thyroid cancer (TC), who were exposed to ionizing radiation (IR) as a result of the Chernobyl disaster.

Material and methods. For molecular genetic studies 102 patients with thyroid cancer were selected: 38 patients, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl (I group) and 64 patients without experience of ionizing radiation exposure (II group). There were two subgroups among 38 patients with the experience of radiation exposure: IA group had 10 patients who were clean-up workers at the Chernobyl nuclear power plant; and IB group included 28 patients who were evacuees and residents from areas contaminated with radionuclides. Genomic DNA was extracted of peripheral blood mononuclear cells using DNA isolation kit NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Ukraine) according to the manufacturer's instructions. PCR was performed in a final volume of 20 ml, containing approximately 20 ng of DNA studied, 10.0 pmol of each primer, using the buffer provided by the manufacturer. Determination of the dose load was carried out in groups of patients with experience of radiation exposure. The average dose of external irradiation in the group of clean-up workers was $45,5 \pm 3,92$ mSv. The average dose of external exposure in the group of evacuees was $7,2 \pm 0,4$ mSv.

Results and discussion. In the analysis of the polymorphism of the DNA repair genes *XRCC1* and *XPB* in patients with radiation-associated and spontaneous thyroid cancer, certain features were identified. In the total group of thyroid cancer patients, regardless their experience of radiation exposure, the distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg equation. When compared with a control group of Ukrainian population in homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB* Lys751Gln, exposed to IR (I group), we found a significantly increased risk of thyroid cancer: OR = 3.66, $p = 0.02$ (CI 95% 1.20–14.65). Comparing with the literature data, the association of polymorphism of the gene *XPB* Lys751Gln with the risk of developing radiation-associated and spontaneous thyroid cancer was not detected. When compared to the literature data on *XRCC1* polymorphisms in radiation-exposed individuals without cancer pathology, which we used as a control group, the risk of thyroid cancer in carriers of homozygous minor allele Gln399Gln *XRCC1* gene, in people exposed to the IR (I group), in our study was significantly high: OR = 4.17, $p = 0,001$. Comparing with the control group of the Ukrainian population we did not detect association of polymorphism of the gene *XRCC1* Arg399Gln with the risk of development radiation-associated and spontaneous thyroid cancer.

Conclusion. For the first time in Ukraine the frequencies of polymorphic alleles of DNA repair genes *XPB* Lys751Gln and *XRCC1* Arg399Gln in patients with thyroid cancer, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl accident (0.49 and 0.57, respectively) and in patients with thyroid cancer without affecting IR in their life (0.39 and 0.37, respectively) have been determined. The carriage of homozygous minor allele of DNA repair genes *XRCC1* Gln399Gln and *XPB* Gln751Gln Gln751Gln is a risk factor of development thyroid cancer under the influence of ionizing radiation in the study group of the Ukrainian population and may be the basis for forming a risk group for the predisposition to develop radiation-associated cancer pathology of the thyroid gland.

Keywords: Chernobyl disaster, ionizing radiation, polymorphism of DNA repair genes *XRCC1*, *XPB*, thyroid cancer; clean-up workers.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.134

УДК 616.12:616.839]-071.1-001.8-053.2

Гончарь М. О., Іванова Є. В.,
Кондратова І. Ю., Комова В. О.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ ТА СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГІПОКСІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

e.podgalaya@gmail.com

Аналіз варіабельності серцевого ритму є методом оцінки стану механізмів регуляції фізіологічних функцій в організмі. На процеси вегетативного контролю у новонароджених впливають різні фактори, проте саме гіпоксія призводить до найбільш впливового ураження центральної нервової регуляції серцевої діяльності.

Мета дослідження – визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності у новонароджених після перенесеної гіпоксії шляхом вивчення варіабельності серцевого ритму та аналізу несприятливих перинатальних факторів у даної групи пацієнтів.

Було обстежено 187 новонароджених в ранній неонатальний період. Проведено аналіз даних анамнезу, добове моніторування ЕКГ за Холтером з визначенням основних часових показників варіабельності серцевого ритму, статистичний аналіз.

В залежності від оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині діти були розподілені на 2 основні групи: до 1-ї групи (n=132) увійшли новонароджені з оцінкою за Апгар менше 6 балів, до 2-ї групи (n=55) – новонароджені з оцінкою за Апгар 7 та більше балів. В залежності від терміну гестації при народженні діти основних мали розподіл на підгрупи доношених та передчасно народжених: група 1а (n=15) – доношені новонароджені з гіпоксією при народженні, група 1в (n=117) – передчасно народжені з гіпоксією при народженні, група 2а (n=43) – доношені новонароджені без гіпоксії при народженні, група 2в (n=12) – передчасно народжені без гіпоксії при народженні.

Ускладнення акушерсько-гінекологічних анамнезу мали більшість матерів новонароджених 1 групи, що стало фактором ризику розвитку гіпоксичних подій (RR=3,823, 95% CI (2.061; 7.092), $\chi^2=53.272$; $p<0,001$). Доношені немовлята 1 групи мали найнижчі показники при оцінці за шкалою Апгар та значення рН пуповинної крові ($p<0,02$ та $p<0,0001$ відповідно), що знайшло своє відображення у більшому відсотку важкого гіпоксичного

ураження центральної нервової системи. За результатами Холтеровського моніторування ЕКГ у 75% новонароджених 1 групи діагностовано різні види порушень серцевого ритму та провідності. Показники часових параметрів варіабельності серцевого ритму були нижчими в групі немовлят, які перенесли гіпоксію, з найнижчими показниками в групі передчасно народжених дітей.

У новонароджених, які перенесли гіпоксію, наявне зниження часових параметрів варіабельності серцевого ритму з найнижчими показниками в групі передчасно народжених дітей. Оцінка RMSSD та PNN50 може бути використана для прогнозування ризику розвитку неонатальних аритмій у передчасно народжених дітей, які перенесли гіпоксію та мають порушення адаптації при народженні.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, новонароджені, постгіпоксичний міокард.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-експериментальних досліджень кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету в межах виконання НДР «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних екологічних умовах», № держ. реєстрації 0114U003393.

Вступ. Ураження серцево-судинної та центральної нервової систем займають одне з провідних місць у структурі захворюваності новонароджених, оскільки головний мозок і серце є найчутливішими органами до гіпоксії [1]. Розвиток неонатальних аритмій та порушень регуляції серцевого ритму розглядається як первісний фактор виявлення несприятливих подій у дітей з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку, в тому числі, після лікувальної гіпотермії [2]. Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) є однією з неінвазивних методик оцінки стану автономної регуляції серцевої діяльності, механізмів регуляції фізіологічних функцій [3], визначення стану яких особливо

важливо в неонатальному періоді, коли організм дитини налаштовується на позаутробне існування, та саме тому може бути корисним інструментом для прогнозування розвитку несприятливих кардіальних подій. На процеси вегетативної регуляції серцевого ритму у новонароджених впливають багато факторів, серед яких домінуючий несприятливий вплив чине саме перинатальна гіпоксія [4, 5]. Це й обумовило доцільність проведення нашого дослідження.

З літературних джерел відомо, що характеристика часових параметрів варіабельності ритму серця є простим методом статистичного аналізу даних ЕКГ, яка розділяє серцево-судинні зміни на специфічні частотні компоненти, надаючи кількісну інформацію щодо симпатичних та парасимпатичних впливів на роботу серцево-судинної системи, тому знайшла своє використання для безпосередньої кількісної оцінки ВСР [6]. Цим обґрунтований вибір цих характеристик для оцінки стану вегетативної регуляції серцевого ритму у новонароджених в даному дослідженні.

Мета дослідження – визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності у новонароджених після перенесеної гіпоксії шляхом вивчення варіабельності серцевого ритму та аналізу несприятливих перинатальних факторів у даної групи пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. На базі регіонального перинатального центру м. Харкова протягом 2017–2018 рр. було проведено проспективне дослідження 187 новонароджених. В залежності від оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині при народженні немовлята були розподілені на 2 основні групи: до 1-ї групи (n=132) увійшли новонароджені, які мали оцінку за шкалою Апгар на 1-й хвилині менше 6 балів, тобто, діти, які перенесли гіпоксію та мали порушення адаптації при народженні; до 2-ї групи (n=55) – новонароджені без гіпоксії з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині 7 та більше балів. В залежності від терміну гестації при народженні діти основних груп мали розподіл на підгрупи доношених та передчасно народжених: група 1а (n=15) – доношені новонароджені з гіпоксією, група 1в (n=117) – передчасно народжені з гіпоксією, група 2а (n=43) – доношені новонароджені без гіпоксії, група 2в (n=12) – передчасно народжені без гіпоксії. Критерієм виключення була наявність вроджених вад розвитку і/або органічна патологія серцево-судинної системи.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви

ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від батьків або родичів всіх пацієнтів, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Під час дослідження було проведено аналіз даних акушерсько-гінекологічного анамнезу та екстрагенітальної патології матерів обстежених новонароджених, добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ) немовлятам в ранній неонатальний період з визначенням основних часових показників варіабельності серцевого ритму, статистичний аналіз отриманих даних. Запис та аналіз ХМ виконано за допомогою апаратно-програмного комплексу електрокардіографічного «ECGpro» (Холтерівський монітор «EP810»), IMESC. Інтерпретацію отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення ECGproHolter v.7.44.7–S12. Характеристику варіабельності серцевого ритму (ВСР) проведено шляхом аналізу часових параметрів SDNN, SDANN, індексу SDNN, RMSSD та PNN50.

SDNN представляє собою стандартне відхилення від середніх тривалостей всіх синусових інтервалів. Цей показник є мірою потужності високо-, низько-, ультранизькочастотних та роботи всього спектра нейрогуморальних впливів на роботу серця та використовується для оцінки загальної варіабельності серцевого ритму.

SDANN – це стандартне відхилення (SDNN) від середніх тривалостей синусових інтервалів RR, розрахованих на всіх 5-хвилинних ділянках ЕКГ-запису. Даний показник використовується для оцінки низькочастотного компоненту варіабельності серцевого ритму як характеристики впливу симпатичної регуляції та активності підкоркового вазомоторного центру центральної нервової системи.

Індекс SDNN відображає середнє значення стандартних відхилень (SDANN) від середніх тривалостей синусових інтервалів RR, розрахованих на всіх 5-хвилинних ділянках ЕКГ-записи.

RMSSD показує середньоквадратичну відмінність між тривалістю суміжних синусових інтервалів RR. Цей показник використовується для оцінки високочастотного компоненту варіабельності серцевого ритму, є мірою потужності високочастотних нейрогуморальних впливів та є ототожненням активності парасимпатичної ланки автономної нервової системи.

PNN50 представляє відношення NN-інтервалів (нормальних інтервалів), які відрізняються один від одного більш ніж на 50 мсек, із загальним числом NN-інтервалів. Даний показник є мірою співвідношення потужностей високочастотних і низькочастотних нейрогуморальних впливів та є ототожненням

співвідношенням активності парасимпатичної і симпатичної ланок автономної нервової системи.

Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 10 (розробник—StatSoft, Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Me), мінімальних і максимальних значень. Показники з нормальним розподілом описувалися за допомогою середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD). Для порівняння середніх величин в нормально розподілених сукупностях кількісних даних розраховувався t-критерій Стюдента; відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. Для сукупностей кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовувався U-критерій Манна-Уїтні; якщо розраховане значення U дорівнювало або було менше критичного, визнавалася статистична значимість відмінностей. Порівняння номінальних даних проведено за допомогою критерію χ^2 Пірсона. В якості кількісної міри ефекту при порівнянні відносних показників використовувався показник відносного ризику (BP). З метою проектування отриманих значень BP на генеральну сукупність розраховувалися межі 95% довірного інтервалу (95% ДІ). Виходячи з отриманих даних, значимість взаємозв'язку результату і фактора вважалася доведеною в разі знаходження довірного інтервалу за межами кордону відсутності ефекту, прийнятої за 1.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами обстеження 187 новонароджених та збору анамнезу у матерів обстежених пацієнтів виявлено, що вік матерів дітей 1 групи при народженні становив $29,5 \pm 6,2$ років, а в групі дітей без гіпоксії при народженні — $27,4 \pm 5,8$ років ($p < 0,03$), при чому, матері передчасно народжених немовлят з гіпоксією були найстаршими від матерів інших груп ($29,6 \pm 6,2$ років, $p < 0,05$). За віковим розподілом у всіх групах домінуючою була частка жінок, які народили у віці 20–29 років, з максимальним відсотком жінок цієї ж вікової групи у підгрупі доношених немовлят без гіпоксії при народженні. Розподіл жінок за віковими критеріями у всіх групах наведено на **рис. 1**.

При аналізі порядкового номеру вагітностей, від яких народилися діти основних груп встановлено, що частка дітей 1 групи, які народилися від 1-ї вагітності, склала 34 %, від 2-ї — 20 %, від 3-ї та подальших вагітностей — 46 %. Серед новонароджених 2 групи аналогічні частки становили 52 %, 24 % та 24 % відсотки. Таким чином, номер вагіт-

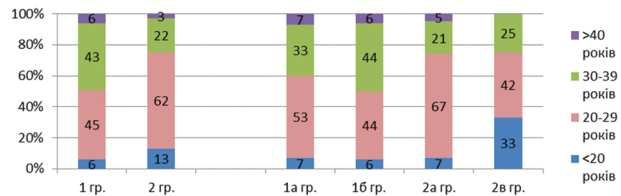


Рис. 1. Розподіл жінок за віковими критеріями

ності був фактором ризику щодо розвитку гіпоксичних подій та порушення адаптації у новонароджених ($\chi^2 = 8.516$, $p = 0,015$) 1 групи. Достовірної відмінності за номером вагітності між підгрупами доношених та передчасно народжених немовлят не визначено.

Встановлено, що шляхом операції кесаревого розтину народилося 60 % дітей 1 групи та 40 % 2-ї групи. Ці дані свідчать, що розвиток гіпоксичних подій в 1,2 рази вищий у немовлят, які були народжені шляхом оперативного розродження, ніж у новонароджених від вагінальних пологів ($RR = 1,242$, 95 % CI (1,021; 1,510), $\chi^2 = 5,091$; $p < 0,03$).

Аналіз перебігу вагітності показав, що ускладнення акушерсько-гінекологічного профілю мали 94 % матерів новонароджених 1 групи та лише 47 % матерів дітей 2 групи, що стало фактором ризику розвитку гіпоксичних подій у немовлят 1 групи ($RR = 3,823$, 95 % CI (2,061; 7,092), $\chi^2 = 53,272$; $p < 0,001$).

У структурі акушерсько-гінекологічної патології матерів новонароджених (**табл. 1**) вагомий відсоток займали гестози вагітних, розвиток яких є наслідком неспроможності адаптаційних механізмів материнського організму до адекватного забезпечення потреб плода, що розвивається, та призводять до розвитку перфузійно-дифузійної недостатності в системі мати-плацента-плід. Це знайшло підтвердження у високому відсотку наявності плацентарної дисфункції у матерів обстежених новонароджених. Значна частка щодо обтяження течії вагітності належить анеміям вагітних, інфекційній патології пологових шляхів жінки та оболонок плода різної етіології, олігогідроамніону, багатоплідній вагітності. Вище означені патологічні процеси приводили до розвитку загрози передчасного викидню та пологів, передчасному розриву плідних оболонок. Найбільшу частоту зустрічаємості акушерсько-гінекологічної патології матерів встановлено у новонароджених 1 групи з вищими показниками в підгрупі передчасно народжених немовлят. Неприятливий фон течії вагітності в підгрупі доношених дітей формували інфекційна патологія, гестози, багатоводдя та, як наслідок, загроза викидню або передчасних пологів.

При аналізі наявності та структури екстрагенітальної патології встановлено, що порушення

Таблиця 1 – Структура патології акушерсько–гінекологічного профілю в групах обстежених

Патологія акушерсько–гінекологічного профілю	1 група	2 група	1а група	1в група	2а група	2в група
передчасний розрив плідних оболонок, %	48,5	12,7	13,3	52,1	4,7	47,7
загроза передчасного викидню/пологів, %	33,3	23,6	2,0	35,0	18,6	58,3
анемії вагітних, %	28,0	14,5	13,3	30)	11,6	25,0
гестози вагітних, %	20,5	9,0	20,0	20,5	7,0	16,7
плацентарна дисфункція, %	20,5	9,0	6,7	22,2	–	–
інфекційна патологія пологових шляхів жінки/оболонок плода, %	21,2	7,2	26,7	19,7	4,7	41,7
олігогідроамніон, %	22,0	1,8	6,7	23,9	–	8,3
багатоплідна вагітність, %	17,4	3,6	–	19,7	–	16,7
багатоводдя, %	8,3	3,6	20,0	6,8	2,3	8,3
аномалії розташування плаценти, %	9,8	3,6	13,3	5,1	4,7	–

структури та/або функції різних органів та систем мали 58 % матерів новонароджених 1 групи та 53 % матерів дітей 2-ї групи. У структурі порушень органів та систем найбільш часто зустрічалися порушення серцево–судинної, ендокринної та сечовивідної систем, проте достовірної різниці між групами щодо виявлення окремого виду патології жодної із систем органів не встановлено (рис. 2).

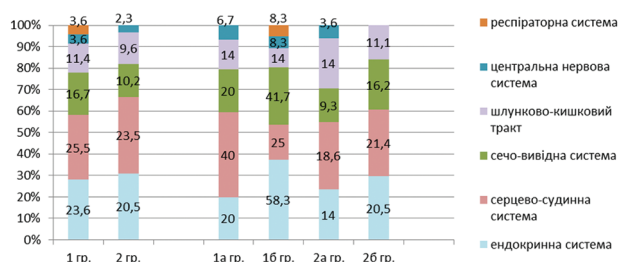


Рис. 2. Структура екстрагенітальної патології в групах обстежених

При характеристиці груп обстежених новонароджених за терміном гестації (рис. 3) та вагою (рис. 4) встановлено, що передчасно народжені діти з гіпоксією (1в група) мали нижчі показники у

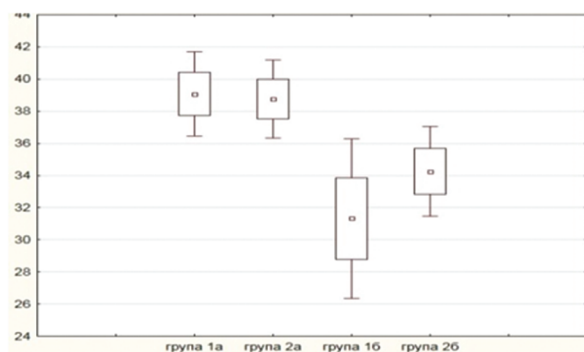


Рис. 3. Діаграма розмаху за строком гестації

порівнянні з передчасно народженими без гіпоксії (2в група) як за терміном гестації (32 тижні (24; 26) та 34,5 тижні (31; 36) відповідно, $p < 0,0001$), так й за ваговим критерієм при народженні (1650,0 г (710,0; 3700) та 2377,5 г (1750; 4140) відповідно, $p < 0,0001$). Підгрупи доношених немовлят (група 2а та група 2в) мали подібні значення за обома критеріями (39 тижнів (37; 41) і 39 тижнів (37; 42) та 3390 г (2490; 4290) і 3125 г (2380; 5250) відповідно) при народженні.

Показники оцінки за шкалою Апгар у новонароджених 1 групи були нижчими на 1-й хвилині (рис. 5) в групі доношених немовлят (4 (1; 6) балів), ніж в групі передчасно народжених дітей (5 (1; 6) балів; $p < 0,02$). Суттєвої різниці в оцінці на 5-й хвилині між новонародженими тих самих груп не встановлено (6 (2; 8) та 7 (2; 8) відповідно). Показники рН пуповинної крові (рис. 6) в 1а групі – 7,02 (6,8; 7,4) та 7,3 (6,9; 7,7) в 1б підгрупі, $p < 0,0001$. Таким чином, підгрупі доношених новонароджених були притаманні більш виражені явища порушення адаптації після народження при оцінці за Апгар на 1-й хвилині та метаболічні розлади з розвитком ацидозу у порівнянні з підгрупою передчасно народжених дітей.

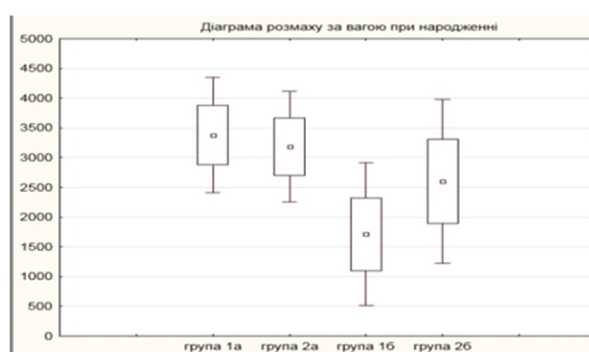


Рис. 4. Діаграма розмаху за вагою при народженні

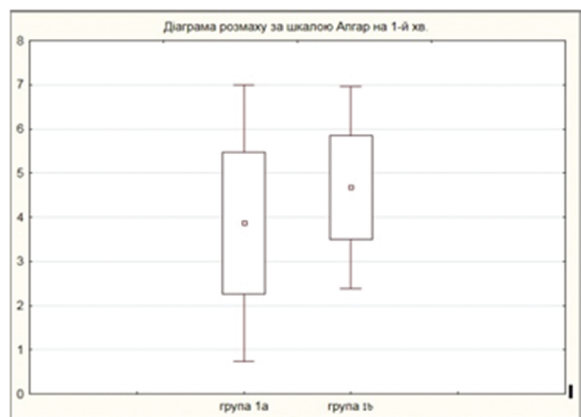


Рис. 5. Діаграма розмаху оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині

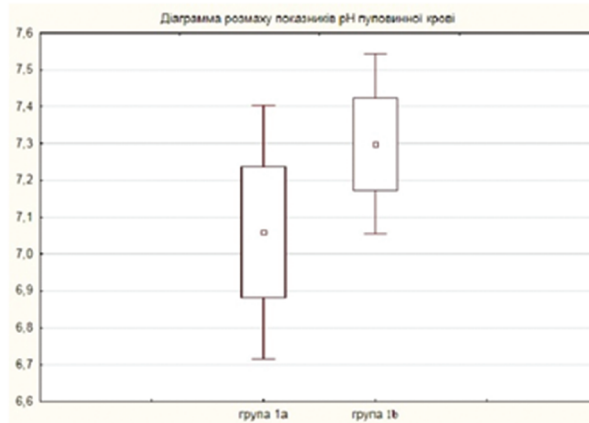


Рис. 6. Діаграма розмаху значень рН пуповинної крові

Проведений аналіз супутньої патології у обстежених новонароджених, які перенесли гіпоксію та мали порушення адаптації при народженні (табл. 2) показав, що найбільша кількість дітей мали наслідки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС). Цей діагноз було поставлено неврологом на підставі огляду та проведення нейросонографії. У доношених дітей (група 1а) превалював важкий ступінь ГІУ ЦНС (47 %) та гіпоксично-геморагічне ураження (ГГУ ЦНС) центральної нервової системи (13 %), набряк головного мозку (27 %) та перівентрикулярних (ПВ) ділянок (40 %), ішемія ПВ ділянок (13 %).

Таблиця 2 – Клінічна характеристика новонароджених 1 групи

	1 група (n=132)	1а група (n=15)	1в група (n=117)
ГІУ ЦНС, %	73	73	73
ГІУ ЦНС середнього ступеня, %	52	27	36
ГІУ ЦНС важкого ступеня, %	21	47	18
ГГУ ЦНС, %	9	13	9
ВШК, %	3	–	3
СЕК, %	6	13	5
Набряк ГМ, %	6	27	3
Набряк ПВ-ділянок, %	38	40	38
Ішемія ПВ-ділянок, %	5	13	3
Незрілість структур ГМ, %	68	20	74
РДС, %	50	20	54
Неонатальний сепсис, %	7	13	6
ДФ, %	9	7	9

Примітки: ГІУ ЦНС – гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; ГГУ ЦНС – гіпоксично-геморагічне ураження центральної нервової системи; ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив; СЕК – субепідуральний крововилив; ГМ – головний мозок; ПВ – перівентрикулярні ділянки.

Передчасно народжені немовлята частіше мали ГІУ ЦНС середнього ступеню важкості (36 %), в 2,5 рази меншу частку ГІУ ЦНС важкого ступеню (18 %) та домінуючу частку незрілості структур головного мозку (74 %).

За даними ХМ у 75 % новонароджених 1 групи діагностовано різні види порушень серцевого ритму та провідності (ПСР). Структура та поширеність окремих видів ПСР у новонароджених, які мали порушення адаптації при народженні на тлі перенесеної гіпоксії наведено в табл. 3. Як видно з таблиці, у немовлят частіше зустрічалися порушення автоматизму синусового вузла з більшою часткою тахіаритмій у передчасно народжених та брадіаритмій у доношених. В групі передчасно народжених дітей частіше зустрічалися суправентрикулярна екстрасистолія, міграція водія ритму, паузи ритму та порушення реполяризації міокарду лівого шлуночка. У

Таблиця 3 – Структура неонатальних аритмій у новонароджених 1 групи

	1 група (n=132)	1а група (n=15)	1в група (n=117)
Тахіаритмії, %	78	50	81
Брадіаритмії, %	7	17	6
Суправентрикулярна екстрасистолія, %	27	25	27
Шлуночкова екстрасистолія	6	8	6
Атріо-вентрикулярна блокада 1 ст., %	5	17	4
Атріо-вентрикулярна блокада 2 ст., %	6	8	6
Міграція водія ритму, %	32	17	34
Транзиторне подовження QT, %	26	50	22
Паузи ритму, %	10	8	10
Порушення реполяризації, %	57	42	59

доношених немовлят більша частка ПСР представлена порушеннями провідності та транзиторним подовженням інтервалу QT.

При характеристиці варіабельності серцевого ритму встановлено, що значення усіх досліджених часових параметрів були нижчими в групі новонароджених з гіпоксією (табл. 4), з найбільшою відмінністю за параметром SDANN ($p < 0,00001$).

Дослідження параметрів SDNN, SDANN, індексу SDNN, RMSSD та PNN50 у немовлят з розподілом основних груп в залежності від строку гестації (табл. 5) показало, що менші значення також спостерігаються в підгрупах дітей, які перенесли гіпоксію при народженні та у передчасно народжених дітей. Проте, саме підгрупа передчасно народжених дітей з гіпоксією має найнижчі показники SDNN, SDANN, індексу SDNN з найбільшою варіабельністю значень між групами для показника SDNN ($p = 0,004$).

Підсумовуючи отримані результати варто зазначити, що стан здоров'я вагітної жінки, перебіг вагітності та пологів, термін гестації мають відомий вплив на розвиток гіпоксичних подій у новонароджених та формування порушень адаптаційних процесів при народженні [7, 8, 9]. Отримані нами дані свідчать про розповсюдженість порушень серцево-судинної, ендокринної та сечовивідної систем у матерів обстежених новонароджених, що може бути корисним для формування груп ризику щодо народження дітей з гіпоксією.

Одержані дані щодо результатів аналізу ВСР узгоджуються з дослідженнями фахівців щодо негативного впливу гіпоксії на процеси регуляції серцевого ритму у новонароджених [6, 7]. В умовах проведеного дослідження доведено зниження всіх параметрів ВСР у новонароджених як з гіпоксією при народженні, так і в групах передчасно народжених немовлят, з найнижчими показниками саме в групі передчасно народжених з гіпоксією. Слід зазначити, що зниження активності парасимпатичної ланки нервової системи у передчасно народжених дітей є фізіологічним та обумовлено більш пізнім становленням функціональної зрілості вагусної нервової регуляції [10, 11]. Тому, враховуючи поєднаний не-

Таблиця 4 – Показники параметрів варіабельності серцевого ритму у новонароджених основних груп

Показники	SDNN, мс	SDANN	індекс SD-NN, мс	rMSSD	pNN50, %
1 група	30 [*] (12,0; 165)	16,5 ^Δ (7,0; 79,0)	23,0 [■] (6,0; 160,0)	12,5 [°] (6,0; 282,0)	0,4 [°] (0,02; 71,84)
2 група	43,0 (17,0; 114,0)	27,0 (9,0; 52,0)	32,0 (11,0; 110,0)	15,0 (7,0; 132,0)	0,83 (0,03; 33,5)

Примітки: ° – достовірна різниця значень $p < 0,01$; * – достовірна різниця значень $p < 0,001$; ■ – достовірна різниця значень $p < 0,0001$; Δ – достовірна різниця значень $p < 0,00001$.

Таблиця 5 – Показники параметрів варіабельності серцевого ритму у підгрупах новонароджених основних груп

	SDNN, мс	SDANN	індекс SD-NN, мс	rMSSD	pNN50, %
1а група	37,0 (14,0; 90,0)	22,0 [°] (8,0; 43,0)	27,0 (12,0; 77,0)	13,0 (7,0; 53,0)	0,53 (0,03; 31,0)
1в група	29,0 (12,0; 165,0)	16,0 (7,0; 79,0)	23,0 (6,0; 160,0)	12,0 (6,0; 282,0)	0,39 (0,02; 71,8)
2а група	48,0 [*] (17,0; 114,0)	30,0 [*] (9,0; 52,0)	37,0 [*] (11,0; 110,0)	17,0 [■] (7,0; 132,0)	1,31 [*] (0,03; 33,5)
2в група	34,0 (22,0; 43,0)	19,5 (12,0; 28,0)	25,0 (17,0; 32,0)	12,0 (7,0; 23,0)	0,39 (0,06; 3,36)

Примітки: ° $p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних 1в групи; * $p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних 2в групи; ■ $p < 0,02$ – достовірна різниця значень стосовно даних 2в групи.

гативний вплив гіпоксії під час пологів та гестаційної незрілості на парасимпатичну вегетативну регуляцію серцевого ритму у передчасно народжених дітей, оцінка RMSSD та PNN50 може бути використана в якості інструменту для прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у цієї групи дітей та розроблення патогенетично обґрунтованої тактики ведення таких пацієнтів.

Висновки

1. Встановлено, що новонароджені, які перенесли гіпоксію та мають порушення адаптації при народженні, мають зміни вегетативної регуляції серцевого ритму.
2. Виявлено зниження всіх часових показників варіабельності серцевого ритму в групі новонароджених, які перенесли гіпоксію.
3. Найнижчі показники SDNN, SDANN, індексу SDNN, RMSSD, PNN50 серед новонароджених з гіпоксією встановлено в групі передчасно народжених дітей.
4. Оцінка RMSSD та PNN50 може бути використана для прогнозування ризику розвитку неонатальних аритмій у передчасно народжених дітей, які перенесли гіпоксію та мають порушення адаптації при народженні.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи викладене вище, в подальших дослідженнях вважаємо доцільним вивчити кореляцію основних параметрів ВСР та біохімічних показників, показників центральної гемодинаміки.

References

1. Yan Zeng, Yehui Lv, Li Tao, Jianlong Ma, Heng Zhang, Hongmei Xu, et al. G6PC3, ALDOA and CS induction accompanies mir-122 down-regulation in the mechanical asphyxia and can serve as hypoxia biomarkers *Oncotarget*. 2016 Nov 15; 7(46): 74526–74536. PMID: 27793029. PMCID: PMC5342684. DOI: 10.18632/oncotarget.12931
2. Zhang W, Lu M, Zhang Ch, Zhang R, Ou X, Zhou J, et al. Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0173006. PMID: 28273115. PMCID: PMC5342232. doi: 10.1371/journal.pone.0173006
3. Weiner OM, McGrath JJ. Test–Retest Reliability of Pediatric Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *McGrath Psychophysiol*. 2017 Jan; 31(1): 6–28. PMID: 29307951. PMCID: PMC5756082. doi:10.1027/0269–8803/a000161
4. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolarovszki B, et al. Heart Rate Variability in Newborns. Review. *Physiol Res*. 2017; 66 (2): S203–14. PMID: 28937235
5. Sullivan BA, Grice SM, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Infection and other clinical correlates of abnormal heart rate characteristics in preterm infants. *J Pediatr*. 2014; 164(4): 775–80. PMID: 24412138. PMCID: PMC3962693. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.038
6. Oliveira V, Martins R, Liow N, Teiserskas J, von Rosenberg W, Adjei T, et al. Prognostic Accuracy of Heart Rate Variability Analysis in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review. *Neonatology*. 2019; 115: 59–67. DOI: 10.1159/000493002
7. Kozar M, Tonhajzerova I, Mestanik M, Matasova K, Zibolen M, Calkovska A, et al. Heart rate variability in healthy term newborns is related to delivery mode: a prospective observational study. *Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18(1): 264. PMID: 29945544. PMCID: PMC6020381. doi: 10.1186/s12884–018–1900–4
8. Russell NE, Higgins MF, Kinsley BF, Foley ME, McAuliffe FM. Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. *Early Hum Dev*. 2016; 92: 51–5. PMID: 26658058. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.11.003
9. Gonçalves H, Amorim-Costa C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Evolution of linear and nonlinear fetal heart rate indices throughout pregnancy in appropriate, small for gestational age and preterm fetuses: A cohort study. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 153: 191–9. PMID: 29157452. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.10.015
10. Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H. Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33(7): 1053–63. doi: 10.1007/s00381–017–3436–8
11. Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, Hitchings L, Metzler M, Wang Y, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Hum Dev*. 2018; 123: 11–6. PMID: 30025221. PMCID: PMC6136650. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.003

УДК 616.12:616.839]–071.1–001.8–053.2

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗА И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ГИПОКСИИ

Гончарь М. А., Иванова Е. В., Кондратова И. Ю., Комова В. А.

Резюме. Анализ вариабельности сердечного ритма является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме. На процессы вегетативного контроля у новорожденных оказывают влияние различные факторы, однако именно гипоксия приводит к наиболее значимому поражению центральной нервной регуляции сердечной деятельности.

Цель исследования – определение состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у новорожденных после перенесенной гипоксии путем изучения вариабельности сердечного ритма и анализа неблагоприятных перинатальных факторов у данной группы пациентов.

Было обследовано 187 новорожденных в ранний неонатальный период. Проведен анализ данных анамнеза, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением основных временных показателей вариабельности сердечного ритма, статистический анализ.

В зависимости от оценки по шкале Апгар на 1–й минуте дети были разделены на 2 основные группы: в 1–ю группу (n=132) вошли новорожденные с оценкой по Апгар менее 6 баллов, во 2–ю группу (n=55) – новорожденные с оценкой по Апгар 7 и более баллов. В зависимости от срока гестации при рождении дети основных разделены на подгруппы доношенных и недоношенных: группа 1а (n=15) – доношенные новорожденные с гипоксией при рождении, группа 1в (n=117) – преждевременно рожденные с гипоксией при рождении, группа 2а (n=43) – доношенные новорожденные без гипоксии при рождении, группа 2в (n=12) – преждевременно рожденные без гипоксии при рождении.

Осложнения акушерско-гинекологического анамнеза выявлены у большинства матерей новорожденных 1 группы, что стало фактором риска развития гипоксических событий (RR=3,823, 95 % CI (2.061; 7.092), $\chi^2=53.272$ p < 0,001). Доношенные новорожденные 1 группы имели более низкие показатели при

оценке по шкале Апгар и значения pH пуповинной крови ($p < 0,02$ и $p < 0,0001$ соответственно), что нашло свое отражение в большем проценте тяжелого гипоксического поражения центральной нервной системы у детей данной группы. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ у 75 % новорожденных 1 группы диагностированы различные виды нарушений сердечного ритма и проводимости. Показатели временных параметров вариабельности сердечного ритма были ниже в группе детей, перенесших гипоксию, с самыми низкими показателями в группе недоношенных детей.

Выводы. У новорожденных, перенесших гипоксию, имеется снижение временных параметров вариабельности сердечного ритма, с самыми низкими показателями в группе недоношенных детей. Оценка RMSSD и PNN50 может быть использована для прогнозирования риска развития неонатальных аритмий у недоношенных детей, перенесших гипоксию и имеющих нарушения адаптации при рождении.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, новорожденные, постгипоксический миокард.

UDC 616.12:616.839]-071.1-001.8-053.2

Peculiarities of Perinatal Assessment and the State of Vegetative Regulation of Heart Activity in Newborns after Hypoxia

Gonchar M., Ivanova Ye., Kondratova I., Komova V.

Abstract. Assessment of heart rate variability is a method of evaluating the state of mechanisms of the body physiological functions regulation. The processes of autonomic control in newborns are influenced by various factors, but hypoxia leads to the most influential damage to the central nervous regulation of cardiac activity.

The purpose of the study was to determine the state of autonomic regulation of cardiac activity in newborns after hypoxia by examining heart rate variability and analyzing adverse perinatal factors in this group of patients.

Material and methods. 187 newborns were examined in the early neonatal period. The study involved assessment of medical records, daily monitoring of ECG according to Holter with determination of the main temporal indicators of heart rate variability and statistical processing.

Results and discussion. Depending on the Apgar scale at the 1st minute, the children were divided into 2 main groups: newborns with Apgar score less than 6 points which comprised the 1st group ($n=132$), newborns with Apgar score of 7 points or more were included into the 2nd group ($n=55$). Depending on the gestational peculiarities at birth, children were subdivided into subgroups of full-term and preterm infants: group 1a ($n=15$) were full-term infants with hypoxia at birth, group 1b ($n=117$) were premature newborns with hypoxia at birth, group 2a ($n=43$) were full-term neonates without hypoxia at birth, group 2b ($n=12$) were prematurely born without hypoxia at birth.

Most mothers of newborns of group 1 had complications of obstetric and gynecological character, which became a risk factor for hypoxic events ($RR=3.823$, 95 % CI (2.061; 7.092), $\chi^2=53.272$; $p < 0.001$). Full-term infants of group 1 had the lowest Apgar scores and umbilical cord pH ($p < 0.02$ and $p < 0.0001$, respectively), which was reflected in a greater percentage of severe hypoxic central nervous system damage. According to Holter, 75 % of newborns in group 1 were diagnosed with various types of disturbances of cardiac rhythm and conduction. The temporal parameters of heart rate variability were lower in the group of infants who had hypoxia, with the lowest in the group of preterm infants.

Conclusions. Newborns with hypoxia have a decrease in heart rate variability temporal parameters compared to infants without hypoxia, with the lowest rates in the preterm group. Evaluation of RMSSD and PNN50 can be used to predict the risk of developing neonatal arrhythmias in premature infants who underwent hypoxia and had impaired adaptation at birth.

Keywords: heart rate variability, newborns, posthypoxic myocardium.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.142

УДК 616.132–007.271–053.31–089.844

Іманов Е.¹, Труба Я. П.¹, Плиска О. І.²,
Груша М. М.³, Лазоришинець В. В.¹

ЛІКУВАННЯ НЕМОВЛЯТ З КРИТИЧНИМ АОРТАЛЬНИМ СТЕНОЗОМ

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. Амосова НАМН України»,
Київ, Україна

²Національний педагогічний університет ім. М. П. Драгоманова, Київ, Україна

³Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

plys2005@ukr.net

Критичний аортальний стеноз складна патологія у немовлят, що потребує надання невідкладної допомоги. Лікування таких пацієнтів є комплексною та складною проблемою. Методи лікування включають в себе балонну вальвулопластику та відкрити хірургічну вальвулопластику.

Мета дослідження – аналіз власного досвіду хірургічного лікування та балонної вальвулопластики критичного аортального стенозу у немовлят.

За період з 2006 року по 2018 рік в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України» було проліковано 58 немовлят з аортальним стенозом. При цьому 47 (81 %) пацієнтам (I група) виконано рентгененоваскулярну балонну вальвулопластику аортального стенозу, а 11 (19 %) пацієнтам (II група) проведене хірургічне лікування.

Після балонної вальвулопластики відмічалось значне зниження градієнта на аортальному клапані у пацієнтів I групи та підвищення фракції викиду лівого шлуночка. Проте у середньовіддаленому спостереженні градієнт тиску на аортальному клапані у більшості пацієнтів виріс, та почала наростати аортальна недостатність. Після хірургічної корекції відзначалися добрі безпосередні та середньовіддалені результати відносно градієнта на аортальному клапані та ступеня недостатності.

Як хірургічна вальвулопластика, так і балонна вальвулопластика є ефективними методами лікування аортального стенозу у немовлят з добрими безпосередніми результатами. Проведене дослідження вказує на те, що балонна вальвулопластика може бути прийнятною альтернативою хірургічному лікуванню у пацієнтів з ознаками вираженої серцевої недостатності, але має тенденцію до наростання аортальної недостатності у віддаленому періоді. Термін перебування пацієнтів з балонною вальвулопластикою вдвічі коротший за такий з хірургічною вальвулопластикою, що суттєво зменшує економічні витрати на лікування.

Ключові слова: критичний аортальний стеноз, хірургічна аортальна вальвулопластика, балонна вальвулопластика, немовлята.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною НДР «Розробити методи хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти при вроджених вадах серця», № державної реєстрації 0116U003204.

Вступ. Аортальний стеноз (АС) – це звуження аорти внаслідок зменшення площі устя аорти. Дана вада відноситься до вроджених вад серця (ВВС), обумовлених порушенням відтоку крові з лівого шлуночка (ЛШ). Зрозуміло, що звуження найбільшої судини в організмі (аорти), яка виконує функцію транспортних шляхів і проводить насичену киснем кров від серця до всіх органів і тканин організму, змушує ЛШ працювати в режимі понад зусиль, щоб проштовхнути кров через звуження в аорту (Ао). Працюючи в такому режимі ЛШ швидко втомлюється, що призводить до перерозтягання його стінки, збільшення порожнини і розвитку серцевої недостатності (СН) [1]. Критичний АС – це складна патологія у немовлят, що потребує надання невідкладної хірургічної допомоги. Серед усіх ВВС дана вада складає від 2 % до 11 %. Виділяють: клапанний АС (зустрічається у 58-70 % випадків), підклапанний (20-25 %) і надклапанний (5-10 %) серед усіх АС. У хлопчиків дана ВВС зустрічається в 4 рази частіше, ніж у дівчаток [2]. В 1956 році Lillehei et al. запропонували вальвулотомію аортального клапана (АК) в умовах штучного кровообігу (ШК) [3], яка протягом 30 років залишалась золотим стандартом лікування стенозу АК. У 1983 році Lababidi в Університеті Міссурі описав нову методику – застосування балонної вальвулопластики (БВ) [4]. Починаючи з 90-х років у зв'язку з накопиченням віддалених результатів обох методик підхід до лікування аортального стенозу став вибірковим. Навіть сьогодні, незважаючи на

значний досвід різних клінік, немає чітких критеріїв для вибору того чи іншого методу, особливо це стосується новонароджених і немовлят. Залежно від анатомії вади існують різні методи хірургічного лікування: аортальна вальвулопластика, операція Ross і Ross–Konno, Damus–Kaye–Stansel, аортальний клапан може бути замінений донорським алографтом або легеним аутографтом, або виготовленим із аутоперикарда, але основною задачею в лікуванні даної проблеми є збереження власного АК, що надає можливість до його подальшого росту, збільшує період між реопераціями, а інколи зовсім виключає необхідність повторних втручань, не потребує антикоагулянтної терапії. Одні клініки сьогодні обирають БВ та як первинний метод лікування через низьку летальність і відносно низьку кількість ускладнень [5], інші – відкриту хірургічну вальвулопластику [6]. При використанні БВ частіше виявляється недостатність і стеноз клапана в післяопераційному періоді, що часто потребує повторних операцій [7].

Мета дослідження – аналіз досвіду хірургічного лікування та балонної вальвулопластики критичного аортального стенозу у немовлят в ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України».

Матеріал та методи дослідження. З січня 2006 по грудень 2018 років в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» проліковано 58 пацієнтів з критичним АС. З них: 43 – хлопчики (74 %), 15 – дівчаток (26 %). При цьому 47 (81 %) пацієнтам (I група) було виконано рентгеноендоваскулярну БВ АС, 11 (19 %) пацієнтам (II група) – проведено хірургічне лікування. Середній вік пацієнтів I-ї групи становив $20 \pm 14,3$ діб (від 2 до 60 діб), середня маса тіла – $3,4 \pm 1,5$ кг (від 2,5 до 7 кг). У II-й групі середній вік

пацієнтів становив $125 \pm 72,4$ діб (від 28 до 320 діб), середня вага складала $5,8 \pm 1,4$ кг (від 3,5 до 8,7 кг). У 23 (39,5 %) пацієнтів обох груп вада була діагностована пренатально та підтверджена за допомогою ехокардіографії (Ехо–КГ) відразу після народження, що дозволило терміново доставити дитину в ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» для надання висококваліфікованої хірургічної допомоги. До операції градієнт на АК у пацієнтів I-ї групи за даними ЕхоКГ склав $67,6 \pm 19$ мм рт.ст. (від 30 до 114 мм рт.ст.), у II-й групі – 69 ± 23 мм рт.ст. (від 29 до 120 мм рт.ст.).

На сучасному етапі розвитку діагностики діагностувати дану ваду можна за допомогою Ехо–КГ, починаючи з 6–7 місяців вагітності, що важливо для майбутнього такого немовляти [8], так як при значному ступені стеноза дитина одразу після народження опиняється в критичному стані. Події розвиваються драматично швидко, та потребують надання екстреної допомоги для попередження його смерті потягом перших тижнів внаслідок того, що ЛШ постійно працює з навантаженням, яке перевищує його можливості, з швидкою втратою останнім нормальної скоротливої здатності і розвитком серцевої недостатності. Останнє в свою чергу порушує кровопостачання стінки самого ЛШ, його живлення – «хибне коло замкнулося». Врятувати життя такого малюка може тільки термінове оперативне втручання [1].

На **рисунку 1** показано критерії вибору тактики лікування під час госпіталізації.

Усім пацієнтам перед операцією, а потім інтраопераційно та у післяопераційному періоді виконували загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні дослідження, записували електрокардіографію, виконували рентгенографію органів грудної клітини

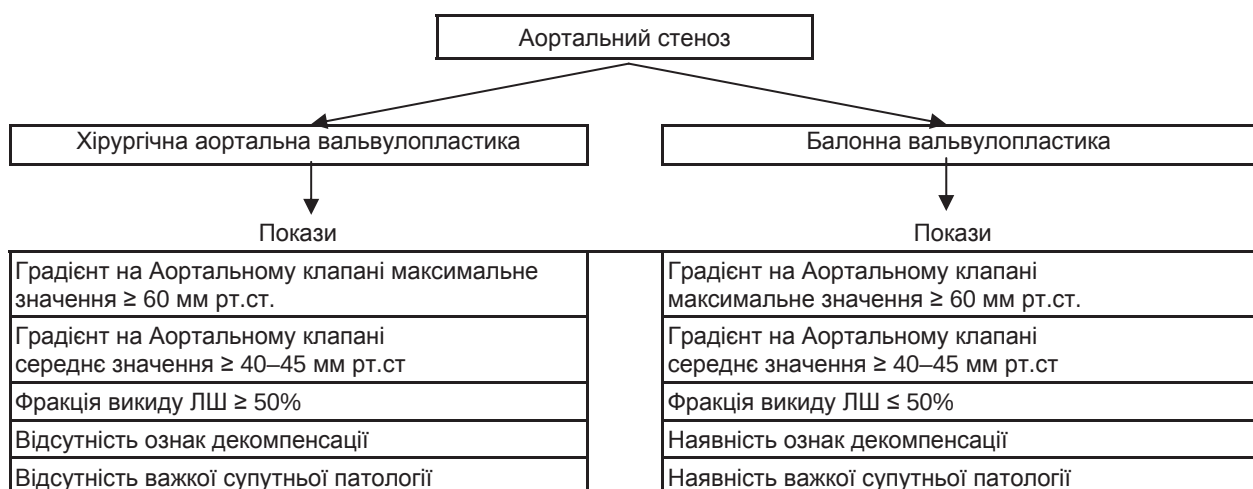


Рис. 1. Критерії вибору тактики лікування пацієнтів з критичним АС [9]

в прямій проекції, Ехо–КГ. При необхідності з метою підтвердження та уточнення діагнозу і особливо діагностики супутніх ВВС 5 (10 %) пацієнтам I групи та 2 (18 %) пацієнтам II групи виконували комп'ютерну томографію. У **таблиці 1** наведені супутні ВВС.

Таблиця 1 – Супутні ВВС у пацієнтів з АС

Супутні ВВС	I група	II група
Гіпоплазія ЛШ	1(2%)	
ВОВ	7(14)	3(27%)
ДМПП	4(8%)	1(9%)
ДМШП		1(9%)
Субаортальний стеноз	1(2%)	
ЧАДЛВ	1(2%)	
Гіпоплазія дуги аорти		1(9%)

Примітки: ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки, ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки, ЧАДЛВ – частковий аномальний дренаж легеневих вен, ЛШ – лівий шлуночок, ВОВ – відкрите овальне вікно.

Дана вада, як і інші ВВС, часто поєднується з іншими вадами серця: це відкрита артеріальна протока (ВАП), і дефект міжшлуночкової і міжпередсердної перетинки. Крім того вона може спостерігатись при різних хромосомних абераціях і спадкових синдромах. Зокрема відомі хромосомні дефекти включають трисомії 13, 18 та синдром Тернера (30 %). Популяційна частота двостулкового АК без вродженого АС складає 1 %; сімейні випадки можуть мати аутосомно-домінантний тип успадкування. Надклапанний АС – результат мутації гена, локованого в ділянці 7q11,23; підклапанний – описаний в поєднанні з синдромом Вейля–Марчезані (аутосомно-рецесивна форма скелетної дисплазії). Синдром Вільмса, включаючий надклапанний стеноз, пов'язаний з мікроскопічною генною делецією, діагностовано за допомогою FISH-тесту в 95 % класичних випадків [1].

Основним методом діагностики у визначенні вади та оцінки віддалених результатів було Ехо–КГ обстеження, що дало змогу оцінити морфологію, кінетику структур серця, стан гемодинаміки. Пацієнтам з критичним АС після народження і до самого проведення оперативного втручання, для підтримки адекватної системної перфузії, здійснювалась інфузія простагландину Е₁ (в розрахунковій дозі 0,05–0,1 мкг/кг • хв) для запобігання закриття ВАП та розвитку кардіогенного шоку. При необхідності призначались інотропні препарати, та проводилась корекція метаболічного ацидозу. Після стабілізації функціонального стану новонародженого проводили оперативне лікування АС або БВ. Клінічні прояви АС залежать від вираженості звуження. Так у

новонароджених з дуже вираженим (критичним) стенозом, у яких ще до їх народження серце працювало проти великого опору, симптоматика явно виражена. У таких дітей часте дихання та висока частота серцевих скорочень, млявість, відмова від їжі. У найважчих випадках ці пацієнти можуть потребувати штучної вентиляції легенів та лікуванні у відділенні реанімації. Їм показане негайне ендovasкулярне або оперативне лікування [1].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Батьки або родичі кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Значення М±м в групах та проведенні обрахунки за критерієм Стюдента наведені з метою покращення загального сприйняття роботи.

Результати дослідження та їх обговорення.

В I-й групі госпітальна летальність склала 6,8 % (n=4). У 2 (4,5 %) пацієнтів післяопераційний період ускладнився двохсторонньою пневмонією, сепсисом, і пацієнти померли на 15–ту і 20–ту добу після процедури від наростаючої дихальної та поліорганної недостатності. В 1 (2%) пацієнта причиною лівошлуночкової недостатності став виражений фіброеластоз ЛШ з переходом на аортальний клапан, через 5 днів після народження і на 2–й день після процедури пацієнт помер. У 1 (2 %) пацієнта причиною смерті була тромбоемболія черевного відділу аорти з гострим інфарктом нирок, та вроджена дисплазія обох нирок, смерть настала на 30-й день після процедури. Також необхідно підкреслити, що усі летальні наслідки були обумовлені попередньо важким станом пацієнтів, які були госпіталізовані в клініку.

Летальних випадків в II групі не відмічалось. Серед пацієнтів II групи у 10 пацієнтів була виконана первинна відкрита аортальна вальвулотомія, в одного – через 15 діб після БВ операція Ross–Konno. Тривалість ШК в середньому склала 73±12 хв. (від 47 до 265 хв.), час перетиснення аорти – 47±5 хв. (від 23 до 78 хв.). Інтраопераційно функціонально двостулковий АК був у 9 пацієнтів (81%), тристулковий – у 2 пацієнтів (19 %). Причиною стенозу, які виявили під час операції, були зрощення між собою (з наявністю однієї або двох псевдокомісур) стулок клапана у всіх пацієнтів, у 7 (63 %) пацієнтів додатково відмічалися фіброзно змінені і міксоматозно потовщені стулки клапана.

Ускладнення раннього післяопераційного періоду відмічались у 16 (34 %) дітей I-ї групи та проявлялись у вигляді дихальної та СН. У 6 (54 %) дітей II-ї групи відмічалась систолічна та діастолічна дисфункція ЛШ, ексудативний плеврит, СН, що наведені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Ускладнення госпітального етапу

Ускладнення	Група 1 БВ (n=47)	Група 2 Хірургія (n=11)	p value
Серцева недостатність	6	1	–
Дихальна недостатність	5	–	–
Раньова інфекція	0	–	–
Систолічна та діастолічна дисфункція ЛШ	0	3	–
Часткові ателектази легень	3	–	–
Гемотрансфузії	2	1	–
Ексудативний плеврит	–	1	–
Всього	16 (34%)	6 (54%)	<0,05

Час ШВЛ легень в середньому після дилатації в I групі склав 31 ± 12 год. (від 5 до 298 год.), в II групі – 38 ± 16 год. (від 8 до 330 год.) ($P < 0,05$). Час знаходження в реанімації в I групі становив 3 доби (від 2 до 40 діб), в II-й групі – 5 діб (від 3 до 60 діб) ($P < 0,05$). Обрахунки непараметричними методами наведені в **таблиці 3**.

Таким чином, відмічені вірогідно менший час ШВЛ в 1-й групі.

За даними ЕхоКГ, яка виконувалася планово протягом 24 годин з моменту операції, відмічено вірогідне зниження градієнта як в I групі з $65,2 \pm 2,7$ до $30,3 \pm 3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), так і в II групі з $79,1 \pm 5,5$ до $32,73 \pm 3,18$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Суттєве підвищення фракції викиду (ФВ) ЛШ відмічалось у пацієнтів I групи в яких при поступленні ФВ ЛШ складала $48,21 \pm 3,1\%$ (від 18 до 75 %), а при виписці $60,2 \pm 1,67\%$ (від 55 до 75 %). У пацієнтів II групи ФВ ЛШ особливо не змінилась і становила до операції $65,82 \pm 4,33\%$ (від 59 до 75%), а на момент виписки $67,82 \pm 2,9\%$ (від 65 до 85 %).

Градієнт тиску в 1-й групі до і після операції обрахований непараметричними методами наведений в **табл. 4**.

Таблиця 4 – Градієнт до зондування та після катетеризації (зондування), mmHg

Показник	Медіана	Мода	Значення критерію Z в тесті Уїлкоксона	Статистична значущість
1 група до зондування n=36	70	70	–5,235	p < 0,001
1 група після зондування n=36	15	15		

Примітки: Нормальність розподілу визначалась з використанням **тесту Колмогорова–Смірнова**. Для «Градієнт до зондування та після катетеризації (зондування), mmHg» нормальний розподіл підтверджується в групі 1 і не підтверджується для гр. 2. Додатково застосовано непараметричний метод для двох зв'язаних виборок даних, **тест Уїлкоксона**.

Таким чином, відмічається, що оперативне втручання в 1-й групі вірогідно зменшувало градієнти тиску.

Дані ехокардіографічного обстеження пацієнтів на різних етапах лікування наведено в **табл. 5**.

Як наведено в **табл. 5**, ФВ ЛШ відновилася після БВ у всіх пацієнтів і в подальшому зберігалася на достатньому рівні, що підтверджує ефективність даного методу у пацієнтів з ознаками вираженої СН. У всіх пацієнтів показники середнього градієнта на АК в групах порівняння майже не відрізнялись, але протягом року після БВ градієнт тиску на АК виріс. Після хірургічної корекції відзначалися добрі безпосередні та середньовіддалені результати відносно градієнта на АК. Додатково застосовано аналіз даного параметру за допомогою обчислення непараметричними методами статистики в **табл. 6**.

Проведений аналіз середньовіддалених результатів (наведений в **табл. 7**) показав що у

Таблиця 3 – Час ШВЛ після операції the duration of AVL (hours)

Показник	Медіана	Мода	t-критерій для незалежних виборок	Середнє	Стандартна помилка середнього	Стандартне відхилення	Середній ранг по U критерію Манна-Уїтні	Статистична значущість
1 група n=14	4	4	2,724 (p= 0,023)	3,9286	0,24505	0,91687	7,50	p < 0,01
2 група n=10	23	8		33,40	10,81480	34,19942	19,50	

Примітки: Нормальність розподілу визначалась з використанням **тесту Колмогорова–Смірнова**. Для «Час ШВЛ після операції the duration of AVL (hours)» нормальний розподіл підтверджується в обох групах. Додатково застосовано непараметричний метод для двох незв'язаних виборок даних, **тест Манна-Уїтні**.

Таблиця 5 – Показники ЕхоКГ на різних етапах лікування

	I група (n=47)	II група (n=11)	p Value
Середній градієнт до операції (мм рт.ст.)	65,2±2,7	79,1±5,5	<0,05
Середній градієнт після операції (мм рт.ст.)	30,3±3	32,73±3,18	<0,05
Середній градієнт тиску через 12 місяців	38,2±3,5	31±2,8	0,28
Середній градієнт тиску через 36 місяців	45,2±1,7	29,1±2,4	0,17
ФВ ЛШ до операції (%)	48,21±3,1	65,82±4,33	<0,05
ФВ ЛШ після операції (%)	60,2±1,67	67,82±2,9	<0,05
ФВ ЛШ через 12 місяців	62,3±1,9	67,2±2,1	0,26
ФВ ЛШ через 36 місяців	65,2±2,4	68±1,9	0,08
Час штучної вентиляції легень (години)	31±12	38±16	<0,05
Перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (добы)	3	5	<0,05
Госпітальна летальність	4(8,5%)	–	0,41

Примітка: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

більшості пацієнтів I групи з часом відмічається тенденція до збільшення ступеня аортальної недостатності що може бути приводом в майбутньому до повторних операцій, на відміну від II групи.

Тривалість перебування пацієнтів II групи в стаціонарі склала $7,7 \pm 1,0$, II-ї групи – $15,9 \pm 1,9$ днів ($P < 0,01$). Така відмінність обумовлена меншою травматичністю даної хірургічної процедури в I-й групі в таблиці 8.

Наслідком застосування ендоваскулярних методів лікування вади стало вірогідне зменшення перебування пацієнтів в стаціонарі.

Середній термін спостереження склав 36 ± 5 місяців (від 10 до 60 місяців). У зв'язку із наростанням градієнта тиску на АК 2(4%) пацієнтам I-ї групи через 12 і 18 місяців виконали відкриту аортальну вальвулотомію. В II-й групі 1 (9 %) пацієнту, якому в періоді новонародженості виконали аортальну вальвулотомію і пластику дуги аорти з приводу критичного аортального стенозу і гіпоплазії дуги аорти через 36 місяців у зв'язку із аортальним ре-стенозом виконали операцію Ross–Konno.

Беззаперечно – єдиним методом лікування, здатним вірогідно покращити прогноз і подовжити термін до реоперації є хірургічна корекція вади. Балонна вальвулопластика має ряд недоліків, зокрема високий ризик ускладнень і значну ймовірність рецидиву обструкції, високу інтраопераційну летальність 4 (8,5 %) і смертність (6,8 %) в нашому дослідженні, що узгоджується з даними літератури [9, 10].

Здається, що в «ідеальних» випадках, простіше простого розсікти зрощені стулки та розширити клапанний отвір в рентгенохірургічному кабінеті, особливо в при сучасних умовах. Процедура – коротка і достатньо безпечна. Проте, якщо стулки погано розвинуті, а клапанне кільце вузьке, то ефект можна і не досягнути. Крім того, саме втручання може бути сильно травматичним. Якщо клапан, при першому хірургічному втручанні, був представлений погано розділеною мембраною, то в результаті досягається тільки розширення вузького отвору, самі ж стулки залишаються спотвореними. Вони не закривають отвір, і повністю до кінця не змикаються у фазу діастолі. Як наслідок частина крові, викинутої в аорту повертається назад в ЛШ, збільшуючи і без того надмірне навантаження. Це недостатність клапана (в комбінації з стенозом) значно погіршує клінічну картину та прискорює необхідність повної коригуючої хірургічної втручання. Усе це свідчить, що навіть сьогодні лікування неможливості з критичним стенозом АК пов'язано з дуже великим ступенем ризику. Розрив нерозвинутих

Таблиця 6 – Фракція викиду до і після операції, %

Показник	Медіана	Мода	t-критерій для залежних виборок	Середнє	Стандартна помилка середнього	Стандартне відхилення	Значення критерію Z в тесті Уїлкоксона	Статистична значущість
1 група до операції n=39	64	75	-3,443 (p= 0,001)	59,1282	3,18845	19,91188	-2,871	p= 0,004
1 група після операції n=39	70	70		66,3590	1,74852	10,91953		
2 група до операції n=10	68	39	-1,176 (p= 0,270)	64,6000	4,59275	14,52354	-0,818	p= 0,413

Примітки: Нормальність розподілу визначалась з використанням тесту Колмогорова–Смірнова. Для «Фракція викиду до і після операції, %» нормальний розподіл підтверджується в усіх групах. Додатково застосовано непараметричний метод для двох зв'язаних виборок даних, тест Уїлкоксона.

Таблиця 7 – Динаміка показників аортальної недостатності в групах порівняння

	I група	II група
До вальвулопластики		
Відсутня	35(74%)	8(73%)
Мінімальна	12(26%)	3(27%)
помірна	–	–
Безпосередньо після вальвулопластики		
відсутня	14(30%)	7(64%)
мінімальна	24(51%)	2(18%)
помірна	9(19%)	2(18%)
Через 12 місяців		
відсутня	12(25,5%)	6(55%)
мінімальна	23(49%)	4(36%)
помірна	12(25,5%)	1(9%)
Через 36 місяців		
відсутня	15(32%)	7(64%)
мінімальна	18(38%)	3(27%)
помірна	14(30%)	1(9%)

стулок не відновлює їх, а тільки усуває звуження, рятуючи немовля від швидкої смерті. Тому, навіть при вдалому первинному оперативному втручанні надалі такій дитині необхідно провести операцію на АК для повного відновлення його нормальної функції [9, 11].

Таким чином, в найкращому випадку, якщо вся справа в самих стулках, усе обмежиться простим їх розділенням; якщо вони сильно змінені – то прийдеться замінити увесь клапан штучним протезом; і на кінець – у найбільш важких випадках – само кільце АК может бути настільки вузьким, що неможливо вшити в його протез, навіть найбільш маленького діаметру. В останньому випадку застосовують різноманітні методи розширення цього кільця. Це значні і травматичні втручання з значним ризиком і відмінний результат тут у цих випадках не такий закономірний [9].

Прогрес не стоїть на місці і в останні роки розробляється методика усунення стенозу аорти у плода, до його народження. Це надає можливість серцю нормально працювати останні місяці внутрішньоутробного життя і бути краще підготовленим до навантажень, що чекають його після першого

Таблиця 8 – Тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі (Ліжкодні)

Показник	Медіана	Мода	Середній ранг по U критерію Манна–Уїтні	Статистична значущість
1 група n=40	6	5	22,16	p< 0,01
2 група n=11	15	15	39,95	

Примітки: Нормальність розподілу визначалась з використанням **тесту Колмогорова–Смірнова**. Для «Ліжкодні» нормальний розподіл підтверджується в групі 2 і не підтверджується для групи 1. Враховуючи відхилення від нормального розподілу даних було використано непараметричний метод для двох незв'язаних виборок даних, **тест Манна–Уїтні**.

самостійного вдиху. Поки що це перші кроки, але дуже можливо, що близький той день, коли критичний стеноз АК стане цілком виліковною вадою серця [1].

Висновки. І хірургічна вальвулопластика, і БВ є ефективними методами лікування АС у немовлят з добрими безпосередніми результатами та потребують подальші дослідження у віддаленому післяопераційному періоді для обґрунтованого вибору хірургічного методу втручання та прогнозування результатів лікування. Проведене дослідження вказує на те, що БВ є прийнятною альтернативою хірургічному лікуванню у пацієнтів з ознаками вираженої СН, яка є безпечним, малотравматичним та ефективним методом усунення АС і може бути методом вибору в таких пацієнтів як перший етап лікування. Аналіз безпосередніх і середньовіддалених результатів БВ у немовлят показав тенденцію до наростання аортальної недостатності у віддаленому періоді, що може бути показами до повторних оперативних втручань. Термін перебування пацієнтів з БВ вдвічі коротший за такий з хірургічною вальвулопластикою, що суттєво зменшує економічні витрати на лікування.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка нових методів лікування стенозу аортального клапана із застосуванням ендоваскулярних оперативних методів.

References

1. Kalashnykova EA, Nykytna NA, Galych SR. Vrozhdenyiy stenoz usta aorty u detey: dyagnostyka, klynyka, lechenye y prognoz [Congenital stenosis of the aortic orifice in children: diagnosis, clinic, treatment and prognosis]. *Zdorove rebenka*. 2014; 4: 58–60. [Russian]
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation 23. for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363(17): 1597–607. PMID: 20961243. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232
3. Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump–oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest*. 1956; 30(2): 123–32. PMID: 13344319. DOI: 10.1378/chest.30.2.123

4. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J.* 1983; 106(4): 751–2. PMID: 6225323. DOI: 10.1016/0002-8703(83)90097-2
5. Eicken A, Georgiev S, Balling G, Schreiber C, Hager A, Hess J. Neonatal balloon aortic valvuloplasty—predictive value of current risk score algorithms for treatment strategies. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2010 Sep 1; 76(3): 404–10. PMID: 20552650. DOI: 10.1002/ccd.22363
6. Siddiqui J, Brizard CP, Galati JC, Iyengar AJ, Hutchinson D, Konstantinov IE, et al. Surgical valvotomy and repair for neonatal and infant congenital aortic stenosis achieves better results than interventional catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3; 62(22): 2134–40. PMID: 23954309. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.052
7. Brown JW, Rodefeld MD, Ruzmetov M, Eltayeb O, Yurdakok O, Turrentine MW. Surgical valvuloplasty versus balloon aortic dilation for congenital aortic stenosis: are evidence-based outcomes relevant? *Ann Thorac Surg.* 2012 Jul; 94(1): 146–53. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.054
8. Synkov AV. Sovremennye podkhody k dyagnostyke aortalnogo stenoza [Modern approaches to the diagnosis of aortic stenosis]. *RMZh «Medytsynskoe obozrenye».* 2018; 8(1): 19–23. [Russian]
9. Chornenka YeM, Rudenko NM, Maksymenko AV, Yemets IM. Rezultaty aortalnoyi valvuloplastyky u novonarodzhennykh z krytychnym aortalnym stenozom [Results of aortic valvuloplasty in new folks with critical aortic stenosis]. *Visnyk sertsevo-sudynnoyi khirurgiyi.* 2016; 2: 67–9. [Ukrainian]
10. Chornenka YeM, Maksymenko AV, Kuzmenko YuL, Kurkevych AK. Otsinka bezposerednykh ta viddalenykh rezultativ balonnoyi valvuloplastyky pry aortalnomu stenozu u novonarodzhennykh [Evaluation of non-immediate and secondary results of balloon valvuloplasty with aortic stenosis in newborns]. *Sovremennaya pedyatrya.* 2018; 4: 65–8. [Ukrainian] doi: 10.15574/SP.2018.92.65
11. Rudenko NM. Likuvalna taktyka pry krytychnykh vrodzhennykh vadakh sertsya u nemovlyat [Treatment tactics for critical congenital heart defects in infants]. *Khirurgiya dytyachogo viku.* 2012; 3: 12–8. [Ukrainian]

УДК 616.132–007.271–053.31–089.844

ЛЕЧЕНИЕ МЛАДЕНЦЕВ С КРИТИЧЕСКИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Иманов Э., Труба Я. П., Плыска А. И., Груша М. М., Лазоришинец В. В.

Резюме. Критический аортальный стеноз – сложная патология у младенцев, требующая немедленной хирургической помощи. Лечение таких пациентов – комплексная и сложная проблема. Методы лечения включают баллонную вальвулопластику и открытую хирургическую вальвулопластику.

Цель исследования – анализ собственного опыта хирургического лечения и баллонной вальвулопластики критического аортального стеноза у младенцев.

За период с 2006 року по 2018 год в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. Н. Амосова НАМН Украины» было прооперировано 58 младенцев с аортальным стенозом. При этом 47 (81 %) пациентам (I группа) выполнено рентгенэндоваскулярную баллонную вальвулопластику аортального стеноза, а 11 (19 %) пациентам (II группа) проведено хирургическое лечение.

После баллонной вальвулопластики отмечалось значительное снижение градиента на аортальном клапане у пациентов I группы и повышение фракционного выброса левого желудочка. Однако при среднеотдаленном наблюдении градиент давления на аортальном клапане у большинства пациентов увеличился, и начала нарастать аортальная недостаточность. После хирургической коррекции отмечались хорошие непосредственные и среднеотдаленные результаты относительно градиента на аортальном клапане и степени недостаточности.

Как хирургическая вальвулопластика, так и баллонная вальвулопластика – эффективные методы лечения аортального стеноза у младенцев с хорошими непосредственными результатами. Проведенное исследование указывает на то, что баллонная вальвулопластика может быть приемлемой альтернативой хирургического лечения у пациентов с признаками выраженной сердечной недостаточности, однако имеет тенденцию к возрастанию аортальной недостаточности в отдаленном периоде. Срок пребывания пациентов с баллонной вальвулопластикой вдвое меньше, чем при хирургической вальвулопластике, что существенно уменьшает экономические затраты на лечение.

Ключевые слова: критический аортальный стеноз, хирургическая аортальная вальвулопластика, баллонная вальвулопластика, младенцы.

UDC 616.132–007.271–053.31–089.844

Treatment of Infants with Critical Aortic Stenosis

Imanov E., Truba Y. P., Plyska O. I., Grusha M. M., Lazoryshynets V. V.

Abstract. Aortic stenosis (narrowing of the aorta due to a decrease in the area of the aorta mouth) is a group of congenital heart disease caused by impaired blood flow from the left ventricle. Critical aortic stenosis is

a complicated pathology in infants, which requires urgent help. Treatment of such patients is a complex and difficult problem. Surgical methods of treatment include balloon aortic valvuloplasty and open surgical aortic valvuloplasty.

The purpose of our work was to analyze personal experience of surgical treatment and balloon aortic valvuloplasty in infants with critical aortic stenosis.

Material and methods. 58 patients with critical aortic stenosis were treated in National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery during 2007-2018.

Results and discussion. In the 1st group hospital mortality made up 6.8 % (n=4). In the 2nd group 4.5 % of patients in postoperative period had complicated two-side pneumonia, sepsis, and patients died on the 15th and 20th days after procedure from increased respiratory and multiorgan failure.

After balloon aortic valvuloplasty we noted significant decrease of gradient on aortic valve in patients of the 1st group and increased ejection fraction of left ventricle. But at mid-distance monitoring there increased gradient of pressure on aortic valve in most patients and aortic failure began.

There were no lethal cases in the 2nd group. The time of artificial circulation of lungs on average after dilatation made up 31 ± 12 hours (from 5 to 298 hours) in the 1st group, and 38 ± 16 hours (from 8 to 330 hours) ($P < 0.05$) in the 2nd group. The time of staying in reanimation made up 3 days (from 2 to 40 days) in the 1st group, and 5 days (from 3 to 60 days) ($p < 0.05$) in the 2nd group. According to the Echocardiography, which was performed regularly within 24 hours after surgery, a significant decrease in the gradient was observed both in the 1st group from 65.2 ± 2.7 to 30.3 ± 3 mm Hg ($p < 0.05$) and in the 2nd group from 79.1 ± 5.5 to 32.73 ± 3.18 mm Hg ($p < 0.05$). Significant increase in the ejection fraction of left ventricle was observed in patients of the 1st group who had ejection fraction of left ventricle $48.21 \pm 3.1\%$ (from 18 to 75 %) at admission and $60.2 \pm 1.67\%$ (from 55 up to 75%) at discharge. In the 2nd group patients ejection fraction of left ventricle did not significantly change and was $65.82 \pm 4.33\%$ (from 59 to 75%) before surgery, and $67.82 \pm 2.9\%$ (from 65 to 85%) at the time of discharge. The period of staying in hospital of the 1st group patients made up 7.7 ± 1.0 days, and the 2nd group patients were 15.9 ± 1.9 days in hospital ($P < 0.01$). Such a difference was due to smaller traumatic this surgical procedure in the 1st group.

Conclusion. Both surgical aortic valvuloplasty and balloon aortic valvuloplasty are effective methods of aortic stenosis treatment in infants with good results. The obtained results showed that balloon aortic valvuloplasty can be acceptable alternative to surgical treatment in patients with expressed cardiac failure. But it has tendency to increases of aortic failure in remote period. The length of patients staying in hospital after balloon aortic valvuloplasty is half shorter than patients with balloon aortic valvuloplasty, which significantly reduces the expenses on treatment.

Keywords: critical aortic stenosis, surgical aortic valvuloplasty, balloon aortic valvuloplasty, infants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.150

УДК 616.12–008.331.1:613.25:616.43–008.6

Кочуєва М. М.¹, Псарьова В. Г.², Кириченко Н. М.²,
Рубан Л. А.³, Комісарова О. С.⁴, Шалімова А. С.⁵

СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА І НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

²Сумський державний університет, Україна

³Харківська державна академія фізичної культури, Україна

⁴Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
Київ, Україна

⁵ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

valentinapsareva27@gmail.com

Поєднання гіпертонічної хвороби з ожирінням сприяє більш швидкому просуванню пацієнта по серцево–судинному континууму. Багато ланок в механізмах розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби і ожиріння залишаються не вивченими. Уточнення взаємозв'язків основних патогенетичних факторів з показниками структурно–функціонального стану серця і судин сприятиме поглибленню знань про механізми розвитку пошкоджень основних органів–мішеней у пацієнтів із цим прогностично несприятливим коморбідним станом.

Мета роботи полягала в оцінці структурно–функціонального стану серця при гіпертонічній хворобі в залежності від індексу маси тіла і наявності інсулінорезистентності.

Було обстежено 174 пацієнти з гіпертонічною хворобою віком 45–55 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. Пацієнти були поділені на групи в залежності від маси тіла: до першої групи увійшли 40 пацієнтів з нормальною масою тіла, до 2–групи 45 з надмірною масою тіла, до 3–ї групи 47 з ожирінням I ступеня, до 4–ї групи 42 з ожирінням II ступеня. Всі групи були зіставлені за віком, статтю, стадією та ступенем гіпертонічної хвороби, функціональним класом хронічної серцевої недостатності.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у гіпертензивних пацієнтів при відсутності достовірних різниць показників фракції викиду, зростання маси тіла асоціювалося зі збільшенням відносної товщини стінки лівого шлуночка ($p < 0,01$), індексу маси міокарда лівого шлуночка ($p < 0,05$), об'єму лівого передсердя ($p < 0,05$), кінцеводіастолічного діаметру лівого шлуночка ($p < 0,05$) і кінце-

восистолічного діаметру лівого шлуночка ($p < 0,05$). У достовірно більшій кількості пацієнтів з інсулінорезистентністю ($p < 0,01$) подібно до пацієнтів з ожирінням, діагностувалися ознаки діастолічної дисфункції у вигляді порушеної релаксації. Гіпертензивні пацієнти з інсулінорезистентністю мають достовірно більші кінцеводіастолічний діаметр лівого шлуночка ($p < 0,05$), відносну товщину стінки лівого шлуночка ($p < 0,05$) та індекс маси міокарда лівого шлуночка ($p < 0,01$).

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, інсулінорезистентність, систолічна і діастолічна функції серця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково–дослідної роботи кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно–молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання органів–мішеней, їх взаємозв'язки і корекція у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням», № державної реєстрації 0117U006894.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших серцево–судинних захворювань в більшості європейських країн, при цьому близько 90% становить її есенціальна форма – гіпертонічна хвороба (ГХ) [1–5]. Частота розвитку серцево–судинних подій у осіб з АГ при наявності ожиріння збільшується в кілька разів [6–9]. Підвищення ризику серцево–судинних ускладнень при коморбідності АГ і ожиріння обумовлено спільністю механізмів розвитку цих захворювань, в тому числі оксидативним стресом, системним запаленням, дисліпідемією та

інсулінорезистентністю (IP) [10–12]. Реалізація цих механізмів при поєднаній патології призводить до безперервно прогресуючого ремоделювання життєво важливих органів [13]. При цьому ремоделювання серця проявляється порушеннями його нормальної геометрії, уповільненням розслаблення і підвищенням жорсткості міокарда, зниженням скоротливості серцевого м'яза і в підсумку призводить до розвитку серцевої недостатності [8, 9, 13, 14].

IP розглядається як незалежний фактор ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення і оксидантного стресу [1, 5, 9]. При інсулінорезистентних станах, у тому числі ожирінні і ЦД 2 типу, спостерігається зниження синтезу глікогену, яке на етапі ожиріння з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози частково компенсується за рахунок гіперглікемії. При подальшому прогресуванні порушеної толерантності до глюкози і ожиріння у цукровий діабет компенсаторних механізмів гіперглікемії вже недостатньо, відбувається порушення утилізації глюкози тканинами, зниження активності піруватдегідрогенази у м'язах і адипоцитах [1, 5, 7].

В той же час, недостатньо вивченим залишається оцінка впливу наявності IP і індексу маси тіла (ІМТ) на прогресування ремоделювання серця гіпертензивних пацієнтів.

Мета роботи полягала в оцінці структурно-функціонального стану серця при гіпертонічній хворобі в залежності від індексу маси тіла і наявності інсулінорезистентності.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Обстежено 174 пацієнти з ГХ, які знаходились на лікуванні в відділеннях терапевтичного профілю Сумської обласної клінічної лікарні.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

До першої групи увійшли 40 пацієнтів з нормальною масою тіла, до другої – 45 пацієнтів з надмірною масою тіла, до третьої – 47 пацієнтів з ожирінням I ступеню і до четвертої – 42 пацієнти з ожирінням II ступеню. Всі групи були співставлені за віком, статтю, стадією ГХ, ступенем АГ, функціональним класом (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Критерії включення в дослідження: ГХ II стадії, 2 ступеня; нормальна маса тіла (індекс маси тіла

(ІМТ) – 18–24,9), надмірна вага (ІМТ – 25–29,9), ожиріння I ступеню (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеню (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): окружність талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок; ХСН I–II ФК; збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, важкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ГХ III стадії, 3 ступеня; ожиріння III ступеню; цукровий діабет 1 типу і 2 типу; ХСН III–IV ФК; помірно знижена і знижена ФВ ЛШ; знижена ШКФ, наявність протеїнурії; вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років; ехонегативність; відмова пацієнтів від дослідження.

Фізикальне остереження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку ІМТ. IP визначалася за моделлю НОМА.

Ультразвукові дослідження серця проводилися на ультразвуковому сканері «IMAGIC Agile» (фірми «Kontron Medical» Co., Ltd., Франція) в одно-, дво-мірному і доплерівських режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Оцінювалися об'єми лівого і правого передсердь, кінцевосистолічний (КСД) і кінцеводіастолічний діаметри (КДД) ЛШ, кінцеводіастолічний тиск в ЛШ, ФВ ЛШ, відносну товщину стінки ЛШ (ВТС), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку (ТМК) в імпульсному і тканинному доплерівських режимах з визначенням наступних показників: максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ (Е), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення ЛШ (А), відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення ЛШ (Е/А), часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), часу уповільнення раннього діастолічного потоку (DT), середнього тиску в легеневій артерії по Kitabatake (ТЛА), співвідношення піків Е і е на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплерівських режимах (Е/е).

Результати дослідження та їх обговорення.

Для того, щоб оцінити наскільки зростання маси тіла впливало на зміни показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда, була проведена порівняльна оцінка показників гіпертензивних пацієнтів з різною масою тіла.

Оцінка систолічної функції серця показала, що за наявності ожиріння I і II ст. об'єми лівого передсердя (ЛП) достовірно ($p < 0,05$) більші, ніж при нормальній і надлишкової масі тіла (табл. 1). При ожирінні I ст. кінцеводіастолічний діаметр ЛШ був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж при нормальній масі тіла. В той же час, при наявності ожиріння II ст. відзначалося зростання як кінцеводіастолічного ($p < 0,01$), так і кінцевосистолічного ($p < 0,05$) діаметрів ЛШ, що достовірно відрізняло зазначену групу від пацієнтів з нормальною і надлишковою масою тіла.

Таблиця 1 – Систолічна функція серця пацієнтів з гіпертонічною хворобою в залежності від ІМТ

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174			
	Група 1 нормаль- на маса тіла, n=40	Група 2 надмірна вага, n=45	Група 3 ожиріння I ст., n=47	Група 4 ожиріння II ст., n=42
ЛП, мл	45,97 ± ± 0,63	46,92 ± ± 0,47	48,51 ± ± 0,44 ¹⁻³	49,03 ± ± 0,54 ¹⁻⁴
ПП, мл	38,79 ± ± 0,54	38,81 ± ± 0,61	38,83 ± ± 0,73	38,86 ± ± 0,81
КДД, см	4,74 ± ± 0,04	4,79 ± ± 0,03	4,86 ± ± 0,03 ¹⁻³	4,91 ± ± 0,03 ^{1-4, 2-4}
КСД, см	3,09 ± ± 0,02	3,11 ± ± 0,03	3,15 ± ± 0,03	3,22 ± ± 0,03 ^{1-4, 2-4}
ФВ, %	66,83 ± ± 0,35	66,11 ± ± 0,41	64,65 ± ± 0,39	64,27 ± ± 0,36
ВТС, у.о.	0,46 ± ± 0,01	0,48 ± ± 0,01	0,51 ± ± 0,01 ¹⁻³	0,52 ± ± 0,01 ¹⁻⁴
ІММ ЛШ, г/м ²	122,51 ± ± 2,83	121,37 ± ± 2,49	134,83 ± ± 2,18 ^{1-3, 2-3}	141,17 ± ± 2,27 ^{1-4, 2-4}

Примітки: ¹⁻³ – статистично значущі відмінності між першою і третьою групами; ¹⁻⁴ – статистично значущі відмінності між першою і четвертою групами; ²⁻³ – статистично значущі відмінності між другою і третьою групами; ²⁻⁴ – статистично значущі відмінності між другою і четвертою групами.

Слід зазначити, що при відсутності достовірних різниць ФВ, починаючи з ожиріння I ст. зростання маси тіла асоціювалося зі збільшенням відносної товщини стінки ЛШ, що достовірно ($p < 0,01$) відрізняло третю і четверту групи від першої. Крім того, встановлено, що за наявності ожиріння гіпертензивні пацієнти мали достовірно ($p < 0,05$) більші ІММЛШ, ніж особи з нормальною і надлишковою масою тіла (табл. 1).

Таким чином, наявність ожиріння асоціювалася з порушеннями скоротливої функції серця і вираженістю гіпертрофічних змін ЛШ.

Для оцінки внеску ІР у вираженість структурно-функціональних змін міокарда гіпертензивних пацієнтів на етапі відсутності цукрового діабету 2 типу, було проведено порівняння ехокардіографічних показників хворих на ГХ без та з ІР (табл. 2).

Таблиця 2 – Систолічна функція серця при гіпертонічній хворобі за наявності та відсутності ІР

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174	
	ІР відсутня, n=62	ІР наявна, n=112
ЛП, мл	47,42 ± 0,51	48,12 ± 0,67
ПП, мл	37,81 ± 0,65	39,07 ± 0,72
КДД, см	4,72 ± 0,02	4,84 ± 0,03*
КСД, см	3,11 ± 0,03	3,13 ± 0,02
ФВ, %	64,12 ± 0,29	63,77 ± 0,67
ВТС, у.о.	0,45 ± 0,01	0,48 ± 0,01*
ІММ ЛШ, г/м ²	112,71 ± 2,03	128,13 ± 2,04*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Встановлено, що пацієнти при наявності ІР мали достовірно більший кінцеводіастолічний діаметр ЛШ ($p < 0,05$), ВТС ($p < 0,05$) та ІММЛШ ($p < 0,01$), ніж при відсутності ІР. Зазначені особливості можна розцінювати як те, що у гіпертензивних пацієнтів наявність ІР асоціюється з більш вираженими порушеннями скоротливості міокарда навіть при відсутності достовірних різниць ФВ (табл. 2).

Оцінка діастолічної функції гіпертензивних пацієнтів показала, що за наявності ожиріння I і II ст. відбувалося зростання ТЛА, що достовірно відрізняло третю і четверту групи від першої: $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно (табл. 3). Крім того, при наявності ожиріння II ст. відзначалося достовірне зниження

Таблиця 3 – Діастолічна функція серця пацієнтів з гіпертонічною хворобою в залежності від ІМТ

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174			
	Група 1 нормаль- на маса тіла, n=40	Група 2 надмірна вага, n=45	Група 3 ожиріння I ст., n=47	Група 4 ожиріння II ст., n=42
ТЛА, мм рт. ст.	12,97 ± ± 0,35	14,03 ± ± 0,29	15,83 ± ± 0,26 ¹⁻³	16,91 ± ± 0,32 ¹⁻⁴
Е, см/с	67,93 ± ± 1,68	66,69 ± ± 1,29	67,74 ± ± 1,34	66,53 ± ± 1,21
А, см/с	76,51 ± ± 1,77	77,08 ± ± 1,91	78,11 ± ± 1,73	78,51 ± ± 1,95
Е/А	0,90 ± ± 0,03	0,87 ± ± 0,02	0,83 ± ± 0,02	0,78 ± ± 0,02 ^{1-4, 2-4}
IVRT, с	0,11 ± ± 0,00	0,10 ± ± 0,01	0,11 ± ± 0,01	0,12 ± 0,01
DT, с	0,21 ± ± 0,04	0,18 ± ± 0,03	0,22 ± ± 0,03	0,19 ± 0,04
Е/е	5,94 ± ± 0,16	5,92 ± ± 0,27	6,23 ± ± 0,31	6,31 ± 0,24

Примітки: ¹⁻³ – статистично значущі відмінності між першою і третьою групами; ¹⁻⁴ – статистично значущі відмінності між першою і четвертою групами; ²⁻⁴ – статистично значущі відмінності між другою і четвертою групами.

співвідношення швидкостей раннього і пізнього наповнення ЛШ, що достовірно відрізняло зазначену групу від пацієнтів з нормальною і надмірною масою тіла ($p < 0,01$ і $p < 0,05$, відповідно). Незважаючи на те, що інтегральний показник діастолічної функції (E/e) достовірно не відрізнявся у групах, проте відзначалася тенденція до його зростання при збільшенні маси тіла (табл. 3).

Оцінка показників діастолічної функції гіпертензивних пацієнтів з урахуванням наявності і відсутності ІР не показала достовірних різниць у групах, проте навіть за відсутності статистично значущих відмінностей можна спостерігати тенденцію змін показників до прогресування діастолічної дисфункції за рахунок зростання ТЛА, E/e, а також зниження E/A (табл. 4).

Таблиця 4 – Показники діастолічної функції серця гіпертензивних пацієнтів при наявності і відсутності ІР

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174	
	ІР відсутня, n=62	ІР наявна, n=112
ТЛА, мм рт. ст.	13,61 ± 0,25	14,94 ± 0,33
E, см/с	67,64 ± 1,34	65,84 ± 2,24
A, см/с	77,14 ± 2,14	78,22 ± 2,41
E/A	0,88 ± 0,03	0,85 ± 0,05
IVRT, с	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,02
DT, с	0,19 ± 0,03	0,20 ± 0,05
E/e	5,89 ± 0,18	6,12 ± 0,42

Порівняльна оцінка типів ТМК гіпертензивних пацієнтів з різним ІМТ показала, що в умовах нормальної і надмірної маси тіла зберігався подібний розподіл типів ТМК: у 55% першої і 55,6% другої групи мав місце нормальний ТМК, а у решти – початкова діастолічна дисфункція у вигляді порушеної релаксації (табл. 5). В той же час, нормальний ТМК мав місце лише у третини гіпертензивних пацієнтів з ожирінням I і II ст., що достовірно ($p < 0,01$)

Таблиця 5 – Типи ТМК у гіпертензивних пацієнтів в залежності від ІМТ

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174			
	Група 1 нормальна маса тіла, n=40	Група 2 надмірна вага, n=45	Група 3 ожиріння I ст., n=47	Група 4 ожиріння II ст., n=42
Нормальний тип ТМК	22 (55%)	25 (55,6%)	17 (36,2%) ^{1-3, 2-3}	14 (33,3%) ^{1-4, 2-4}
Порушення релаксації	18 (45%)	20 (44,4%)	30 (63,8%) ^{1-3, 2-3}	28 (66,7%) ^{1-4, 2-4}

Примітки: ¹⁻³ – статистично значущі відмінності між першою і третьою групами; ¹⁻⁴ – статистично значущі відмінності між першою і четвертою групами; ²⁻³ – статистично значущі відмінності між другою і третьою групами; ²⁻⁴ – статистично значущі відмінності між другою і четвертою групами.

відрізняло третю і четверту групи від першої і другої, тоді як у переважної більшості пацієнтів з ожирінням відзначалася діастолічна дисфункція у вигляді порушеної релаксації.

Оцінка типів ТМК у гіпертензивних пацієнтів з урахуванням наявності і відсутності ІР показала, що відсоток пацієнтів з нормальним ТМК в умовах наявної ІР достовірно ($p < 0,01$) нижчий, ніж при відсутності ІР: 25% проти 43,5% хворих, відповідно (табл. 6). В той же час, у достовірно ($p < 0,01$) більшої кількості пацієнтів з ІР діагностувалися початкові ознаки діастолічної дисфункції у вигляді порушеної релаксації (75% проти 56,5%, відповідно).

Таблиця 6 – Типи ТМК у пацієнтів групи порівняння при наявності і відсутності ІР

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174	
	ІР відсутня, n=62	ІР наявна, n=112
Нормальний тип ТМК	27 (43,5%)	28 (25%)*
Порушення релаксації	35 (56,5%)	84 (75%)*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Зазначені особливості розподілу типів ТМК можна пояснити тим, що у пацієнтів з ГХ наявність ІР (навіть в умовах відсутності цукрового діабету 2 типу) негативно впливає на діастолічну функцію серця.

Результати низки досліджень щодо оцінки ремоделювання серця гіпертензивних пацієнтів з використанням ехокардіографії не виявили дисфункції серця при надмірній вазі і ожирінні, тоді як результати інших авторів продемонстрували незначні зміни в міокарді [9–12].

Відомо, що надмірна вага та ожиріння можуть безпосередньо та опосередковано призводити до ремоделювання серця за рахунок підвищеного гемодинамічного перевантаження та нейрогуморальної активації, або шляхом секреції прозапальних адипокінів [1, 12–15]. Цей початковий процес ремоделювання серця може розглядатися як перший крок у послідовності адаптаційних реакцій серця на стрес, спричинених великою кількістю фізіологічних та патологічних станів при зростанні навантаження тиском та/або обмінних змін (розцінюється як адаптивна характеристика ожиріння) [1, 15–16]. Отже, зміни серцевої структури, спричинені ожирінням, можуть бути пояснені як безпосередньо дією серцевого навантаження (перед навантаження та після навантаження) або опосередковано

викликаними ожирінням кардіометаболічними порушеннями (дисліпідемією та ІР) [1, 7]. За даними літератури, індукована ожирінням та асоційована з гіперінсулінемією ІР, може сприяти ремоделюванню серця за допомогою властивостей інсуліну до стимуляції росту клітин або за рахунок послаблення антиапоптічної сигналізації фосфатиділінозитол 3'-кінази, що активує рецептори інсуліну [14–16].

Таким чином, результати нашої роботи частково співпадають з дослідженням ряду авторів і дозволили встановити асоціації наявності ІР і зростання ІМТ з показниками, що характеризують структурно-функціональний стан серця.

Висновки. У гіпертензивних пацієнтів зі збереженою фракцією ВВ ЛШ наявність ожиріння асоціюється зі зростанням розмірів ЛП і ЛШ, ВТС та ІММ ЛШ, що особливо характерне для ожиріння II ст.

При наявності ожиріння I–II ст. відзначається погіршення показників діастолічної функції та збільшення частоти порушення ТМК.

Гіпертензивні пацієнти з ІР мають достовірно більші розміри, відносну товщину стінки та ІММ ЛШ. При відсутності різниць показників, що характеризують діастолічну функцію серця, наявність ІР у гіпертензивних пацієнтів асоціюється зі збільшеною частотою випадків діастолічної дисфункції у вигляді порушеної релаксації.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи важливу роль ІР та зростання маси тіла у прогресуванні ремоделювання серця, необхідно відзначити перспективність вивчення показників систолічної і діастолічної функції серця під впливом комплексної немедикаментозної і медикаментозної терапії.

References

1. Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(2): 264–7. doi: 10.1093/ndt/gfi290
2. Kovalenko VM, Karnatskyi VM. *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko–sotsialna i suspilno–politychna problema. Analitichno–statystychnyi posibnyk*. Kyiv; 2014. 279 p. [Ukrainian]
3. Romero–Corral A, Somers VK, Sierra–Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010; 31(6): 737–46. PMID: 19933515. PMCID: PMC2838679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp487
4. Boban M, Persic V, Jovanovic Z, Brozina A, Miletic B, Rotim A, et al. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(2): 173–9. PMID: 24355081. DOI: 10.1111/ijcp.12254
5. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. *Medical Clinics of North America*. 2011; 95(5): 855–73. PMID: 21855696. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.06.001
6. Nolan PB, Carrick–Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2017; 7: 211–5. PMID: 28794957. PMCID: PMC5540707. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004
7. De Schutter A, Lavie CJ, Patel DA, Milani RV. Obesity paradox and the heart: which indicator of obesity best describes this complex relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(5): 517–24. PMID: 23892506. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328363bcca
8. Crea F, Camici PG, Bairey CN. Merz Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35(17): 1101–11. PMID: 24366916. PMCID: PMC4006091. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf513
9. Ferron AJT, Francisqueti FV, Minatel IO, Silva CCVA, Bazan SGZ, Kitawara KAH, et al. Association between Cardiac Remodeling and Metabolic Alteration in an Experimental Model of Obesity Induced by Western Diet. *Nutrients*. 2018 Nov 5; 10(11): pii: E1675. PMID: 30400581. PMCID: PMC6266980. DOI: 10.3390/nu10111675
10. Paripović D, Kotur–Stevuljević J, Vukašinović A, Ilić T, Miloševski–Lomić G, Peco–Antić A. The influence of oxidative stress on cardiac remodeling in obese adolescents. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Nov–Dec; 78(7–8): 595–600.
11. Xia J, Zhang Y, Xin L, Kong S, Chen Y, Yang S, et al. Global transcriptomic profiling of cardiac hypertrophy and fatty heart induced by long-term high-energy diet in bama miniature pigs. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0132420. PMID: 26161779. PMCID: PMC4498776. DOI: 10.1371/journal.pone.0132420
12. Ferron A, Jacobsen BB, Sant'Ana P, Campos D, Tomasi L, Luzivotto R, et al. Cardiac Dysfunction Induced by Obesity Is Not Related to β -Adrenergic System Impairment at the Receptor–Signalling Pathway. *PLoS ONE*. 2015; 10(9): e0138605. PMID: 26390297. PMCID: PMC4577087. DOI: 10.1371/journal.pone.0138605
13. Dahiya R, Shultz SP, Dahiya A, Fu J, Flatley C, Duncan D, et al. Relation of reduced preclinical left ventricular diastolic function and cardiac remodeling in overweight youth to insulin resistance and inflammation. *Am J Cardiol*. 2015; 115(9): 1222–8. PMID: 25765589. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.005
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314. PMID: 27037982. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011

15. Goncalves N, Silva AF, Rodrigues PG, Correia E, Moura C, Eloy C, et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric diet in "subclinical" obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310: H655–H666. doi:10.1152/ajpheart.00684.2015
16. Skurk T, Alberti–huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 92(3): 1023–33. PMID: 17164304. DOI: 10.1210/jc.2006–1055

УДК 616.12–008.331.1:613.25:616.43–008.6

СТРУКТУРНО–ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И НАЛИЧИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Кочуева М. Н., Псарёва В. Г., Кириченко Н. Н.,
Рубан Л. А., Комиссарова О. С., Шалимова А. С.**

Резюме. Сочетание гипертонической болезни с ожирением способствует более быстрому продвижению пациента по сердечно–сосудистому континууму. Многие звенья в механизмах развития и прогрессировании гипертонической болезни и ожирения остаются не изученными. Уточнение взаимосвязей основных патогенетических факторов с показателями структурно–функционального состояния сердца и сосудов способствует углублению знаний о механизмах развития повреждений основных органов–мишеней у пациентов с этим прогностически неблагоприятным коморбидным состоянием.

Цель работы заключалась в оценке структурно–функционального состояния сердца при гипертонической болезни в зависимости от индекса массы тела и наличия инсулинорезистентности.

Было обследовано 174 пациента с гипертонической болезнью возрасте 45–55 лет, которые дали информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям включения. Пациенты были разделены на группы в зависимости от массы тела: в первую группу вошли 40 пациентов с нормальной массой тела, во 2 группу – 45 с избыточной массой тела, в 3–ю – 47 с ожирением I степени, в 4–ю – 42 с ожирением II степени. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии и степени гипертонической болезни, функциональному классу хронической сердечной недостаточности.

В результате проведенного исследования установлено, что при отсутствии достоверных различий показателей фракции выброса, увеличение массы тела ассоциировалось с увеличением относительной толщины стенки левого желудочка ($p < 0,01$), индексом массы миокарда левого желудочка ($p < 0,05$), объема левого предсердия ($p < 0,05$), конечным диастолическим диаметром левого желудочка ($p < 0,05$) и конечным систолическим диаметром левого желудочка ($p < 0,05$). У достоверно большего количества пациентов с инсулинорезистентностью ($p < 0,01$), подобно пациентам с ожирением, диагностировались признаки диастолической дисфункции в виде нарушения релаксации. Гипертензивные пациенты с инсулинорезистентностью имеют достоверно большие КДД ($p < 0,05$), толщину стенки ($p < 0,05$) и индекс массы миокарда левого желудочка ($p < 0,01$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, инсулинорезистентность, систолическая и диастолическая функции сердца.

UDC 616.12–008.331.1:613.25:616.43–008.6

Structural and Functional State of the Heart in Hypertension, Depending on Body Mass Index and the Presence of Insulin Resistance

**Kochuieva M. M., Psarova V. G., Kyrychenko N. M.,
Ruban L. A., Komissarova O. S., Shalimova A. S.**

Abstract. The combination of hypertension (AH) with obesity contributes to the faster advancement of the patient on the cardiovascular continuum. Many links in the mechanisms of AH development and progression and obesity remain unexplored. Further clarification of the interrelation between the main pathogenetic factors with indicators of structural and functional state of the heart and blood vessels will contribute to the deepening of knowledge about the mechanisms of damage to the main target organs in patients with this prognostically unfavorable condition.

The purpose of the work was to evaluate the structural and functional state of the heart in AH, depending on BMI and the presence of IR.

174 AH patients aged 45–55 were examined who gave informed written consent to participate in the study and met the inclusion criteria. Patients were divided into groups according to body weight: the first group consisted of 40 patients with normal body weight, to 2–group 45 patients with overweight, to the 3rd group of 47

patients with obesity I, up to the 4th group 42 patients with grade II obesity. All groups were matched for age, sex, stage, grade of AH, functional class (FC) of chronic heart failure (CHF).

Ultrasound scan of the heart and aorta was in one-, two-dimensional and Doppler modes with color mapping by conventional methods. HOMA-IR values of 2.77 or more were regarded as having insulin resistance (IR).

As a result of the study, it was established that in the absence of significant differences in the ejection fraction (EF), body mass growth was associated with an increase in the relative thickness of the left ventricle ($p < 0.01$), of the left ventricular myocardial mass index ($p < 0.05$), of the volume of the left atrium ($p < 0.05$), of course the diastolic diameter of the left ventricle ($p < 0.05$), and of course the systolic diameter of the left ventricle ($p < 0.05$) also. . In significantly ($p < 0.01$) more patients with obesity, the signs of diastolic dysfunction in the form of impaired relaxation were diagnosed.

The presence of IP was associated with more pronounced abnormalities of myocardial contractility in the absence of significant differences in the EF while the assessment of diastolic function did not show significant differences in groups, but there was a trend of changes in indicators (increased pulmonary artery pressure, E / e , decrease in E / A), which indicated a progression of diastolic dysfunction. The percentage of hypertensive patients with normal transmissible blood flow under conditions of presens IR is significantly ($p < 0.01$) lower than in the absence of IR.

Keywords: hypertension, obesity, insulin resistance, systolic and diastolic heart function.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.157

УДК 616.381–002.1–089:616.61–008.6]–085:615.456

Кравец О. В.

РИСКИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СРЕДНЕГО И ВЫСОКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА С ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО,
Днепр, Украина

535951@ukr.net

Ургентные хирургические вмешательства сопровождаются значительными цифрами летальности, что напрямую зависит от частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Одним из наиболее встречаемых неблагоприятных послеоперационных событий является острое почечное повреждение. *Цель работы* – провести сравнительный анализ взаимосвязи между частотой послеоперационного острого повреждения почек, степенью хирургического риска и развитием интерстициального отека при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего и высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией.

Было обследовано 160 пациентов с острой абдоминальной патологией, оперированных ургентно в объеме лапаротомии. Определяли почасовой диурез, потребность в фармакологической стимуляции диуреза, лабораторно исследовали уровень сывороточного креатинина, мочевины, азота мочевины, вычисляли клиренс креатинина. Методом неинвазивной биоэлектрической реографии мониторным комплексом КМ–АР–01 «Диамант» V11.0 были определены показатели водных секторов организма: объем вне-, внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости, вычислялся объем интерстициального пространства.

Определяли I стадию острого почечного повреждения в первые сутки периоперационного периода при рестриктивном режиме инфузионной терапии у пациентов среднего хирургического риска и целенаправленном режиме – у пациентов высокого хирургического риска. Сохранение на протяжении семи суток после операции I стадии острого почечного повреждения было отмечено при либеральном режиме инфузионной терапии.

В открытом проспективном обсервационном исследовании оценивались риски развития перио-

перационного острого почечного повреждения при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего и высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией. У пациентов среднего хирургического риска либеральный режим сопровождался развитием интерстициального отека, снижением фильтрационной способности почек и развитием послеоперационного почечного повреждения I степени с 1 по 7 сутки после операции. Рестриктивный режим у пациентов среднего хирургического риска сохранял объем интерстиция в границах нормы весь послеоперационный период и сопровождался угрозой развития острого почечного повреждения I степени в первые сутки. У больных высокого хирургического риска ранний целенаправленный режим увеличивал интерстициальный объем и сопровождался угрозой развития острого почечного повреждения I степени в первые сутки. Рестриктивный режим ограничивал развитие интерстициального отека и обеспечивал безопасный периоперационный период.

Ключевые слова: ургентная лапаротомия, острое почечное повреждение, интерстициальный отек, хирургический риск, инфузионная терапия.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» «Органопротекторні технології у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій на догоспітальному та госпітальному етапах» (№ держ. реєстрації 011-3U006504, ІН.01.14), и «Оптимізація та розробка нових органопротекторних технологій у знеболю-

ванні та інтенсивній терапії у хворих різних вікових категорій» (№ держ. реєстрації 0118U006019).

Введение. Ургентные хирургические вмешательства сопровождаются значительными цифрами летальности. Уровень послеоперационной смертности имеет прямую зависимость от частоты и тяжести послеоперационных осложнений [1, 2]. Среди неблагоприятных послеоперационных событий выделяют острое повреждение почек (ОПП), возникающее в 18–47 % случаев. Развитие ОПП независимо связано с угрозой долгосрочного формирования хронических заболеваний почек и смертностью хирургических больных [3]. Несмотря на многочисленные попытки исследователей снизить угрозу почечного повреждения, частота развития периоперационной ОПП и ее отдаленных последствий остались неизменными [4]. Поскольку интенсивная терапия ОПП ограничена в методах, основой улучшения результатов лечения является своевременная профилактика и диагностика данного осложнения [3, 4].

К независимым факторам риска периоперационной ОПП относят возраст больного свыше 56-ти лет, мужской пол, сопутствующие сахарный диабет I и II типа, острую и хроническую сердечно-сосудистую недостаточности, гипертоническую болезнь сердца, среднюю и тяжелую степени дооперационной острой почечной недостаточности, хроническую почечную недостаточность, асцит, ургентные условия операции, абдоминальные хирургические вмешательства [2–4]. Основными патофизиологическими факторами формирования ОПП являются воспаление и гипоперфузия тканей. Хорошо известно, что избыточное введение жидкости при проведении инфузионной терапии (ИТ), формирует гиперволемию и сопровождается интестинциальным отеком тканей. Это вызывает нарушение тканевой перфузии и развитие полиорганной дисфункции/недостаточности [5, 6]. Некоторые исследования описывают прямое влияние положительного баланса жидкости на частоту развития послеоперационных осложнений и летальности больных в абдоминальной хирургии [7, 8]. Напротив, применение современных стратегий рестриктивного (ограничительного) введения жидкости, целенаправленного режима инфузионной терапии (ЦНТ) сопровождаются снижением рисков послеоперационных осложнений и увеличению выживаемости пациентов как хирургического [9–12], так и терапевтического профиля [12].

Цель исследования – провести сравнительный анализ взаимосвязи между частотой послеоперационного острого повреждения почек, степенью хирургического риска и развитием интерстициального отека при разных режимах инфузионной

терапии у больных среднего и высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией.

Материал и методы исследования. После одобрения этической комиссией ГУ «ДМА» МОЗУ протокола исследования, соответствующего основным биоэтическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997) нами обследовано 160 больных с острой абдоминальной патологией. Письменное информированное согласие было получено у каждого участника или его родственников исследования и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов. Проспективное наблюдательное исследование длилось с января 2016 года по декабрь 2018 года.

Все пациенты подлежали ургентному оперативному вмешательству лапаротомным доступом по поводу: острой кишечной непроходимости (n=50), перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (n=41), ущемленной грыжи (n=69). Средний возраст пациентов составлял 61,1±11,5 [45:75] лет, из них мужчин – 86 (53%), женщин – 74 (47%).

Критерии включения: ургентная лапаротомия; возраст более 45 и менее 75 лет; степень объемного истощения более 10% и менее 30% [13, 14]; степень хирургического риска – средняя и высокая (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности более 10% по шкале P-POSSUM) [15, 16]; степень анестезиологического риска по ASA – III; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: плановые хирургические вмешательства; возраст менее 45 и более 75 лет; степень объемного истощения менее 10% и более 30%; степень хирургического риска – легкая (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности менее 10% по шкале P-POSSUM); желудочно-кишечные кровотечения; объем интраоперационной кровопотери выше I уровня по Брюсову; степень анестезиологического риска по ASA I–II–IV; отказ пациента от участия в исследовании.

Согласно степени хирургического риска пациенты распределялись на 2-е группы. В первую (n=100) – вошли пациенты среднего хирургического риска, во вторую (n=100) – высокого хирургического риска [10, 11]. По методу «слепых конвертов» пациенты каждой группы были распределены на 2-е подгруппы. В подгруппу 1.1 (n=50) вошли больные, получавшие ИТ в рестриктивном режиме,

в подгруппе 1.2 (n=50) – в либеральном режиме. Подгруппу 2.1 (n=50) составили пациенты, получавшие рестриктивную ИТ, подгруппу 2.2 (n=50) – целенаправленную ИТ (ЦНТ). Группы были репрезентативны по возрасту, гендерному распределению, характеру хирургической и сопутствующей соматической патологии.

Предоперационная подготовка у всех больных проводилась в условиях отделения интенсивной терапии согласно протоколу Министерства охраны здоровья Украины № 297 (02.04.2010) [13]. Объем ИТ в 1-е сутки периоперационного периода у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, 2.1 рассчитывали с учетом предоперационного дефицита жидкости, физиологической потребности пациента в сутки, травматичности операции, интраоперационных потерь, послеоперационных патологических потерь. Для инфузии применяли сбалансированные кристаллоидные растворы (табл. 1).

Таблица 1 – Расчет объема инфузии в зависимости от режима ИТ

Режим инфузионной терапии	Степень объемного истощения	Количество жидкости в сутки (мл/кг*/сут)	Средняя скорость введения жидкости (мл/кг*/час)
Либеральный	20%	100 ±20	4,5–5,0
Рестриктивный	20%	50±10	1,6–2,5

Примечание: кг* – идеальная масса тела у пациентов.

Расчетный объем инфузии был разделен на три части и вводился согласно этапам: спасения (rescue), оптимизации (optimization) и стабилизации (stabilization) (табл. 2) [16].

Таблица 2 – Расчет объема инфузии в зависимости от режима и этапа ИТ

Режим этап	Либеральный режим ИТ	Рестриктивный режим ИТ
Спасение (введение 25% расчетного объема инфузии в течение 1-го часа)	20–30 мл/кг/час	10–15 мл/кг/час
Оптимизация (инфузия последующих 25% расчетного объема на протяжении 2-х часов (с учетом интраоперационных потерь))	10–15 мл/кг/час	5–7,5 мл/кг/час
Стабилизация (применение 50% расчетного объема до окончания 1-х суток лечения)	3,5–5,0 мл/кг/час	1,6–2,0 мл/кг/час

Этап **де-эскалации** начинали со 2-х суток послеоперационного периода путем комбинирования внутривенного и энтерального путей введения жидкости, когда жидкость вводилась энтерально со скоростью 20 мл/час, с 3 суток – до 40 мл/час, с максимальным объемом до 70 мл/час. Объем внутривенной инфузии сокращался соответственно введенному энтеральному объему. Противопоказанием к введению жидкости энтерально являлось наличие остаточного объема желудка более 300 мл за 6 часов.

В подгруппе 2.2, согласно протоколу ЦНТ, пациенты получали инфузию 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора внутривенно струйно на протяжении 15 минут. Увеличение ударного объема сердца (УО) на 10% и более от исходного оценивалось как положительный ответ, являлось основанием для дальнейшей инфузии под контролем УО после каждых 500 мл. После оптимизации УО, ИТ проводилась в рестриктивном режиме и составляла 2,5 мл / кг / час сбалансированного кристаллоидного раствора. В случае отрицательного ответа на инфузионную нагрузку, на фоне рестриктивного режима ИТ, назначали допамин в инотропной дозировке 2–10 мкг / кг⁻¹мин⁻¹ до достижения минимальных значений сердечного индекса – 2,5 л/мин/м² – как альтернативы предотвращения низких значений УО [17]. В последующем пациенты велись согласно рестриктивному режиму инфузионной терапии и этапам лечения.

Клинически определяли почасовой диурез (ПД) и потребность в фармакологической стимуляции диуреза диуретическим препаратом, лабораторно исследовали уровень сывороточного креатинина (СК), мочевины (М), азота мочевины (АМ), общий анализ крови, мочи, коагулограмму. Рассчитывали клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта [7], манифест и стадию ОПП определяли согласно критериям KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements).

Методом неинвазивной биоэлектрической реографии аппаратом «Диамант» оценивали показатели водных секторов организма: объем внеклеточной жидкости (ОВнеЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОВнуЖ), объем внутрисосудистой жидкости (ОВСЖ). Исходя из базовой физиологии распределения жидкости среди водных секторов организма, объем интерстициального пространства (ОИ) мы вычисляли как разницу между объемами внеклеточной и сосудистой жидкостей [18].

Изучаемые показатели, измеренные на здоровых добровольцах (n=40) принимались значениями нормы.

Точки контроля: до операции; 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки после операции.

Статистический анализ результатов проведен пакетом MSExcel 2007, представлены $M \pm m$, статистически достоверным принимался уровень $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между признаками использовался корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение.

В дооперационном периоде установлено снижение объема внеклеточной жидкости у всех пациентов с острой абдоминальной патологией. Снижение ОВнеЖ на 20% ($p < 0,04$) от нормы соответствовало объемному истощению средней степени тяжести и статистически не отличалось между подгруппами (табл. 3, 4). В первой группе пациентов отмечен дефицит внутрисосудистого сектора в 17% ($p < 0,002$), интерстициального объема в 21% ($p < 0,01$) без достоверной разницы между подгруппами (табл. 3).

Изменения водных секторов во второй группе пациентов достоверно не отличались от первой и

проявлялись снижением объема внутрисосудистого сектора на 16 % ($p < 0,05$) от нормы, объема интерстиция – на 21 % ($p < 0,04$) (табл. 4).

В послеоперационном периоде у пациентов подгруппы 1.1 интерстициального отека не наблюдалось. Показатели ОИ достоверно не превышали значения нормы с 1–х по 10–е сутки. Исходно нормальные значения М и АМ сохранялись весь последующий период наблюдения (табл. 5).

При этом уровень СК увеличивался на 23% ($p < 0,02$) от нормы в 1–е сутки после операции и превышал ее в последующие 7–м суток на 12 %–17 % ($p < 0,04$). Это сопровождалось снижением темпа диуреза до 0,4 мл/кг/час в 1–е сутки, что соответствовало развитию I стадии ОПП и требовало назначения диуретиков у 3–х больных (7,5 %) в этот период. Нормальные показатели клиренса креатинина в первые двое суток снижались с 3–х по 5–е сутки на 20 %, при сохранении нормального темпа диуреза.

Таблица 3 – Показатели водных секторов организма при разных режимах ИТ у среднего хирургического риска с острой абдоминальной патологией

Показатель	Норма (n=40)	Исходно (n=80)	1 сутки (n=80)	2 сутки (n=80)	3 сутки (n=80)	5 сутки (n=80)	7 сутки (n=80)	10 сутки (n=80)
Подгруппа 1.1								
ОВнеЖ, л	14,1	11,4* $\pm 0,4$	13,5* $\pm 0,2$	12,9* $\pm 0,2$	13,3* $\pm 0,1$	13,6* $\pm 0,2$	13,4* $\pm 0,3$	13,9* $\pm 0,2$
ОВнуЖ, л	24,9	23,9* $\pm 0,8$	23,9* $\pm 1,3$	23,2* $\pm 1,3$	23,3* $\pm 0,9$	23,7 $\pm 0,7$	23,9* $\pm 0,4$	24,1 $\pm 0,3$
ОВСЖ, л	4,9	4,1 $\pm 0,2$	4,9* $\pm 0,2$	4,7* $\pm 0,1$	4,9* $\pm 0,1$	5,0 $\pm 0,3$	4,9* $\pm 0,1$	4,8* $\pm 0,1$
ОИ, л	9,2	7,3 $\pm 0,4$	8,6 $\pm 0,3$	8,2 $\pm 0,2$	8,4 $\pm 0,2$	8,6 $\pm 0,3$	8,5 $\pm 0,2$	9,1* $\pm 0,1$
Подгруппа 1.2								
ОВнеЖ, л	14,1	11,4* $\pm 0,3$	16,0* $\pm 0,5$	17,8* $\pm 0,3$	19,4* $\pm 0,4$	17,2* $\pm 0,3$	18,6* $\pm 0,2$	19,1* $\pm 0,3$
ОВнуЖ, л	24,9	23,8* $\pm 0,8$	22,6* $\pm 1,3$	22,1 $\pm 0,5$	21,5* $\pm 0,9$	24,0* $\pm 0,7$	21,8* $\pm 0,4$	20,9* $\pm 0,3$
ОВСЖ, л	4,9	4,1* $\pm 0,3$	4,6* $\pm 0,2$	4,4 $\pm 0,2$	4,5* $\pm 0,1$	5,4* $\pm 0,3$	3,9* $\pm 0,1$	4,1* $\pm 0,1$
ОИ, л	9,2	7,3 $\pm 0,3$	11,4 $\pm 0,2$	13,4 $\pm 0,3$	14,9 $\pm 0,4$	11,8 $\pm 0,3$	14,7 $\pm 0,4$	15,0 $\pm 0,4$

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с нормой, † $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

Таблица 4 – Показатели водных секторов организма при разных режимах ИТ у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией

Показатель	Норма (n=40)	Исходно (n=80)	1 сутки (n=80)	2 сутки (n=80)	3 сутки (n=80)	5 сутки (n=80)	7 сутки (n=80)	10 сутки (n=80)
Подгруппа 2.1								
ОВнеЖ, л	14,1	11,4* $\pm 0,4$	12,8* $\pm 0,2$	12,6* $\pm 0,2$	13,6* $\pm 0,1$	13,1* $\pm 0,2$	13,7* $\pm 0,3$	13,7* $\pm 0,2$
ОВнуЖ, л	24,9	23,7 $\pm 0,8$	23,7 $\pm 1,3$	23,5* $\pm 1,3$	24,5* $\pm 0,9$	23,3* $\pm 0,7$	24,3* $\pm 0,4$	24,3 $\pm 0,3$
ОВСЖ, л	4,9	4,1* $\pm 0,2$	4,6 $\pm 0,2$	4,5 $\pm 0,1$	4,7 $\pm 0,1$	4,6 $\pm 0,3$	4,9 $\pm 0,1$	4,8* $\pm 0,1$
ОИ, л	9,2	7,3* $\pm 0,4$	8,2* $\pm 0,3$	8,1* $\pm 0,2$	8,9* $\pm 0,2$	8,5* $\pm 0,3$	8,8 $\pm 0,2$	8,7 $\pm 0,3$
Подгруппа 2.2								
ОВнеЖ, л	14,1	11,4* $\pm 0,3$	15,1* $\pm 0,3$	14,8* $\pm 0,2$	12,9* $\pm 0,1$	12,8* $\pm 0,2$	13,3* $\pm 0,3$	13,4* $\pm 0,3$
ОВнуЖ, л	24,9	23,6 $\pm 0,7$	23,7 $\pm 1,3$	24,0* $\pm 1,3$	23,5* $\pm 0,9$	24,4* $\pm 0,7$	23,9* $\pm 0,4$	23,5* $\pm 0,3$
ОВСЖ, л	4,9	4,1* $\pm 0,3$	4,6 $\pm 0,2$	5,2 $\pm 0,1$	4,3 $\pm 0,1$	5,1 $\pm 0,4$	4,5 $\pm 0,2$	4,4* $\pm 0,1$
ОИ, л	9,2	7,3* $\pm 0,5$	10,5* $\pm 0,3$	9,6* $\pm 0,2$	8,6* $\pm 0,2$	7,7* $\pm 0,3$	8,8 $\pm 0,2$	9,0 $\pm 0,3$

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с нормой, † $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

Таблиця 5 – Частота послеоперационних ускладнень у больних середнього хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією при різних режимах ІТ

Показатель	Норма	Исходно	1 сутки (n=80)	2 сутки (n=80)	3 сутки (n=80)	5 сутки (n=80)	7 сутки (n=80)	10 сутки (n=80)
Подгруппа 1.1								
ОИ, л	9,2	7,3±0,4	8,6±0,3	8,2*±0,2	8,4*±0,2	8,6±0,3	8,5±0,2	9,1±0,1
СК, мкМ/л	98	89±4,0	121±4,0	110±5,0	114±5,0	118±6,0	115±4,0	107±5,0
М, мм/л	7,9	7,0±0,6	6,7±0,3	7,4±0,4	6,8±0,3	6,1±0,4	5,4±0,3	6,3±0,3
АМ, мм/л	3,7	3,3±0,2	3,1±0,1	3,5±0,2	3,2±0,2	2,8±0,1	2,2±0,2	2,9±0,2
ПД, мл/кг/час	0,5–1,0	–	0,4±0,4	0,8±0,2	0,7±0,1	0,6±0,2	0,6±0,1	0,5±0,1
КК, мл/мин	60–90	79±3,0	72±3,0	63±3,0	48±2,0	45±2,0	58±3,0	63±2,0
Потребность в назначении диуретической терапии/кол-во больных		1	3	–	–	–	–	–
Стадия ОПП		–	I	–	–	–	–	–
Подгруппа 1.2								
ОИ, л	9,2	7,3±0,3	11,4*±0,2	13,4*†±0,3	14,9*±0,4	11,8*†±0,3	14,7*†±0,4	15,0*±0,4
СК, мкМ/л	98	90±4,0	137±5,0	144±6,0	164±6,0	162±7,0	134±5,0	132±4,0
М, мм/л	7,9	7,3±0,5	9,3±0,6	10,2±0,6	11,3±0,8	10,7±0,7	9,6±0,6	8,9±0,6
АМ, мм/л	3,7	3,4±0,1	4,4±0,2	4,8±0,2	5,3±0,3	4,9±0,2	4,5±0,2	4,0±0,1
ПД, мл/кг/час	0,5–1,0		0,3±0,2	0,9±0,3	0,7±0,2	0,6±0,2	0,5±0,2	0,5±0,1
КК, мл/мин	60–90	78±3,0	76±2,0	84±3,0	46±2,0	35±3,0	44±1,0	47±2,0
Потребность в назначении диуретической терапии/кол-во больных		1	10	11	9			
Стадия ОПП		–	I	I	I	I		

Примечания: * $p < 0.05$ в сравнении с нормой, † $p < 0.05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

У пациентов подгруппы 2.2 на фоне либерального режима ИТ ОИ увеличивался на 23 % ($p < 0,001$) от нормы в 1–е сутки после операции с тенденцией к дальнейшему увеличению на 3–и сутки, когда ОИ составлял 146 % ($p < 0,04$) нормы (табл. 5). В последующие 6–ть суток показатели ОИ так же превышали нормальные значения и на 10–е сутки послеоперационного периода соответствовали 159 % ($p < 0,02$) нормы. Это совпадало с нарастающим увеличением СК с 1–х суток на 40 % ($p < 0,04$) выше нормы до 10–х суток наблюдения. Максимальные значения СК установлены на 3–и и 5–е сутки, когда уровень СК превышал норму на 67 % ($p < 0,02$) и 65 % ($p < 0,04$) соответственно. Установлена сильная прямая корреляционная связь с увеличенным ОИ и СК ($R = 0,68–0,78$, $r = 0,04–0,02$) соответственно 3–м и 5–м суткам. При этом скорость ПД значительно снижалась в 1–е сутки. Это требовало проведения диуретической терапии у 10 (25%) пациентов. Во 2–е и 3–и сутки введения диуретиков требовало 11 (27,5 %) и 9 (22,5 %) пациентов соответственно. Установлена прямая корреляционная связь интерстициального отека и СК ($R = 0,78–0,86$, $r = 0,02–0,04$) в 3–и и 5–е сутки, интерстициального отека и ПД в 1–е

сутки ($R = 0,76$ $p = 0,001$). Фильтрационная способность почек у пациентов данной подгруппы была значительно снижена весь период наблюдения. Так, с 3–х суток послеоперационного периода КК снижался и оставался до конца наблюдения ниже нормы. Отмечен прогрессивный рост показателей М и АМ. Уровень М достигал максимальных значений на 3–и и 5–е сутки и превышал норму на 39 % ($p < 0,02$) и 35 % ($p < 0,02$) соответственно. Уровень АМ, превышающий норму на 18 % ($p < 0,02$) в 1–е сутки, прогрессивно нарастал и превышал норму на 3–и сутки на 39 % ($p < 0,02$), на 5–е сутки – на 35 % ($p < 0,02$), составляя 121 % ($p < 0,02$) нормы на 7–е сутки.

У пациентов подгруппы 2.2 объем интерстиция не превышал значения нормы весь период наблюдения (табл. 6). Несмотря на рост СК на 31 % ($p < 0,05$) от нормы в 1 сутки, соответствующий I стадии ОПП, темп ПД не страдал. Лабораторных признаков нарушения фильтрационной способности почек не наблюдалось весь послеоперационный период. Так, уровни М и АМ достоверно не превышали нормальные с 1–х по 1–е сутки наблюдения. КК незначительно снижался на 2–е послеоперационные сутки. Потребность в диуретической терапии

Таблиця 6 – Частота послеоперационных осложнений у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией при разных режимах ИТ

Показатель	Норма	Исходно	1 сутки (n=80)	2 сутки (n=80)	3 сутки (n=80)	5 сутки (n=80)	7 сутки (n=80)	10 сутки (n=80)
Подгруппа 2.1								
ОИ, л	9,2	7,3*±0,4	7,3±0,3	8,2* [†] ±0,3	8,1*±0,2	8,9 [†] ±0,2	8,5*±0,3	8,8±0,2
СК, мкМ/л	98	94±4,0	132±6,0	116±6,0	119±5,0	120±3,0	122±4,0	108±3,0
М, мм/л	7,9	8,0±0,4	8,7±0,5	8,5±0,5	8,2±0,3	8,4±0,4	7,1±0,3	7,5±0,4
АМ, мм/л	3,7	3,8±0,1	4,4±0,2	4,3±0,2	3,9±0,1	4,7±0,1	3,3±0,1	3,5±0,1
ПД, мл/кг/час	0,5–1,0		0,5±0,1	0,7±0,2	0,8±0,3	0,9±0,3	0,8±0,2	0,7±0,2
КК, мл/мин	60–90	69±4,0	53±3,0	47±3,0	62±2,0	64±3,0	59±2,0	68±4,0
Потребность в назначении диуретической терапии/ кол-во больных		2	2	3	–	–	–	–
Стадия ОПП		–	–	–	–	–	–	–
Подгруппа 2.2								
ОИ, л	9,2	7,3*±0,5	8,4±0,3	10,5* [†] ±0,3	9,6*±0,2	8,6 [†] ±0,2	7,7*±0,3	8,8±0,2
СК, мкМ/л	98	92±3,0	122±5,0	95±4,0	133±6,0	110±4,0	117±2,0	116±4,0
М, мм/л	7,9	8,0±0,3	8,0±0,4	8,0±0,3	8,6±0,3	7,7±0,2	6,0±0,2	6,4±0,2
АМ, мм/л	3,7	3,7±0,1	3,7±0,2	3,7±0,1	4,0±0,2	3,6±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1
ПД, мл/кг/час	0,5–1,0		0,4±0,1	0,8±0,2	1,0±0,3	0,8±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2
КК, мл/мин	60–90	64±4,0	70±5,0	57±4,0	48±4,0	52±3,0	49±4,0	67±3,0
Потребность в назначении диуретической терапии/кол-во больных		2	4		2	1		
Стадия ОПП			I					

возникла у 7 (17,5 %) пациентов, при этом у 2 пациентов показания к введению диуретиков были выработаны до операции.

Проведение целенаправленного режима ИТ в подгруппе 2.2 сопровождалось увеличением ОИ на 14 % ($p < 0,02$) в первые сутки после операции. Со вторых суток и на протяжении дальнейшего послеоперационного периода показатели интерстициального объема не отличались от нормы (табл. 5). При этом уровень СК превышал норму на 32 % в 1–е сутки и совпадал со снижением ПД. Установлено прямую корреляционную зависимость между СК и ОИ ($R = 0,86$, $p = 0,02$), ПД и ОИ ($R = 0,69$, $p = 0,014$). Потребность в назначении диуретиков возникала у 9 пациентов (22,5 %), при этом у 3 (7,5 %) пациентов в поздние послеоперационные сутки – 3–и и 5–е. Это совпадало с ростом СК на 35% ($p < 0,002$) выше нормы к 5 суткам. КК снижался с 3 по 7 сутки после операции и восстанавливался к 10 суткам после операции.

Обсуждение полученных результатов. Основными задачами нашего исследования было определение частоты развития послеоперационного почечного повреждения и ее взаимосвязи с хирургическим риском пациентов, наличием интер-

стициального отека на фоне разных по объему режимов инфузионной терапии у больных с острой абдоминальной патологией.

В общей когорте исследуемых пациентов установлено 32 % случаев развития ОПП. Полученные данные совпадают с процентом возникновения ОПП у пациентов как в большой плановой абдоминальной хирургии так и оперированных в urgentных условиях [1–8].

Корреляционный анализ зависимости частоты возникновения ОПП от группы хирургического риска не выявил достоверных отличий. Однако у пациентов среднего хирургического риска с либеральным режимом инфузионной терапии отмечен наиболее высокий процент развития ОПП – 27,5 %. При этом, в подгруппе пациентов того же хирургического риска при рестриктивном режиме инфузионной терапии, уровень почечных осложнений после операции составил 7,5%. Высокий хирургический риск пациентов, вне зависимости от проводимой инфузионной терапии, достоверно не отличался и сопровождался 17,5 % и 22,5 % развития ОПП. Однако временные сроки развития ОПП отличались и при целенаправленном режиме ИТ сопровождалась угрозой позднего развития почечного повреждения.

Приведенные данные объясняются корреляционными связями между развитием интерстициального отека и ОПП. Так, в подгруппе пациентов с либеральным режимом инфузионной терапии значительное увеличение интерстициального объема на 146 % ($p < 0,04$) – 159 % ($p < 0,02$) нормы в периперационном периоде имело сильную прямую зависимость с развитием ОПП ($R = 0,89$, $p = 0,002$). Целенаправленная инфузионная терапия формирует увеличение объема интерстиция на 14 % ($p < 0,02$) выше нормы в первые сутки и формирует сильную прямую зависимость между ОИ и ОПП ($R = 0,89$, $p = 0,02$).

Вышесказанное позволило сделать следующие **выводы**:

1. У пациентов с острой абдоминальной патологией среднего и высокого хирургического риска – общая частота послеоперационных легочных осложнений составляет 32 %.
2. У пациентов среднего хирургического риска с острой абдоминальной патологией режим инфузионной терапии влияет на частоту возникновения послеоперационных легочных осложнений – либеральный режим сопровождается развитием интерстициального отека, снижением фильтра-

ционной способности почек, потребностью в заместительной диуретической терапии у 27,5 % пациентов, развития послеоперационного почечного повреждения I степени с 1 по 7 сутки после операции. Рестриктивный режим сохраняет объем интерстиция в границах нормы весь послеоперационный период и снижает потребность в заместительной диуретической терапии до 7,5 % и сопровождается угрозой развития I степени ОПП в первые сутки.

3. У пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией послеоперационный период сопровождается – при раннем целенаправленном режиме увеличением интерстициального объема, потребностью в диуретической терапии у 22,5 % пациентов и угрозой развития I степени ОПП в первые сутки. Рестриктивный режим ограничивает развитие интерстициального отека весь послеоперационный период, совпадает с фармакологической стимуляцией диуреза у 17,5 % пациентов.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется проведение сравнительного анализа целенаправленной инфузионной терапии у больных с острой хирургической патологией, а также оптимизация периперационного периода.

References

1. Murray D. Improving outcomes following emergency laparotomy. *Anaesthesia*. 2014; 69: 300-305. doi: 10.1111/anae.12620. PMID: 24641635. doi: 10.1111/anae.12620
2. Vivekanand KH, Mohankumar K. Clinical Outcome of Emergency Laparotomy: Our Experience at tertiary care centre (A case series). *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2015; 6(10): 709-14. doi: 10.7439/ijbar.v6i10.2578
3. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Perioperative Acute Kidney Injury: Prevention, Early Recognition, and Supportive Measures. *Nephron*. 2018; 140: 105-10. PMID: 29945154. doi: 10.1159/000490500
4. Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, Kellum JA. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg*. 2018; 127(5): 1236-45. PMID: 30138176. doi: 10.1213/ANE.0000000000003741
5. Salahuddin N. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 45-52. PMID: 28143505. PMCID: PMC5286805. doi: 10.1186/s12882-017-0460-6
6. Boland MR. Liberal perioperative fluid administration is an independent risk factor for morbidity and is associated with longer hospital stay after rectal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017; 99: 113-6. PMID: 27659363. PMCID: PMC5392825. doi: 10.1308/rcsann.2016.0280
7. Lee J. Association between fluid balance and survival in critically ill patients. *J Intern Med*. 2015; 277:468-77. PMID: 24931482. PMCID: PMC4265574. doi: 10.1111/joim.12274
8. Bellomo R. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med*. 2012; 40: 1753-60. PMID: 22610181. doi: 10.1097/CCM.0b013e318246b9c6
9. Boland MR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg*. 2013; 37:1193-202. PMID: 23463399. doi: 10.1007/s00268-013-1987-8.
10. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012; 114: 640-51. PMID: 22253274. doi: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb
11. Intravenous fluid therapy in adults in hospital: clinical guideline CG174 (2017) London: National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
12. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014; 311:2181-90. PMID: 24842135. doi: 10.1001/jama.2014.5305
13. Bereznytskiy Ya, compiler. *Standards of organization and professionally oriented protocols of emergency care for patients with surgical abdominal pathology (departmental instruction)*. Dnipro: Dnipro -VAL; 2010. 256 p.

14. Oliver CM, Walker E, Giannaris S, Grocott MPW, Moonesinghe SR. Risk assessment tools validated for patients undergoing emergency laparotomy: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(6): 849-60. PMID: 26537629. doi: 10.1093/bja/aev350
15. Carlisle J. B. Risk prediction models for major surgery: composing a new tune. *Anaesthesia*. 2019; 74: 7-12. PMID: 30604421. doi: 10.1111/anae.14503
16. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent J-L, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *BJA*. 2014; 113 (5): 740-7. PMID: 25204700. doi.org/10.1093/bja/aeu300
17. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013; 32: 151-8. PMID: 24126197. doi: 10.1016/j.annfar.2013.09.010
18. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2014; 23(6): 1430-53. PMID: 15556267. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012

УДК 616.381–002.1–089:616.61–008.6]–085:615.456

РИЗИКИ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГОСТРОГО НИРКОВОГО УШКОДЖЕННЯ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОГО ХІРУРГІЧЕНОГО РИЗИКУ З ГОСТРОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Кравець О. В.

Резюме. Ургентні хірургічні втручання супроводжуються значними цифрами летальності, що безпосередньо залежить від частоти і тяжкості післяопераційних ускладнень. Одним з найчастіших післяопераційних подій є гостре ниркове пошкодження.

Мета – провести порівняльний аналіз взаємозв'язку між частотою післяопераційного гострого пошкодження нирок, ступенем хірургічного ризику і розвитком інтерстиціального набряку при різних режимах інфузійної терапії у хворих середнього і високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією.

Було обстежено 160 пацієнтів з гострим абдомінальним патологією, прооперованих ургентно в обсязі лапаротомії. Визначали погодинний діурез, потребу у фармакологічній стимуляції діурезу, лабораторно досліджували рівень сироваткового креатініну, сечовини, азоту сечовини, обчислювали кліренс креатініну. Методом неінвазивної біоелектричної реографії моніторним комплексом КМ–АР–01 «Діамант» V11.0 були визначені показники водних секторів організму: об'єм поза-, внутрішньоклітинної, внутрішньосудинної рідини, об'єм інтерстиціального простору був обчислений.

Визначали І стадію гострого ниркового пошкодження в першу добу периопераційного періоду при рестриктивному режимі інфузійної терапії у пацієнтів середнього хірургічного ризику і цілеспрямованому режимі – у пацієнтів високого хірургічного ризику. Збереження протягом семи діб після операції І стадії гострого ниркового пошкодження було відзначено при ліберальному режимі інфузійної терапії.

У відкритому проспективному обсерваційному дослідженні оцінювалися ризики розвитку периопераційного гострого ниркового пошкодження при різних режимах інфузійної терапії у хворих середнього і високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією. У пацієнтів середнього хірургічного ризику ліберальний режим супроводжувався розвитком інтерстиціального набряку, зниженням фільтраційної здатності нирок і розвитком післяопераційного ниркового пошкодження І ступеня з 1 по 7 добу після операції. Рестриктивний режим у пацієнтів середнього хірургічного ризику зберігав об'єм інтерстицію в межах норми весь післяопераційний період і супроводжувався загрозою розвитку гострого ниркового пошкодження І ступеня в першу добу. У хворих високого хірургічного ризику ранній цілеспрямований режим збільшував інтерстиціальний об'єм і супроводжувався загрозою розвитку гострого ниркового пошкодження І ступеня в першу добу. Рестриктивний режим обмежував розвиток інтерстиціального набряку і забезпечував безпечний периопераційний період.

Ключові слова: ургентна лапаротомія, гостре ниркове пошкодження, інтерстиціальний набряк, хірургічний ризик, інфузійна терапія.

UDC 616.381–002.1–089:616.61–008.6]–085:615.456

Risks of the Postoperative Acute Kidney Injury Development in Different Regimes of Infusion Therapy in Moderate and High Surgical Risk Patients with Acute Abdominal Pathology

Kravets O. V.

Abstract. Urgent surgical intervention is accompanied by significant numbers of mortality that depends on the frequency and severity of postoperative complications. One of the most common postoperative adverse events is acute kidney injury.

The purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the relationship between the frequency of postoperative acute kidney injury, degree of surgical risk and the development of interstitial edema in different modes of infusion therapy in patients with intermediate and high surgical risk with acute abdominal pathology.

Material and methods. The prospective observational study lasted from January 2016 to December 2018 after approval by the Ethical Commission of the State Institution "Dnipro Medical Academy" of the Ministry of Health of Ukraine. We examined 160 patients with acute abdominal pathology with the degree of volume depletion of more than 10 % and less than 30 %. The patients were operated urgently. The indices of urine output and the need for pharmacological stimulation of diuresis were investigated. The laboratory checked the level of serum creatinine, urea, urea nitrogen, and calculated creatinine clearance during 10 days of the postoperative period.

The extra-, intracellular and intravascular water parameters were determined by the technique for noninvasive bioelectrical monitoring rheography complex KM-AR-01 "Diamond" V11.0 and used to calculate the volume of the interstitial space.

Results and discussion. The 1st stage of acute kidney injury was determined in the restrictive regime of infusion therapy in moderate surgical risk patients during the first day of perioperative period. In high surgical risk patients it was detected during goal-direct infusion therapy. The 1st stage of acute kidney injury was determined in liberal regime group during seven days after surgery.

Conclusion. In group of moderate surgical risk patients the liberal regime was accompanied by the development of interstitial edema, decreased filtration of kidneys and the development of postoperative renal damage of the first level from 1 to 7 days after surgery. The restrictive regime for moderate surgical risk patients kept the volume of interstices within the boundaries of the rules during all the postoperative period and was accompanied by the threat of the 1st degree of acute kidney injury development in the first day. In patients with high surgical risk, goal-directed mode increased interstitial volume and was accompanied by the threat of the 1st degree of acute kidney injury development in the first day. Restrictive regime limited the development of interstitial edema and provided safe perioperative period.

Keywords: emergency laparotomy, acute kidney injury, interstitial edema, surgical risk, infusion therapy.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.166

УДК 616.126.32

Кулешов О. В., Медражевська Я. А., Фік Л. О.,
Андрікевич І. І., Шаламай М. О.

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА НА ФОНІ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

alex81kuleshov@gmail.com

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи все більшого поширення набувають прості і досить інформативні показники, які характеризують механічну діяльність серця і стан апарату кровообігу в цілому.

Мета дослідження – вивчити вплив фізичного навантаження на стан серцево-судинної системи у дітей з пролапсом мітрального клапана І-го ступеня.

Було обстежено 90 дітей віком 13-17 років з пролапсом мітрального клапана І ступеня. Контрольну групу склали 23 практично здорових дитини відповідного віку. У всіх підлітків проводилася оцінка ехокардіографічних показників серця в стані спокою і після фізичного навантаження. Проводили ЕхоКГ в положенні лежачи на спині. Тест з дозованим фізичним навантаженням застосовували у вигляді підйому на сходінку з заданим темпом протягом 1,5 і 3 хвилин. Подібні сходження на сходінку проводилися в 4 етапи: підйом лівої ноги, підйом правої ноги, спуск лівої ноги, спуск правої ноги. Вихідна частота серцевих скорочень ($73,21 \pm 1,15$) істотно не відрізнялася від нормативних параметрів аналогічної групи здорових дітей того ж віку. Фракція викиду лівого шлуночка в спокої становила $66,97 \pm 0,69$, тоді як фракція укорочення – $36,56 \pm 0,87$ (%). При навантаженні відзначалося істотне підвищення даних показників щодо вихідних даних. При цьому статистично значимо змінювалися середні значення фракції викиду ($72,3 \pm 1,18$, $p < 0,05$) і була відзначена тенденція до збільшення укороченої фракції лівого шлуночка ($38,42 \pm 0,94$) щодо вихідних даних. Ударний об'єм у пацієнтів також був збільшений після навантаження ($64,27 \pm 1,89$ проти $70,9 \pm 1,9$, $p < 0,05$). У дітей з пролапсом мітрального клапана у відповідь на фізичне навантаження має місце збільшення частоти серцевих скорочень зі зменшенням кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка і двома варіантами стану показників кінцево-діастолічного об'єму у вигляді їх як збільшення, так і стабільності, збільшення фракції викиду для поліпшення спор-

ження лівого шлуночка. Методика тестування дітей з пролапсом мітрального клапана фізичним навантаженням дозволяє за допомогою ЕхоКГ виявити відповідь серця на навантаження, оцінити його стан і розробити відповідний алгоритм профілактичних заходів для попередження виникнення ускладнень.

Ключові слова: діти, пролапс мітрального клапана, ехокардіографія, фізичне навантаження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Фізіолого-гігієнічна оцінка особливостей адаптації дітей, підлітків і молоді до умов навчання в сучасних закладах освіти та наукові основи університетської гігієни: профорієнтаційні аспекти, проблеми запровадження здоров'я зберігаючих технологій та створення превентивного освітнього середовища», № державної реєстрації 0116U000038.

Вступ. Пролапс мітрального клапана (ПМК), є проявом дисплазії сполучної тканини [1] і на сьогоднішній день є актуальною проблемою в медицині [2]. Частота його зустрічаємості складає 2-3% серед всього населення [3]. Ця патологія займає важливе місце в структурі серцево-судинної патології, що пов'язано з ускладненнями, які можуть при цьому виникати [4, 5], серед найнебезпечніших яких є раптова смерть [6, 7]. Наявність незначних вад серця пред'являє підвищені вимоги до його роботи навіть в стані спокою. При фізичному навантаженні можуть мати місце порушення як систолічної, так і діастолічної функції серця, його ремодулювання та інші ускладнення [8].

При цьому, важливо відмітити, що раннє виявлення передвісників майбутніх ускладнень дозволить вчасно провести відповідну їх корекцію. Використання функціональних проб з фізичним навантаженням, зокрема з інструментальним обладнанням є інформативною методикою вивчення стану серцево-судинної системи [9]. Вибір фізичного навантаження повинен ураховуватись з видом патології клапанного апарату серця [10].

Мета дослідження – вивчити вплив фізичного навантаження на стан серцево-судинної системи у дітей з пролапсом мітрального клапана І-го ступеня.

Матеріал та методи дослідження. Проведено обстеження 90 дітей з первинним ПМК І ступеня, віком 13-17 років. Дослідження проводилось на базі Вінницької клінічної лікарні «Центр Матері та Дитини». Контрольну групу склали 23 практично здорових дитини відповідного віку.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Батьки або родичі кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У всіх підлітків проводилась оцінка ехокардіографічних показників серця до проведення тесту та після виконання проби з фізичним навантаженням. Методику проводили за наступною схемою: 1) проводили загально-клінічне обстеження, ретельно збирали скарги, анамнез та з'ясовували характер відчуттів, що виникали в процесі навантаження; 2) проводили ЕхоКГ в положенні лежачи на спині. Оцінка показників серця відбувалась з розрахунком наступних параметрів: КДР (мм) – кінцево-діастолічний розмір; КСР (мм) – кінцево-систолічний розмір; КДО (мл) – кінцево-діастолічний об'єм; КСО (мл) – кінцево-систолічний об'єм; КСІ (мл/м²) – кінцево-систолічний індекс та КДІ (мл/м²) – кінцево-діастолічний індекс; фракція викиду (EF, %) та укорочення лівого шлуночка (FS, %), УО (мл) ударний об'єм, ХО (л/хв) – хвилинний об'єм та відповідні індекси – УІ (мл/м²) та СІ (л/хв/м²). При доплерографічному дослідженні оцінювались гемодинамічні параметри над аортою (V1 max, m/c).

Тест з фізичним навантаженням проводили за методом Кузьменко Т. В. [9]. Замість відомих тестів з проведенням велергометрії, з використанням еквівалентного навантаження. Тест виконувався у вигляді підйому на сходинок з темпом в 1,5 хв. Навантаження на першій хвилині становило 1 Вт на 1 кг ваги. Сходження на сходинок проводились в 4 етапи: підйом лівої ноги, підйом правої ноги, спуск лівої ноги, спуск правої ноги. При відсутності скарг, задовільної переносимості та відновлення показників АТ до початкового рівня через 2-3 хвилини розпочинали виконувати наступний етап фізичного навантаження. Він тривав протягом 3 хвилин з тим самим навантаженням. По закінченні

цього етапу також проводилось повторне ЕхоКГ з оцінкою тих же параметрів.

Значимість відмінностей показників вибірок визначалася за параметричним критерієм t-Студента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами був проведений аналіз основних важливих морфологічних та гемодинамічних показників. Так, вихідна ЧСС (73,21±1,15) суттєво не відрізнялась від нормативних параметрів аналогічної групи здорових дітей того ж віку. Збільшена ЧСС після навантаження не мала перешкод для проведення дослідження ехокардіографічних параметрів. Фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) в спокої складала 66,97±0,69, тоді як фракція укорочення – 36,56±0,87(%). При навантаженні відзначалось суттєве підвищення даних показників відносно вихідних даних. При цьому статистично значуще змінювались середні значення фракції викиду (72,3±1,18, p<0,05) та була відмічена тенденція до збільшення фракції вкорочення ЛШ (38,42±0,94) відносно вихідних даних. Ударний об'єм у пацієнтів також був збільшений після навантаження (64,27±1,89 проти 70,9±1,9, p<0,05). Відповідний індекс (УІ) суттєво не змінювався, проте мала місце тенденція до підвищення його середніх значень. Під час проведення фізичного навантаження збільшувався і ХО та його відповідний індекс СІ (4,69±0,16 проти 6,26±0,26, p<0,05 для ХО та 2,97±0,1 проти 4,01±0,19, p<0,05 для СІ, відповідно). Слід відмітити, що ці два показники суттєво підвищились відносно інших.

У стані спокою показники систолічного та діастолічного об'ємів ЛШ знаходились в межах вікової норми без суттєвих відхилень від контрольних даних. Після проведення фізичної проби нами було відмічено значуще зменшення КСР (28,91±0,56 проти 27±0,67, p<0,05), тенденцію до зменшення КСО та суттєве зниження відповідного індексу даного показника КСІ (20,61±0,94 проти 18,2±0,64, p<0,05). Аналіз кінцево-діастолічного розміру показав тенденцію до його зниження по відношенню до вихідного стану. При цьому КДО був незначно знижений. Відповідний індексований показник КДІ говорить про значущі результати щодо його зниження відносно даних спокою (61,82±1,83 проти 55,3±1,5, p<0,05) (табл. 1).

При фізичному навантаженні основна реакція серцевої діяльності – це збільшення частоти серцевих скорочень, ударного об'єму, та відповідно і хвилинного об'єму крові. Відомим є факт про те, що ця реакція серця на навантаження клінічно проявляється зміною ЧСС, нейрогуморальної регуляції серця та кінцевого діастолічного об'єму шлуночків [11]. Клінічно це проявлялось тахікардією, внаслідок пригнічення вагусної дії та симпатичної

Таблиця 1 – Показники ехокардіографії, контрактильної функції міокарда у дітей з ПМК І ст до та після фізичного навантаження ($M \pm m$)

Показник	В спокої	Після навантаження	Контрольна група
ЧСС	73,21 $\pm$ 1,15	110,45 $\pm$ 2,29*	74,43 $\pm$ 2,75
КДР (мм)	45,57 $\pm$ 0,61	42 $\pm$ 0,82	44,82 $\pm$ 1,23
КДО (мл)	97,4 $\pm$ 3,05	90,1 $\pm$ 2,76	94,47 $\pm$ 5,64
КДІ (мл/м ²)	61,82 $\pm$ 1,83	55,3 $\pm$ 1,5*	65,22 $\pm$ 3,13
КСР (мм)	28,91 $\pm$ 0,56**	27,0 $\pm$ 0,67*	26,8 $\pm$ 0,79
КСО (мл)	32,88 $\pm$ 1,54	30,5 $\pm$ 1,44	29,39 $\pm$ 1,73
КСІ (мл/м ²)	20,61 $\pm$ 0,94	18,2 $\pm$ 0,64*	20,33 $\pm$ 0,92
EF(%)	66,97 $\pm$ 0,69	72,3 $\pm$ 1,18*	68,36 $\pm$ 1,07
FS (%)	36,56 $\pm$ 0,87	38,42 $\pm$ 0,94	37,41 $\pm$ 1,83
УО (мл)	64,27 $\pm$ 1,89	70,9 $\pm$ 1,9*	65,09 $\pm$ 4,24
УІ (мл/м ²)	40,82 $\pm$ 1,19	43,84 $\pm$ 1,33	44,29 $\pm$ 2,35
ХО (л/хв)	4,69 $\pm$ 0,16	6,26 $\pm$ 0,26*	5,04 $\pm$ 0,43
СІ (л/хв/м ²)	2,97 $\pm$ 0,1	4,01 $\pm$ 0,19*	3,39 $\pm$ 0,26
V1 max (м/с)	1,43 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,31 $\pm$ 0,04

Примітки: * - достовірні відмінності відносно вихідних даних ($p < 0,05$); ** - достовірні відмінності відносно групи контролю ($p < 0,05$).

стимуляції синоатріального вузла. Це призводило до збільшення сили скорочення шлуночка. Симпатична стимуляція в даному випадку призводила до збільшення скоротливості міокарда, до зменшення КДО та КСО ЛШ. Нами було зафіксовано збільшення фракції викиду ЛШ, тобто збільшення іноторопізму у дітей основної групи. Індивідуальний аналіз показників у деяких дітей з основної групи показав збільшення КДО із збільшеним УО. Цю ситуацію можна пояснити наступним чином: в більшості випадків УО збільшувався за рахунок збільшення ЧСС, за рахунок симпатичної стимуляції при зменшенні КСО, що призводило до повного опорожнення ЛШ при відносно стабільному КДО. Однак у даних дітей мав фактор переднавантаження, при якому може збільшуватись приріст легеневого кровотоку, що, як правило, має місце у дітей з ПМК. Доведено, що при помірному фізичному навантаженні відкриваються капіляри в верхівках легень, що в свою чергу призводить до наповнення судинного ложа та зниження тиску в легеневій артерії [11, 12]. Даний механізм і мав місце у дітей основної групи.

Збільшення УО при збільшенні КДО та стабільному КСО, котрий мав місце у 13,3 % (12) дітей можна пояснити наступним чином. Так, зміна дано-

го показника відбувається за рахунок значного укорочення діастолі під час тахікардії. Так, в дослідженнях вказується, що УО корелює з його КДО, а не з тривалістю діастолі та серцевого циклу, в той час як тільки збільшення притоку крові до шлуночка сприяє збільшенню показників його УО. Дослідження Rowland T. [13] вказують, що під час прогресуючого навантаження периферійна «м'язова помпа» підвищує венозне повернення до серця, а саме до лівого передсердя. Все це призводить до збільшення діастолічного градієнту тиску між передсердям та шлуночком. Крім того, зниження КДО та КСО ЛШ призводить до підвищення еластичної відповіді та всмоктуючого ефекту ЛШ, що прискорює спорожнення лівого передсердя. Дані механізми забезпечують приріст об'ємного кровотоку через мітральний клапан, що в подальшому і формує УО, незважаючи на зниження часу діастолічного наповнення шлуночка. Було відмічено збільшення УО у пацієнтів з ПМК І-го ступеня. Механізм збільшення УО в даному випадку відбувається за схемою, що вище описана, тобто за рахунок нейрогуморальної реакції на фізичне навантаження. Крім того, при цьому має місце і результат оцінки вегетативного гомеостазу у обстежуваних дітей. У дітей з ПМК І ступеня має місце напруження обох відділів ВНС, що було встановлено в наших попередніх дослідженнях [12].

Висновки. Таким чином, виходячи з вищеведеного, можна зробити наступні висновки. У дітей з ПМК І-го ступеня у відповідь на фізичне навантаження має місце збільшення ЧСС із зменшенням КСР та КСО ЛШ та двома варіантами стану показників КДО у вигляді їх як збільшення, так і стабільності, збільшення фракції викиду для покращення спорожнення ЛШ.

Методика тестування дітей з ПМК фізичним навантаженням дозволяє за допомогою ЕхоКГ виявити відповідь серця на навантаження, оцінити його стан та розробити відповідний алгоритм профілактичних заходів для попередження виникнення ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Використовуючи досить простий тест фізичного навантаження під контролем оцінки ехокардіографічних параметрів можна проводити вивчення стану серцево-судинної системи у дітей з іншими видами малих серцевих аномалій (аномальне розташування хорд, пролапс мітрального клапана II ступеня, пролапс трикуспідального клапана, та ін..)

References

1. Klemenov AV. Prolaps mitralnogo klapana: sovremennyye predstavleniya i nereshennyye voprosy (obzor) [Mitral valve prolapse: Current Views and Challenges]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*, 2017; 9(3): 126-37. [Russian] doi: 10.17691/stm2017.9.3.17

2. Kulniyazova GM, Davidovich SG, Seypenova AN, Sauleeva FS. Optimizatsiya diagnostiki prolapsa mitralnogo klapan i osobennosti ego techeniya v detskom vozraste. *Arhiv' vnutrenney meditsiny*. 2015; 3(23): 14-7. [Russian]
3. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014; 129(21): 2158–70. PMID: 24867995. PMCID: PMC4052751. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702
4. Boudoulas KD, Boudoulas H. Floppy mitral valve (FMV)/mitral valve prolapse (MVP) and the FMV/MVP syndrome: pathophysiologic mechanisms and pathogenesis of symptoms. *Cardiology*. 2013; 126(2): 69–80. PMID: 23942374. DOI: 10.1159/000351094
5. Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annual review of medicine*. 2012; 63(1): 277–92. PMID: 22248324. DOI: 10.1146/annurev-med-022811-091602
6. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert review of Cardiovascular Therapy*. 2019 Jan; 17(1): 43-51. PMID: 30484338. DOI: 10.1080/14779072.2019.1553619
7. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*. 2019; 140(11): 952-64. PMID: 31498700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075
8. Sharyikin AS, Kolesnikova MA, Shilykovskaya EV, Ivanova YuM, Pavlov VI. Nagruzochnyye testyi s ehokardiografey: fiziologicheskie aspekty. *Pediatrics*. 2010; 89(3): 112-5. [Russian]
9. Kuz'menko TV. Proba z dozovanny'm fizy'chny'm navantazhennyam pid kontrolem exokardiografii u ditej ta pidlitkiv. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny*. 2011; 1(1): 89-92 [Ukrainian]
10. Gati S, Malhotra A, Sharma S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart*. 2019 Jan; 105(2): 106-10. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313372
11. Sharykin AS, Shilykovskaya YeV, Kolesnikova MA, Pavlov VI, Ivanova YuM, Popova NE. Izmeneniye sistolicheskoy funktsii levogo zheludochka u detey sportsmenov v otvet na fizicheskuyu nagruzku [Changes in systolic function of the left ventricle in children of athletes in response to physical activity]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; (5): 83-9. [Russian]
12. Kuleshov OV. Funktsionalnyi stan sertsevo-sudynnoi systemy u ditej z prolapsom mitralnogo klapan [The functional state of the cardiovascular system in children with mitral valve prolapse]. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*. 2012; 2(2): 56-60. [Ukrainian]
13. Rowland T, Mannie E, Gawie L. Dynamics of left ventricular diastolic filling during exercise. A Doppler echocardiographic study of boys 10 to 14 years old. *Chest*. 2001; 120:145-50. doi: 10.1378/chest.120.1.145

УДК 616.126.32

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Кулешов А. В., Медражевская Я. А., Фик Л. А., Андрикевич И. И., Шаламай М. А.

Резюме. Для оценки функционального состояния сердечнососудистой системы все большее распространение получают простые и достаточно информативные показатели, которые характеризуют механическую деятельность сердца и состояние аппарата кровообращения в целом.

Цель исследования – изучить влияние физической нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы у детей с пролапсом митрального клапана I степени.

Нами было обследовано 90 детей возрастом 13-17 лет с пролапсом митрального клапана I степени. Контрольную группу составили 23 практически здоровых ребенка соответствующего возраста. У всех подростков проводилась оценка эхокардиографических показателей сердца в состоянии покоя и после выполнения физической нагрузки. Проводили ЭхоКГ в положении лежа на спине. Тест с дозированной физической нагрузкой применяли в виде подъема на ступеньку с заданным темпом в течение 1,5 и 3 минут. Подобные восхождения на ступеньку проводились в 4 этапа: подъем левой ноги, подъем правой ноги, спуск левой ноги, спуск правой ноги. Выходная ЧСС ($73,21 \pm 1,15$) существенно не отличалась от нормативных параметров аналогичной группы здоровых детей того же возраста. Фракция выброса левого желудочка в покое составляла $66,97 \pm 0,69$, тогда как фракция укорочения – $36,56 \pm 0,87$ (%). При нагрузке отмечалось существенное повышение данных показателей относительно исходных данных. При этом статистически значимо изменялись средние значения фракции выброса ($72,3 \pm 1,18$, $p < 0,05$) и была отмечена тенденция к увеличению укороченной фракции левого желудочка ($38,42 \pm 0,94$) относительно исходных данных. Ударный объем у пациентов также был увеличен после нагрузки ($64,27 \pm 1,89$ против $70,9 \pm 1,9$, $p < 0,05$).

У детей с пролапсом митрального клапана в ответ на физическую нагрузку имеет место увеличение ЧСС с уменьшением конечно-систолического объема левого желудочка и двумя вариантами состояния показателей конечно-диастолического объема в виде их как увеличения, так и стабильности, увеличение фракции выброса для улучшения опорожнения левого желудочка. Методика тестирования детей с

пролапсом митрального клапана фізическою навантажкою дозволяє з допомогою ЕхоКГ виявити відповідь серця на навантаження, оцінити його стан і розробити відповідний алгоритм профілактичних заходів для запобігання виникненню ускладнень.

Ключевые слова: діти, пролапс митрального клапана, ехокардіографія, фізическе навантаження.

UDC 616.126.32

Condition of Cardiovascular System in Children with Mitral Valve Prolapse and its Response to Physical Activity

Kuleshov O., Medrazhevskaya Y., Fik L., Andrikevych I., Shalamai M.

Abstract. Examination of functional condition of cardiovascular system in children with mitral valve prolapse is widely used in modern scientific studies.

The purpose of the study was to examine the physical activity effect on the condition of cardiovascular system in children with mitral valve prolapse of the first degree.

Material and methods. We examined 90 children aged from 13 to 17 years with mitral valve prolapse of the 1st degree. The control group consisted of 23 almost healthy children of the same age. All teenagers underwent the echocardiography with estimation of the main parameters before and after the physical activity test. Echocardiography was performed when patients were lying on the back. Test with the physical activity was applied as the climbing a step with 1.5 and 3 minutes tempo. The test was carried out within 4 stages: raising the left leg, raising the right leg, lowering the left leg, lowering the right leg.

Results and discussion. The original heart rate (73.21 ± 1.15) did not significantly differ from the normative parameters of a similar group of healthy children of the same age. The left ventricular ejection fraction at the beginning was 66.97 ± 0.69 , while the shortening fraction of the left ventricular was 36.56 ± 0.87 (%). During the physical activity there was a significant increase of these indicators, relative to the source data. In this case, the mean values of the left ventricular ejection fraction (72.3 ± 1.18 , $p < 0.05$) changed statistically and significantly. In addition, there was a tendency to increasing of the shortening fraction of the left ventricular (38.42 ± 0.94) relative to the initial data. The stroke volume in patients with mitral valve prolapse was also increased after exercises (64.27 ± 1.89 vs 70.65 ± 1.9 , $p < 0.05$).

Conclusion. There was an increase in heart rate with a decrease of the terminal systolic volume and two variants of the terminal diastolic volume of the left ventricular (increasing and stability) and increasing of the left ventricular ejection fraction in children with mitral valve prolapse in response to physical activity. These mechanisms provided improving of the left ventricular emptying. Method of testing children with mitral valve prolapse by exercises, using echocardiography, allows revealing the response of the heart to the physical activity, to assess its condition and to create the appropriate algorithm of preventive measures for prevention of complications.

Keywords: children, mitral valve prolapse, echocardiography, physical exercises.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.171

УДК 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

Макєєва Н. І., Чайка Х.

СТАН СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет, Україна

potikhenska@gmail.com

Геморагічний васкуліт – імунopatологічне захворювання, що характеризується системним запаленням дрібних судин з відкладанням імунних комплексів. Клінічна картина геморагічного васкуліта характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково–кишкового тракту та нирок. Нирковий синдром спостерігається у 20–50 % хворих на геморагічний васкуліт та призводить до ускладнень. Доведена імунотоксична природа захворювання та залишається відкритим питання щодо специфічних маркерів геморагічного васкуліта.

Мета – вивчити компонентів системи комплементу та мембранатакуючого комплексу при геморагічному васкуліті у дітей у якості специфічних маркерів перебігу захворювання.

Обстежено 83 хворих на геморагічний васкуліт у віці від 2 до 17 років, які знаходились на лікуванні у НКП «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №16» Харківської міської ради. Пацієнти з геморагічним васкулітом були розподілені на дві групи: група А (n = 58) – хворі на геморагічний васкуліт без ураження нирок і група Б (n = 25) – особи з поєднанням геморагічного васкуліта з нирковим синдромом. До групи порівняння увійшли 20 здорових дітей. Проводилися рутинні методи дослідження, визначення рівнів С3, С4 та мембранатакуючого комплексу у гострому періоді та в ремісії за загальноприйнятими методиками. Статистичний аналіз проводили за допомогою StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Геморагічний васкуліт у дітей діагностувався переважно у віці до 12 років 86.6% ± 4.3% (p=0.003). Високий критерій Н реєструвався для фракції С3 в гострий період і в ремісії (H=15.5870, p=0.0004 та H=14.5884, p=0.0007 відповідно) та мембранатакуючого комплексу у гострий період (H=13.78437, p=0.001), що достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах. Рівень мембранатакуючого комплексу у сироватці крові значно підвищувався в групі А та Б в гострий період на відміну від групи порівняння (P_{AC} =0.0000; P_{BC} =0.0002) та залишався значно високим у обох групах щодо групи порівняння в період ремісії (P_{AC} =0.0001; P_{BC} =0.0002). Рівень фракції С3 не

змінився в динаміці в обох групах А і Б (T=204.5, p= 0.3940 та T= 44.0, p=0.9165 відповідно). На відміну від показників в гострий період рівень С4 був значно нижчим під час ремісії в обох групах А і Б (T=144.0, p= 0.0415 та T= 10.5, p=0.0253 відповідно). У період ремісії зафіксували достовірне зниження рівню мембранатакуючого комплексу у сироватці крові у групі А (T= 47.0, p=0.0235).

Рівень С3 компонентів системи комплементу істотно знижується в гострій фазі у випадках з / без залучення нирок, що свідчить про те, що гіпокомпліментемія не залежить від тяжкості процесу геморагічного васкуліта. А підвищення рівню мембранатакуючого комплексу незалежно від груп пацієнтів також свідчить про те, що система комплементу активується у рівній мірі в процесах без та з залученням нирок.

Ключові слова: геморагічний васкуліт, система комплементу, мембранатакуючий комплекс, нирки, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до комплексної науково–дослідної роботи кафедри педіатрії Харківського національного медичного університету «Медико–біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № державної реєстрації 0114U003393.

Вступ. Геморагічний васкуліт (ГВ), або пурпура Шенлейна–Геноха, – імунopatологічне захворювання, що характеризується системним запаленням дрібних судин з відкладанням імунних комплексів, що складаються переважно з імунотоксичних класу А (IgA). Клінічна картина ГВ характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково–кишкового тракту та нирок. Довгостроковий прогноз залежить від залучення нирок [1]. Нирковий синдром спостерігається у 20–50 % хворих на ГВ та призводить до ускладнень [2]. Перехід у хронічну ниркову недостатність спостерігається у 25–30% пацієнтів, які мали нефрит внаслідок перенесеного ГВ, що призводить до інвалідизації та можливого проведення діалізного лікування пацієнтів [3]. У зв'язку з цим впродовж останнього десятиріччя

продовжуються пошуки прогностичних маркерів прогресування ГВ, зокрема досліджували serum Gd-IgA1 та сечові IgA, IgG, IgM, IL-8, IL-10, IgA-IgG комплекси, p-крезол сульфат, and 3-карбоксі-4-метил-5-пентил-2-фуранопропанова кислота [4], IL-6, сироватковий амілоїд A [5], роль оксиду азоту (NO), цитокінів, фактору некрозу пухлин α (TNF α). У цих дослідженнях встановлено певні зміни вищеперерахованих показників, але достовірного специфічного маркера так і не знайдено.

Враховуючи доведеність імунотоксичної природи ГВ і те, що в основі розвитку патологічного процесу лежить активація системи комплементу, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію дрібних судин із залученням в процес системи гемостазу та розвитком гіперкоагуляції [6], то залишається відкритим питання стану деяких компонентів системи комплементу при ГВ.

Відомо, що C3 є білком гострої фази запалення, рівень якого підвищується при запальних процесах, а зниження його рівню спостерігається при гострому гломерулонефриті та деяких імунотоксичних захворюваннях. Зниження рівню іншого компоненту системи комплементу – C4 – спостерігається при реакції антиген-антитіло, що супроводжується активацією комплементу. Компонент C4 являється більш чутливим показником порівняно з C3. Мембраноатакуючий комплекс (МАК), що містить у собі п'ять компонентів (C5, C6, C7, C8, C9), проникаючи в мембрану власних клітин організму, руйнує її і саме цим обумовлено пошкодження тканин при мембранозному нефриті [7]. При високій активності захворювання у значній кількості хворих спостерігається підвищення рівня МАК C5b9, який бере участь в пошкодженні ендотелію. Поряд із C3 та IgA в ендотелію шкіри і гломерулярних капілярів виявляється МАК. Дані досліджень при червоному вовчаку вказують на те, що відбувається відкладання МАК при нефриті й кліренс з клубочків відбувається повільно, що і є надійним показником тривалої активації C5 при пошкодженні нирок [8]. Досліджувався МАК при реакції на трансплантат печінки, проте при ГВ таких досліджень проведено не було.

Мета дослідження. Вивчити компоненти системи комплементу та МАК при ГВ у дітей у якості специфічних маркерів перебігу захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено з 01 січня 2015 року по 1 листопада 2018 року у Харківській міській клінічній дитячій лікарні № 16. Всього було обстежено 83 хворих на ГВ у віці від 2 до 17 років (до 12 років 86.6% $\pm$ $\pm$ 4.3% ($p=0.003$)). Пацієнти з ГВ були розділені на

дві групи: група А ($n = 58$) – хворі з ГВ без ураження нирок і група Б ($n = 25$) – особи з поєднанням ГВ з нирковим синдромом. Група А складалася з 35 хлопчиків і 23 дівчаток, а група Б – 14 хлопчиків і 11 дівчаток. До групи порівняння увійшли 20 здорових дітей подібних за віком та статтю, які проходили плановий медичний огляд або отримували вакцинацію у Харківській міській лікарні №16.

Діагноз ГВ встановлено згідно з критеріями, визначеними Європейською Асоціацією проти ревматизму та дитячої ревматології Європейського товариства [9]. Критеріями входження в дослідження були встановлений діагноз ГВ, наявність інформації згоди з боку пацієнтів та / або батьків. Критерієм виключення з дослідження була відмова пацієнтів та / або батьків від дослідження; наявність у пацієнтів спадкових захворювань системи крові та іншими гострими або хронічними запальними захворюваннями.

Пацієнти були госпіталізовані протягом перших 72 годин від початку захворювання. Основними методами обстеження були вивчення скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивні дані обстеження, клінічні, лабораторні та інструментальні дані. Фіксувалися клінічні симптоми, такі як шкірний висип, артралгія або артрит, болі в животі. Виявлення гематурії та / або протеїнурії, нефриту протягом першого місяця ГВ діагностували як нирковий синдром (кількість еритроцитів $> 5 / \text{мм}^3$) та / або співвідношення протеїнурії/ креатинінурії ($\geq 0,5 \text{ г / г}$) та / або ШКФ $< 60 \text{ мл / хв}$ у дітей (за формулою Шварца) [10]. Стандартні тести включали клінічний аналіз крові та сечі, білки гострого запалення, протромбін, АЧТТ. Клінічне обстеження проводили при надходженні в стаціонар (без наявності ниркового синдрому) та в період ремісії (після зникнення шкірного синдрому) на 14й день. Рівні фракцій комплементу C3 і C4, МАК досліджувалися при надходженні у стаціонар та періоді ремісії у пацієнтів з ГВ і одноразово в групі порівняння. Компоненти системи комплементу C3, C4 визначали за допомогою ELISA з використанням стандартних ELISA C3 і C4 наборів AssayPro, США (EC2101–1 і EC 2102–1), МАК набором Hycult Biotech Human Terminal Complement Complex (TCC) HK328, Edition 08–18, Нідерланди [11, 12]. Всі зразки сироватки заморожували при -20°C та при -60°C (C4, МАК).

Етичні аспекти. Всі учасники та/або їхні батьки були проінформовані про цілі, завдання та об'єм дослідження та надали письмову інформовану згоду. Дослідження було затверджено комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол етичної комісії № 8, 05.10.2016) і проводилося з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз проводили за допомогою StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK). Перевірку розподілу за законом Гауса проводили за допомогою тесту Шапіро–Віллка. Непараметричні змінні були представлені як медіана (Me), міжквартильний діапазон (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для визначення статистично значущої різниці між медіанами серед усіх груп використовувався дисперсійний аналіз Крускала–Уолліса (ANOVA). Точку значущості визначали за допомогою поправки Бонферонні. При порівнянні груп з контролем поправка Бонферонні розраховувалася за формулою $p' = p / n - 1$, n – число груп в експерименті. Для порівняння двох незалежних виборок застосовували непараметричний тест Манна–Уїтні; для порівняння двох залежних виборок використовували непараметричний тест Вілкоксона (T). Усі P-значення були двосторонніми, а значення <0.05 вважалися статистично значущими.

Результати дослідження. Обстежено 83 дитини у віці від 2 до 17 років. У 68,67% дітей (57/83) гострі інфекційні захворювання передували розвитку ГВ. У 19,27% дітей (16/83) захворювання почалося після порушення дієти. ГВ розвився після укусу комах в 2,4% дітей (2/83). Тригерів не виявлено у 9,63% дітей (8/83).

Розподіл дітей за статтю серед загальної кількості пацієнтів не виявив статистично значущої різниці: хлопчики – 49 (59,04%), дівчата – 34 (40,96%), $p=0.714$. ГВ у дітей діагностувався значною мірою у віці до 12 років $86.6\% \pm \pm 4.3\%$ ($p=0.003$), що говорить про «омолодження» захворювання. Відношення хлопчиків до дівчаток становило 1,4:1. Показники фізичного розвитку всіх хворих на ГВ відповідали віковим нормативам. Аналіз клінічних проявів та особливостей перебігу ГВ показав, що шкірні прояви – є основною діагностичною ознакою ГВ, що зареєстровано у 100% випадків і характеризувалися пальпаторною симетричною пурпурою. Значна більшість пацієнтів мали суглобовий синдром – 83,13% (69/83) у вигляді артралгій та артритів. Абдомінальний синдром реєструвався у 43,37% пацієнтів (36/83) та характеризувався

нудотою, болями в животі. У 30,12% пацієнтів (25/83) діагностований нирковий синдром.

У пацієнтів з ГВ не було достовірної різниці між статтю, віком, рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, фібрिनеном (**табл. 1**). ШОЕ достовірно було нижче у групі Б порівняно з групою А ($p=0,009$).

Таблиця 1 – Клінічні та лабораторні дані дітей з ГВ у гострий період

Показник	Група А n=58	Група Б n= 25	p
Вік, роки	6.9 (3.2;15.5)	7.1 (3.8;9.8)	0.43
Хлопчики/ Дівчатка	35(60.34%)/ 23(39.66%)	14(56%)/ 11(44%)	0.714
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,5 (5,3;9,6)	6,3 (5,0;10,3)	0.813
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	211 (187,0;253,5)	194,5 (161,0;280,0)	0.547
ШОЕ, мм/год	15,0 (9,0;20,0)	9,0 (5,0;15,0)	0.009
Фібрिनеном, г/л	3,5 (2,6; 4,0)	3,9 (2,4;4,4)	0.127

Примітка: * – статистичні значення при $p<0.05$.

Тест Краскала–Уолліса зафіксував високий критерій H (**табл. 2**) для фракції C3 в гострий період та ремісії (H=15.5870, $p=0.0004$ та H=14.5884, $p=0.0007$ відповідно) та МАК у гострий період (H=13.78437, $p=0.001$), що достовірно вказує на

Таблиця 2 – Рівні C3 та C4 фракцій, МАК * у гострий період та у період ремісії у дітей з ГВ та контрольної групи

Показник	Статистичний показник	Група А n=22	Група Б n= 18	Контрольна група n= 20	p
Гострий період					
C3(г/л)	Me	1.21	1.18	1.45	$P_{AC}=0.000175$
	Lq	1.04	1.04	1.32	$P_{BC}=0.004034$
	Uq	1.36	1.35	1.58	$P_{AB}=0.9078$
C4(г/л)	Me	0.37	0.39	0.38	$P_{AC}=0.7647$
	Lq	0.32	0.35	0.32	$P_{BC}=0.4606$
	Uq	0.42	0.45	0.44	$P_{AB}=0.02075$
МАК, мУОд/мл	Me	1005,00	940,85	499,25	$P_{AC}=0.0000$
	Lq	840,90	790,90	490,80	$P_{BC}=0.0002$
	Uq	1118,80	1070,0	604,70	$P_{AB}=0.4265$
Період ремісії					
C3(г/л)	Me	1.14	1.24	1.45	$P_{AC}=0.000197$
	Lq	0.87	0.93	1.32	$P_{BC}=0.018296$
	Uq	1.37	1.39	1.58	$P_{AB}=0.3544$
C4(г/л)	Me	0.34	0.35	0.38	$P_{AC}=0.005218$
	Lq	0.28	0.27	0.32	$P_{BC}=0.1501$
	Uq	0.37	0.38	0.44	$P_{AB}=0.9692$
МАК, мУОд/мл	Me	813,90	808,90	499,25	$P_{AC}=0.0001$
	Lq	620,0	390,7	490,80	$P_{BC}=0.0002$
	Uq	1000,9	930,0	604,70	$P_{AB}=0.9534$

Примітка: * – C3, C4, МАК досліджено у групі А (22 пацієнти), група Б (18 пацієнтів)

різницю між медіанами в усіх групах. Не було зафіксовано достовірної різниці медіан у фракціях С4 в обидва періоди та МАК в період ремісії. На відміну від групи порівняння рівень С3 у сироватці був значно знижений у пацієнтів груп А та В у гострий період ($p_{AC} = 0.000175$, $p_{BC} = 0.004034$ ($p \leq 0.025$ згідно з поправкою Банфероні)) та в період ремісії ($p_{AC} = 0.000197$, $p_{BC} = 0.018296$). Рівень С4 у сироватці був значно знижений у пацієнтів групи А проти групи В в гострий період ($p_{AB} = 0.02075$) та в період ремісії на відміну від групи порівняння ($p_{AC} = 0.005218$). Рівень МАК у сироватці крові значно підвищувався в групі А та В в гострий період на відміну від групи порівняння ($p_{AC} = 0.0000$; $p_{BC} = 0.0002$) та залишався значно високим у обох групах на відміну від групи порівняння в період ремісії ($p_{AC} = 0.0001$; $p_{BC} = 0.0002$). Рівень фракції С3 не змінився в динаміці в обох групах А і В ($T = 204.5$, $p = 0.3940$ та $T = 44.0$, $p = 0.9165$ відповідно). Порівняно із гострим періодом рівень С4 був значно нижчим під час ремісії в обох групах А і В ($T = 144.0$, $p = 0.0415$ та $T = 10.5$, $p = 0.0253$ відповідно), але не повертався до нормативних значень. У період ремісії зафіксували достовірне зниження рівню МАК у сироватці крові у групі А ($T = 47.0$, $p = 0.0235$), у групі В рівень МАК також мав тенденцію до зниження, але не було достовірно зафіксовано.

Обговорення результатів дослідження. Численні дослідження показують, що ГВ не є самовиліковою хворобою, як вважалося раніше, і може переходити у хронічне захворювання нирок (ХЗН) у дитинстві [13]. Патогенетичний механізм, який лежить в основі ГВ, досі не вивчений до кінця. На цей час вважається, що саме порушення правильного харчування та інфекція являється тригерами імунної відповіді [14]. Серед факторів, що провокують розвиток ГВ у дітей, частота гострих інфекційних захворювань посідає провідне місце. Таку тенденцію зафіксовано і в дослідженнях наших колег [15, 16].

Оскільки ГВ являється однією із відомих причин розвитку ХЗН у дітей [17], важливо знайти специфічні біомаркери розвитку ниркового синдрому у хворих на ГВ. Було виявлено, що сироваткові Gd-IgA1 і сечові IgA, IgG, IgM, IL-6, IL-8, IL-10 і IgA-IgG і IgA-sCD89 комплекси могли виявити ураження нирок у пацієнтів з ГВ під час діагностики.

Фібріноген та рівень лейкоцитів являються важливими показниками запалення, але у нашому дослідженні рівні цих маркерів достовірно не відображали гостроти процесу, що також доведено у попередніх роботах науковців [18, 19].

Система комплементу є критичним компонентом вродженого імунітету і модулятора адаптивно-

го імунітету, особливо важливого для захисту від бактеріальних інфекцій і ефективного видалення токсинів [20]. МАК може мати глибокий вплив на функції ядерних клітин, що, ймовірно, сприяє як гомеостазу, так і патології. Система комплементу вже давно визнана такою, що відіграє роль в імунному захворюванні гломерул. Докази активації комплементу при гломерулонефриті походять від характерних закономірностей зменшення концентрації в сироватці специфічних компонентів, деякі з яких практично діагностують нефрит.

Активация системи комплементу за класичним та альтернативним шляхами при ГВ реєструвалася у нашому дослідженні.

Було зафіксовано, що у хворих з ГВ у гострому періоді захворювання спостерігалось зниження сироваткових значень С3 у групах А та В. Аналогічна ситуація – зниження рівня С3 – реєструється в обох групах протягом періоду ремісії ГВ. Рівень С4 знижений в групі без ураження ниркового синдрому під час ремісії. Виявлені знижені рівні С3 і С4 у пацієнтів з ГВ узгоджуються з дослідженням Lin Q (2012) [21], який стверджував, що гіпокомплеметемія, пов'язана з ГВ, є тимчасовим явищем. Але ми не зафіксували це явище, оскільки досліджували рівні сироватки С3 і С4 після зникнення основних клінічних особливостей ГВ переважно на 3-му тижні захворювання, що означає, що показники не поверталися до нормальних цифр.

Зниження рівню компоненту С3 системи комплементу було значно знижено в гострій фазі у випадках з або без залучення нирок, що доводило, що гіпокомплеметемія не залежить від тяжкості процесу ГВ, так само як і Motoyama O1, Iitaka K у дослідженні [22]. У деяких дослідженнях [23] атипичний постінфекційний гломерулонефрит був зв'язаний із дефектами регуляції альтернативного шляху активації системи комплементу. Ці дефекти включають мутації в білках, що регулюють комплемент, і антитіла до С3 конвертази, відомі як С3 нефритні фактори. В результаті, активований альтернативний шлях не піддається контролю навіть після лікування інфекції.

Згідно отриманим даним, активация компонентів комплементу за альтернативним шляхом, тобто утворенням МАК, значною мірою спостерігається в гострий період захворювання і характеризується масивним викидом комплексів у сироватку крові. Активация комплементу, що призводить до генерації МАК, може бути залучена в патогенез пошкодження судин у значно більшій кількості уражень нирок при ГВ. Саме такі результати знаходять відображення у працях науковців [24]. Каваса та автори [25] повідомили, що рівень МАКу був підвищений в крові у 83% пацієнтів у гострій фазі, і що він був пов'язаний з рецидивом під час спостереження,

але C3 і C4 показали нормальний або підвищений рівень. Проте також повідомляється, що неможливо довести, що активація комплементу бере участь у механізмі патогенезу ГВ у дітей [26].

Висновки

1. У гострій фазі і ремісії ГВ зниження значення фракції C3 було зафіксовано в сироватці в групах хворих на ГВ без залучення нирок і в групі хворих з ГВ із залученням нирок на відміну від групи порівняння, та достовірно підвищення рівню МАК у гострій фазі в обох групах на відміну від групи порівняння.
2. Рівень C3 компонентів системи комплементу істотно знижується в гострій фазі у випадках з /

без залучення нирок, що свідчить про те, що гіпокомпліментемія не залежить від тяжкості процесу ГВ. А підвищення рівню МАК незалежно від розподілу хворих з ГВ на групу без ниркового і з нирковим синдромом також свідчить про те, що система комплементу активується у рівній мірі у процесах без та з залученням нирок.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення діагностики ускладнень геморагічного васкуліту у дітей (розвиток ниркового синдрому). Планується подальший пошук специфічних маркерів діагностики ГВ та подальшого прогнозування перебігу захворювання.

References

1. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, et al. A retrospective analysis of children with Henoch–Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Jul; 23(7): 939–947. PMID: 30895528. doi: 10.1007/s10157-019-01726-5
2. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, Housset P, Pierre M, Sauvaget V, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188718. PMID: 29190714. PMCID: PMC5708800. DOI: 10.1371/journal.pone.0188718
3. Najja O, Bouzaraa J, Goucha–Louzir R, Gargah T. Henoch Schonlein nephritis in children: clinical features and outcome: about 34 cases. *Tunis Med*. 2013; 91(12): 700–4. PMID: 24458672
4. Lin Sun, Biao Xie, Biomarkers identification by a combined clinical and metabonomics analysis in Henoch–Schonlein purpura nephritis children. *Oncotarget*. 2017 Dec 26; 8(69): 114239–50.
5. Narangerel Purevdorj Yun Mu Yajun Gu. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch Schonlein purpura. *Clinical Biochemistry*. 2018 Feb; 52: 167–70.
6. Wu SH, Liao PY, Chen XQ, Yin PL, Dong L. Add-on therapy with montelukast in the treatment of Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2014 Jun; 56(3): 315–22. doi: 10.1111/ped.12271
7. Bolger MS, Ross DS, Jiang H, Frank MM, Ghio AJ, Schwartz DA, et al. Complement levels and activity in the normal and LPS-injured lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Mar; 292(3): L748–59. PMID: 17071722. DOI: 10.1152/ajplung.00127.2006
8. Wilson HR, Medjeral–Thomas NR, Gilmore AC, Trivedi P, Seyb K, Farzaneh–Far R, et al. Glomerular membrane attack complex is not a reliable marker of ongoing C5 activation in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019 Mar; 95(3): 655–65. PMID: 30655025. PMCID: PMC6389546. DOI: 10.1016/j.kint.2018.09.027
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Criteria for Henoch–Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis. Ankara; 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2019; 69(5): 798–806. PMID: 20413568. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
10. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3): 629–37. PMID: 19158356. PMCID: PMC2653687. DOI: 10.1681/ASN.2008030287
11. Human Complement C4. Available from: <https://assaypro.com/Products/Details/PC52122>
12. Human Complement C3 Antibody. Available from: <https://assaypro.com/Products/Details/11221-05011>
13. Davin JC, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014; 10: 563–573. Doi: 10.1038/nrneph.2014.126
14. Saulsbury F.T. Review Henoch–Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Sep; 22(5): 598–602. PMID: 20473173. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283283af608
15. Saulsbury FT. Henoch–Schonlein Purpura in Children: Report of 100 Patients and Review of the Literature. *Medicine*. 1999; 78(6): 395–409. PMID: 10575422. DOI: 10.1097/00005792-199911000-00005
16. Jung DY, Kwon YR, Yu MH, Namgoong MK. Clinical Features and Prognosis of Henoch–Schönlein Purpura in Children and Adults: A 13–Year Retrospective Study at a Single Centre. *Child Kidney Dis*. 2017; 21(2): 61–8. DOI: 10.3339/jkspn.2017.21.2.61
17. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang HP, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch–Schönlein Purpura: A Meta–Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 30; 11(11): e0167346. DOI: 10.1371/journal.pone.0167346
18. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of Henoch–Schönlein purpura in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Mar; 18(1): 39–47. PMID: 25866732. PMCID: PMC4391999. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.1.39

19. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood*. 2002; 99(3): 1053–9. PMID: 11807012. PMCID:PMC3150214. DOI: 10.1182/blood.v99.3.1053
20. Morgan BP, Boyd C, Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2017 Dec; 72: 124–32. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.06.009
21. Lin Q1, Min Y, Li Y, Zhu Y, Song X, Xu Q, et al. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia. *Pediatr Nephrol*. 2012 May; 27(5): 801–6. PMID: 22271365. doi: 10.1007/s00467–011–2070–z
22. Motoyama O, Iitaka K. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia in children. *Pediatr Int*. 2005 Feb; 47(1): 39–42. PMID: 15693864. DOI: 10.1111/j.1442–200x.2005.02005.x
23. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int*. 2012 Dec; 83(2): 293–9. PMID: 23235567. PMCID: PMC3561505. DOI:10.1038/ki.2012.384
24. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA–glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1987 Mar; 31(3): 820–9. PMID: 3573542. DOI: 10.1038/ki.1987.72
25. Kawana S, Nishiyama S. Serum SC5b–9 (terminal complement complex) level, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch–Schönlein purpura. *Dermatology*. 1992; 184(3): 171–6. PMID: 1392107. DOI:10.1159/000247535
26. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11(4): 477–80. PMID: 9260249. DOI: 10.1007/s004670050320

УДК 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Макеева Н. И., Чайка К.

Резюме. Геморрагический васкулит – иммунопатологическое заболевание, характеризующееся системным воспалением мелких сосудов с отложением иммунных комплексов. Клиническая картина геморрагического васкулита характеризуется поражением кожи, суставов, желудочно–кишечного тракта и почек. Почечный синдром наблюдается у 20–50% больных геморрагическим васкулитом и ведет к осложнениям. Доказана иммунокомплексная природа заболевания и остается открытым вопрос о специфических маркерах геморрагического васкулита.

Цель – изучить компонентов системы комплемента и мембранатакующего комплекса при геморрагическом васкулите у детей в качестве специфических маркеров течения заболевания.

Обследовано 83 больных геморрагическим васкулитом в возрасте от 2 до 17 лет (до 12 лет 86.6% ± 4.3% (p=0.003)), которые находились на лечении в НКП «Харьковская городская детская клиническая больница №16» Харьковского городского совета. Пациенты с геморрагическим васкулитом были разделены на две группы: группа А (n = 58) – больные с геморрагическим васкулитом без поражения почек и группа Б (n = 25) – больные геморрагическим васкулитом в сочетании с почечным синдромом. В группу сравнения вошли 20 здоровых детей. Проводились рутинные методы исследования, определение уровней С3, С4 и мембранатакующего комплекса в остром периоде и в ремиссии по общепринятым методикам. Статистический анализ проводили с помощью StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Геморрагический васкулит у детей диагностировался преимущественно в возрасте до 12 лет 86.6% ± 4.3% (p = 0.003). Высокий критерий Н регистрировался для фракции С3 в острый период и ремиссии (N = 15.5870, p = 0.0004 и N = 14.5884, p = 0.0007 соответственно) и мембранатакующего комплекса в острый период (N = 13.78437, p = 0.001), что достоверно указывает на разницу между медианами во всех группах. Уровень мембранатакующего комплекса в сыворотке крови значительно повышался в группе А и Б в острый период по сравнению с группой контроля (PAC = 0.0000; PBC = 0.0002) и оставался значительно высоким в обеих группах по сравнению с группой контроля в период ремиссии (PAC = 0.0001; PBC = 0.0002). Уровень фракций С3 не изменился в динамике в обеих группах А и Б (T = 204.5, p = 0.3940 и T = 44.0, p = 0.9165 соответственно). В сравнении с острым периодом уровень С4 был значительно ниже в период ремиссии в обеих группах А и Б (T = 144.0, p = 0.0415 и T = 10.5, p = 0.0253 соответственно). В период ремиссии зафиксировали достоверное снижение уровня мембранатакующего комплекса в сыворотке крови в группе А (T = 47.0, p = 0.0235).

Уровень С3 компонента системы комплемента существенно снижается в острой фазе в случаях с / без вовлечения почек, свидетельствует о том, что гипокомплементемия не зависит от тяжести процесса геморрагического васкулита. А повышение уровня мембранатакующего комплекса независимо от групп пациентов также свидетельствует о том, что система комплемента активируется в равной степени в процессах без и с вовлечением почек.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, система комплемента, мембранатакующий комплекс, дети.

UDC 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

Status of Complement System in Children with Henoch–Schonlein Purpura

Makieieva N. I., Chaika K.

Abstract. Henoch–Schonlein purpura is an immunopathological disease characterized by systemic inflammation of small blood vessels with the immune complex deposition. Clinical presentation of Henoch–Schonlein purpura is characterized by skin corrosion, joint disease, gastrointestinal tract and kidneys. Nephrotic syndrome occurs in 20–50% of patients and lead to complications. The immunocomplex nature of the disease has been proved, but the question of specific markers of the Henoch–Schonlein purpura remains open.

The purpose of the study was to define the components of the complement system and membrane attack complex in children with Henoch–Schonlein purpura as specific markers for the course of the disease.

Material and methods. In total, 83 patients with Henoch–Schonlein purpura aged from 2 to 17 years were examined. They were treated at the Kharkiv City Children's Clinical Hospital №16. Patients with Henoch–Schonlein purpura were divided into two groups: group A (n = 58) included patients with Henoch–Schonlein purpura without kidney damage and group B (n = 25) had patients with combination of Henoch–Schonlein purpura and nephrotic syndrome. The control group included 20 healthy children. The routine study methods were conducted, as well as the determination of the level C3, C4 and membrane attack complex in the acute period and in remission. A statistical analysis has been performed using StatSoftSTATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Results and discussion. The Henoch–Schonlein purpura in children was diagnosed to a significant extent at the age of up to 12 years, $86.6\% \pm 4.3\%$ ($p = 0.003$). The high criteria H was recorded for the C3 fraction in the acute period and the remission ($H = 15.5870$, $p = 0.0004$ and $H = 14.5884$, $p = 0.0007$, respectively) and membrane attack complex in the acute period ($H = 13.78437$, $p = 0.001$), which reliably points to the difference between median line in all groups. The membrane attack complex level in blood serum was significantly increased in the acute group A and B in the acute phase compared with the control group ($PAC = 0.0000$; $PBC = 0.0002$) and remained significantly higher in both groups compared to the control group during the remission period ($PAC = 0.0001$; $PBC = 0.0002$). The C3 fractions level did not change in dynamics in both groups A and B ($T = 204.5$, $p = 0.3940$ and $T = 44.0$, $p = 0.9165$, respectively). Compared to the acute period, the level of C4 was significantly lower in remission in both groups A and B ($T = 144.0$, $p = 0.0415$ and $T = 10.5$, $p = 0.0253$, respectively). During the remission period, there was a significant reduction in blood serum membrane attack complex level in the group A ($T = 47.0$, $p = 0.0235$), in the group B the level of membrane attack complex also tended to decrease, but it wasn't reliably recorded.

Conclusions. Reduction of C3 components level of the complement system was significantly reduced in the acute phase in cases with / without kidney involvement, indicating that hypocomplementemia is independent of the severity of the Henoch–Schonlein purpura process. And, arise in the level of membrane attack complex, regardless of patient groups, also suggests that the complement system is activated equally in processes without and with the involvement of the kidneys.

Keywords: Henoch–Schonlein purpura, complement system, membrane attack complex, kidneys, children.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.178

УДК 616.155.194.8+615.814.1

Пісоцька Л. А.¹, Лакіза Т. В.¹, Кулькіна О. А.²,
Лук'яненко Л. М.², Селезньова М. Л.²

ЕКСПРЕС-ОЦІНКА ЕНЕРГЕТИЧНОГО СТАНУ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

² ДКЛ на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я», Дніпро, Україна

lpesotskaya23@gmail.com

Було обстежено 75 дорослих пацієнтів з залізодефіцитною анемією різної етіології і важкості. Вік хворих коливався від 21 до 63 років. Серед обстежених переважали жінки (80 %). 20 пацієнтів мали важку ступінь анемії (гемоглобін нижче 70 г/л), 11 пацієнтів – з легкою анемією (гемоглобін 90 г/л і вище), інші були з середнім ступенем важкості. Причинами анемії були як кровотечі, так і хронічні системні хвороби або пухлини. Між показниками червоної крові у хворих 1-ї і 2-ї груп на залізодефіцитну анемію статистично достовірних розбіжностей до лікування не виявили. Показники ферокінетики між групами статистично відрізняються. Статистично достовірною меншою відповіддю хворих 2-ї групи на терапію препаратами заліза, ефективність якої значно залежить від компенсації стану відповідної хронічної хвороби.

Поряд зі стандартними методами клініко-лабораторного обстеження проводили дослідження газорозрядного світіння пальців рук та ніг на рентгенівській плівці з використанням приладу «Кірліан-біоелектрограф». Типи корони світіння оцінювали за методикою П. Мандела. Вони віддзеркалюють ступені енергометаболических порушень в клітинах. Випадіння в короні стримерів свідчать про вегетативно-ендокринну дизрегуляцію, краплини навколо корони є ознакою інтоксикаційного типу світіння при посиленні клітинного метаболізму, збільшення щільності стримерів і площі корони свідчать про дистрофічні зміни із збільшенням анаеробного дихання.

Було виявлено відмінності в типах світіння відносно патогенезу і перебігу анемії. Звертає увагу переваження ендокринного типу світіння у хворих першої групи при всіх ступенях анемії, в порівнянні з другою групою. Ознаки інтоксикації в короні газорозрядного світіння навколо пальців рук були частіше, із значно рідшим дегенеративним типом світіння. Навпаки, у хворих другої групи, спостерігали менше хворих з інтоксикацією і більше з дегенеративними змінами клітинного енергетичного стану,

що віддзеркалює зниження у останніх компенсаторних реакцій при анемічному стані. На газорозрядному світінні нижніх кінцівок при 1-й і 2-й ступенях важкості анемії у хворих другої групи спостерігали, в порівнянні з першою, частіше інтоксикацію, з більш частішою дегенерацією. При анемії важкого ступеня у них інтоксикаційний тип газорозрядного світіння зменшувався поряд із збільшенням зустрічаємості дегенеративного типу, що свідчить про зниження компенсаторного резерву адаптаційних реакцій для збереження гомеостазу в організмі. Встановлення перелічених змін енергетичного стану організму у пацієнтів з залізодефіцитною анемією, пов'язаного із змінами в клітинному метаболізмі віддзеркалює різну важкість соматичних розладів, що потребує індивідуалізації терапії їх в рамках уніфікованих протоколів надання медичної допомоги хворим на залізодефіцитну анемію.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, кірліанографія, енергетичний стан.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Теоретичне обґрунтування засад створення систем отримання оброблення та передавання медичних знань за допомогою інформаційно-комунікативних та інформаційно-когнітивних технологій», № державної реєстрації №0117U007598.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, отриманими впродовж 1993–2005 рр., на анемію страждає близько 25 % дорослого населення планети. Більше 90 % анемії в світі припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА) [4, 7]. За даними Центра медичної статистики МОЗ України на залізодефіцитну анемію в країні припадало 1 457,7 (90,35 %) на 100 000 населення в 2013 році та 1 372,8 (90,59 %) в 2014 році [14]. Тому, передбачається постійне удосконалення заходів щодо діагностики та прогнозу перебігу ЗДА для індивідуалізації протокольної терапії.

Відгук на терапію у пацієнтів досить різний, що залежить від причин і різноманітних особливостей компенсаторних реакцій і патогенезу при коморбідних станів, яка зараз все більш поширюється серед населення і не завжди своєчасно встановлені. Результати численних досліджень патогенезу анемії демонструють складність і системність їх шкідливої дії в організмі. Механізми розвитку їх різноманітні і індивідуальні при однакових етіологічних факторах. Основними провідними проявами порушення компенсаторних реакцій адаптації регулюючих систем при ЗДА є вегетативні розлади, інтоксикація, дистрофічні зміни тканин. ЗДА супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на фоні дефіциту заліза, ступень котрих залежить від соматичного стану пацієнта і патофізіологічних змін в організмі [3, 4]. Отже, терапія хворих на ЗДА буде більш ефективною при її корекції згідно встановленню ступеня важкості перелічених розладів. Стандартні лабораторні методи їх діагностують лише при значній дисфункції органів і систем. Тому заслуговують уваги методи дослідження біофізичного стану організму, зміни якого попереджають проявам патології на біохімічному рівні.

У світлі викладеного актуальним є розробка об'єктивних критеріїв оцінки ступеню порушень електромагнітної складової організму.

Експериментально було встановлено зниження енергетики еритроцитів крові при анеміях [12], зв'язок між біоенергетикою крові і лабораторними показниками [8]. На підставі великого обсягу досліджень надслабкого світіння цільної нерозведеної крові людини було встановлено, що в крові безперервно протікають реакції, в ході яких генеруються електронно-збуджені стани. Енергія електронного збудження може випромінюватися [1]. Фотографування об'єктів в режимі збудження газорозрядного випромінювання (ефект Кірліан) має світіння на в ультрафіолетовій частини спектру електромагнітних коливань, які фіксує рентгенівська плівка. Нами було запропоновано визначення інтегрального стану енергетичних процесів в крові з використанням методу кірліанографії при патології крові [15].

Сьогодні встановлено факт випромінювання фотонів без зовнішньої стимуляції усіма живими клітинами – надслабка емісія фотонів (НЕФ). Вона формує біоелектромагнітні поля клітин і тканин в ході протікання метаболічних процесів [17], що вперше експериментально довів професор А. Гурвич [9]. Порушення фізичних параметрів клітинної мембрани призводить до зміни притаманних їй електромагнітних (ЕМ) властивостей. Саногенез трансформується в патогенез відповідного захворювання. При виникненні захворювання способи усунення хвороб без урахування останнього поси-

люють біофізику і фізіологічну кібернетику клітини і мало сприяють повному і стабільному одужанню організму до вихідного рівня [1].

У сучасну практику охорони здоров'я активно впроваджуються інструментальні методи, засновані на біофізичних явищах в біологічних системах. До них може бути віднесена кірліанографія. В основі методу є посилення надслабкої емісії фотонів об'єкта в полі високої напруги і фотографування корони газорозрядного світіння (ГРС), яке виникає навколо нього [11]. Метод набув широкого поширення у всьому світі, з'явилися різні його найменування, що відображають окремі механізми фізики процесу – плазмографія, газорозрядна візуалізація (ГРВ), електрофотонний аналіз енергетичних полів [13, 17]. Критерії порушень енергетичного стану клітинного метаболізму за ознаками дефектів в короні світіння розробив доктор П. Мандел (ФРГ) [18]. Накопичений нами досвід проведення кірліанографічних досліджень в екологічних і медичних дослідженнях демонструє високу чутливість та інформативність методу, простоту у виконанні [5, 6, 16].

Мета роботи – визначити можливості використання методу кірліанографії у хворих на ЗДА для експрес-оцінки їх біоенергетичного стану за типом корони газорозрядного світіння в порівнянні із стандартними клініко-лабораторними методами.

Матеріал та методи дослідження. Обстежили 75 дорослих пацієнтів з ЗДА різної етіології і важкості. Вік пацієнтів коливався від 21 до 63 років. Серед обстежених переважали жінки (80 %). 20 осіб було з важким ступенем анемії (гемоглобін нижче 70 г/л), 11 осіб – з легкою анемією (гемоглобін 90 г/л і вище), інші були з середнім ступенем важкості. Залізодефіцитну анемію спричиняли такі фактори: прихована або явна втрата крові (32 хворих), порушення накопичення заліза при гастроентерологічній патології (11 хв.), хронічні хвороби з хронічними запальними процесами (15 хв.), із зниженням функції нирок (13 хв.), онкопатологія (4 хв.). За даними лабораторних досліджень ферокінетики у першу групу увійшли пацієнти з фізіологічним залізодефіцитом (43 хв.), у другу – з анемією хронічних хвороб (АХХ), або функціональним залізодефіцитом (32 хв.)

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Проводили стандартні методи клініко–лабораторного обстеження загальний аналіз крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів з еритроцитарними індексами, гематокриту, лейкоцитів з лейкограмою, тромбоцитів, ретикулоцитів та швидкості зсідання еритроцитів. На функціональний залізо дефіцит вказували такі показники: зниження сироваткового заліза (СЗ), підвищення загальної залізов'язуючої здібності крові (ЗЗЗК), насичення трансферину, зниження рівня феритину. Біохімічні та ендоскопічні методи діагностики, терапію призначали за уніфікованим протоколом для пацієнтів на ЗДА, затвердженим наказом МОЗ України [14]. Біоенергетичну активність клітинного метаболізму оцінювали за результатами кірліанографії пальців рук та ніг пацієнтів на рентгенівській плівці на при-

ладі «Кірліан–біоелектрограф». Аналіз корони світіння проводили за методикою П. Мандела [18].

В нормі – корона навколо пальців рук з чітким стримерним середнім шаром і зовнішньою люмінесценцією. При вегетативних розладах в короні з'являються випадіння (ендокринний тип світіння – ЕТС) (рис. 1а). При підвищенні метаболічної активності клітин в короні з'являються додаткові протуберанці у вигляді крапок або випинань (токсичний тип світіння – ТТС) (рис. 1б). При розвитку дистрофічних змін в клітинах спостерігається збільшення щільності та площі корони (дегенеративний тип світіння – ДТС) (рис. 1в).

Отримані результати досліджень оброблювались загальними методами варіаційної статистики з підрахуванням критерію Ст'юдента.

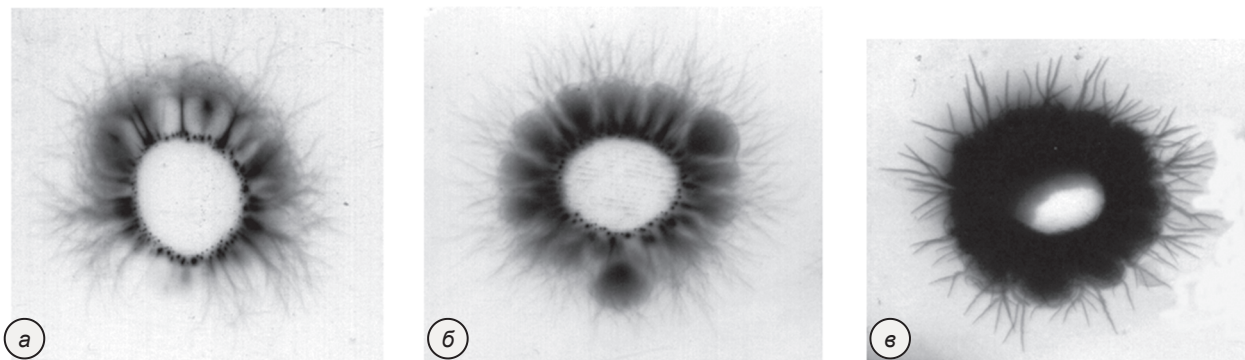


Рис. 1. Типи кірліанівського світіння навколо пальців рук

Результати дослідження та їх обговорення. В обох групах хворих на ЗДА спостерігались скарги, пов'язані з гіпоксією тканин: запаморочення, слабкість, головний біль, задишка, серцебиття. Крім того, в першій групі хворі мали відомі ознаки сидеропенії – спотворення смаку і запаху, слабкість м'язів. В другій групі спостерігались клінічні прояви хронічних супутніх хвороб. Розподіл хворих за ступенем важкості в групах наведено в таблиці 1.

У таблиці 2 представлені середні показники периферійної крові до і після лікування у хворих обох груп.

Між показниками червоної крові у хворих 1–ї і 2–ої груп на ЗДА статистично достовірних розбіжностей до лікування і після лікування не виявили. В кожній групі вони статистично достовірно поліпшувались після терапії. Показники ферокінетики між групами статистично відрізня-

ються. Рівень феритину визначався до призначення терапії і складав у всіх хворих першої групи до 20 нг/мл і в середньому дорівнював 8,0 нг/мл, у другій групі хворих він у всіх був вище 20 нг/мл і складав в середньому 82 нг/мл. Ці данні співвідносяться з даними літератури з приводу патогенезу анемії хронічних хвороб. При помірно знижених або нормальних рівнях вмісту заліза в організмі мають місце труднощі його реутилізації. А саме, доказано відносний дефіцит заліза, обумовлений його тимчасовим перерозподілом при процесах запалення. Рівень прозапальних цитокінів корелював з активністю запального синдрому і ступенем анемії при хворобах суглобів, системних захворювань сполучної тканини. При анеміях хронічних запаль-

Таблиця 1 – Розподіл хворих за ступенем важкості в групах хворих на ЗДА

Групи	Ступінь анемії		Легка (кількість хворих)	Легка %	Середня (кількість хворих)	Середня %	Важка (кількість хворих)	Важка %	Всього хворих
1 група			8	19	26	60	9	20	43
2 група			3	9	18	56	11	34	32
Всього			11	15	44	59	20	26	75

Таблиця 2 – Показники периферійної крові у пацієнтів обох груп до і після терапії

Показники		Ер.	Нв	КП	Рет.	СЗК	33ЗК	% насичення трансферина
1 гр.	До.	2.47	69.97	0.84	1.48	7,41	78	9.51
	Після.	3.41	105.22	0.90	1.55	14,23	68	20.52
P-value (Wilcox)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	> 0.05	< 0.001
P-value (t-test)		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	> 0.05	< 0.001
2 гр. до терапії		2.78	83.25	0.86	1.16	9,18	58*	25,5*
Після терапії		3.53	108.25	0.90	1.76	16,71	49*	30,2*
P-value (Wilcox)		< 0.001	< 0.001	< 0.001	> 0.05	> 0.05	>0.05	>0.05
P-value (t-test)		< 0.001	< 0.001	< 0.001	> 0.05	> 0.05	> 0.05	>0.05

Примітка: * – різниця між показниками груп статистично достовірна.

них хвороб прозапальні цитокіни приводять до індукції мРНК гепсидина і його рівень підвищується і перешкоджає мобілізації заліза з ретикулоендотеліальної системи і всмоктування з тонкої кишки.

При анеміях запалення продукція гепсидина підвищується в 100 разів. Гепсидинова екскреція корелює з рівнем заліза сироваткового феритина, який також підвищується. При неопластичних хворобах знижується чутливість попередників еритропоезу до еритропоетину, зменшена функція макрофагів [3, 4, 10].

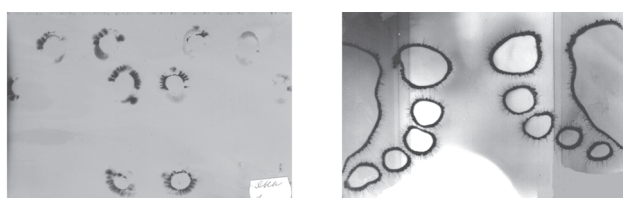
Перелічені особливості АХХ пояснюють статистично достовірно меншу відповідь хворих 2-ої групи на терапію препаратами заліза за відсутності ретикулоцитоза і меншою різницею від показників перед терапією, на відміну від першої групи. Ефективність лікування у цій групі хворих значно залежить від компенсації стану відповідної хронічної хвороби.

Результати кірліанографічних досліджень пальців кінцівок хворих обох груп представлені в **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Результати кірліанографічних досліджень у пацієнтів на ЗДА

Тип ГРС	Ендокринний тип світіння пальців рук	Токсичний тип світіння пальців рук	Дегенеративний тип світіння пальців рук	Ендокринний тип світіння пальців ніг	Токсичний тип світіння пальців ніг	Дегенеративний тип світіння пальців ніг	Норма
1 гр., %	72	81	16	12	56	16	32
2 гр., %	66	62	68	12	93	62	0

У половини обстежених осіб (37 хв., 49 %), частіше в 1-й гр., були ознаки значної емоційної невідновленості, не залежно від показників червоної крові. У 10 хворих (23 %) з них при дослідженні ніг виявлено, що світіння навколо них було нормальної інтенсивності і щільності, на відміну від пальців верхніх кінцівок (**рис. 2**). Ці пацієнти найскоріше покращували свій клініко-гематологічний стан.



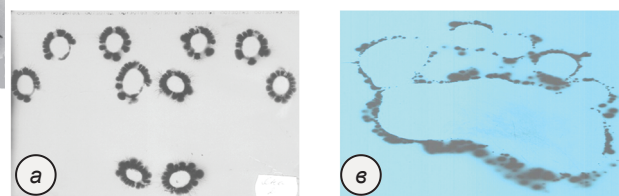
Пальці рук

Пальці ніг

Рис. 2. ГРС пальців кінцівок при вегетативно-емоційних розладах

У 19 % пацієнтів з них на кірліанограмах пальців рук були ознаки астенізації у вигляді незначних, але багатьох випадінь в короні світіння, що є більш

стійкими вегетативно-депресивними розладами в організмі (**рис. 3а**). Анемія у них була середньої важкості, але ці хворі більш повільніше реагували на терапію, ніж перші. Підвищення ретикулоцитів в периферійній крові, як ознака активації еритропоезу на тлі стандартної за протоколом терапії, відбувалося не раніше 10-го дня лікування і було у середньому менше, в порівнянні з першою групою (на 0,78 % і 0,54 %, відповідно). Кірліанограми ніг при астенії були різні – без значних порушень, або із зменшенням світіння, інтоксикацією. Згідно



Пальці рук

Пальці ніг

Рис. 3. ГРС пальців рук при астенії і інтоксикація в короні навколо пальців верхніх і нижніх кінцівок

критеріям П. Мандела [18], для оцінки психоемоційного стану мають значення дефекти в короні світіння пальців верхніх кінцівок.

У більш ніж половини пацієнтів обох груп на кірліанограмах спостерігались ознаки інтоксикації навколо пальців рук і ніг різного ступеня. У хворих на хронічні хвороби крапки мало відступали від корони світіння, на відміну від хворих без них, що характерно для дегенеративного типу світіння і свідчить про значні дистрофічні зміни в клітинах із метаболічними змінами процесів дихання [1, 2, 16, 17] (рис. 4).

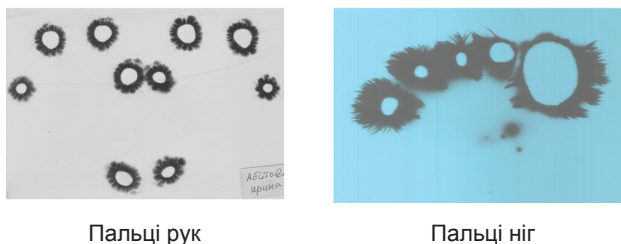


Рис. 4. Дегенеративний тип світіння навколо пальців рук і ніг

Отримані результати кірліанографічного дослідження хворих в порівнянні із ступенем важкості анемії представлені в таблиці 4.

Таблиця 4 – Порівняльна характеристика дефектів в короні світіння у хворих обох груп з урахуванням важкості анемії

Тип ГРС	1 гр. легка %	1 гр. середня %	1 гр. важка %	Всього %	2 гр. легка %	2 гр. середня %	2 гр. важка %	Всього %
ЕТС руки	87	85	22	72	33	22	0	16
ТТС руки	62	84	89	81	66	61	45	62
ДТС руки	0	19	22	16	33	55	81	68
ЕТС ноги	12	50	0	12	10	11	0	12
ТТС ноги	12	54	100	56	100	89	63	93
ДТС ноги	0	25	44	16	0	61	80	62
Норма	75	50	0	32	0	0	0	0

Висновки

1. Типи дефектів в газорозрядній короні світіння навколо пальців кінцівок хворих на ЗДА віддзеркалює важкість соматичних розладів, зв'язаних з патогенетичними механізмами залізодефіцита, не залежно від ступеню анемії.
2. Використання кірліанографічного дослідження пальців кінцівок пацієнтів на ЗДА доцільно з метою експрес-оцінки енергетичного стану клітин-

ного метаболізму для призначення адекватної комплексної терапії.

Перспективи подальших досліджень. Накопичення бази даних кірліанограм пацієнтів на ЗДА з різними чинниками її розвитку з подальшою розробкою комп'ютерного аналізу зображень для удосконалення практичного використання методу в лікарняній практиці.

References

1. Belokrynskyi VS. Molekulyarnaya biyofizyka kletky y zdorove cheloveka. Fyzyologicheskaya kybernetyka [Molecular cell biophysics and human health. Physiological cybernetics]. *Zdorov'ya natsiy i aktyvne dovgolittya*. 2019; 3: 7–18. [Russian]

2. Voeykov VL. *Regulyatornye funktsyy aktivnykh form kysloroda v krovy y v vodnykh modelnykh systemakh* [Regulatory functions of reactive oxygen species in the blood and in aquatic model systems]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M: MGU; 2003. 261 c. [Russian]
3. Vydyborets SV, Gaydukova SN. *Zhelezodefytynaya anemyya* [Iron deficiency anemia]. Uchebnoe posobyе. Vynnytsa; 2012. 256 p. [Russian]
4. Gaydukova SN, Vydyborets SV. *Sovremennaya taktyka lechenyya zhelezodefytynoy anemyy* [Modern tactics of treatment of iron deficiency anemia]. *Semeynaya medytyna*. 2016; 4(66): 22–8. [Russian]
5. Glukhova NV. *Rozrobka metodu ekspres–otsinky biologichnykh vlastyvostey vody* [Development of a method of express evaluation of biological properties of water]. *Skhidno–yevropeyskyi zhurnal peredovykh tekhnologiy*. 2014; 6/5 (72): 18–25. [Ukrainian] doi: 10.15587/1729-4061.2014.31546
6. Glukhova NV. *Klasternyy analiz rezultatov yzmerenyy parametrov gazorazryadnogo yzluchenyya obraztsov krovy* [Cluster analysis of results of measurements of gas discharge parameters of blood samples]. *Metrologyya*. 2015; 3: 58–66. [Russian] doi: 10.1007/s11018-015-0843-7
7. Goncharyk YY. *Zhelezodefytynaya anemyya v praktyke terapevta* [Iron deficiency anemia in the practice of the therapist]. *Medytynske novosti*. 2016; 9: 18–21. [Russian]
8. Gubkin–Mateyskiy SA, Mishchenko VP. *Bioenergoinformatyka i krov* [Bioenergoinformatics and blood]. Poltava; 1998. 95 p. [Ukrainian]
9. Gurvykh AG. *Pryntsypy analytycheskoy byology y teoryi kletochnykh poley* [Principles of Analytical Biology and Cell Field Theory]. M: Nauka; 1991. 250 p. [Russian]
10. Guseva SA, Oleynyk VS. *Sovremennye vzglyady na metabolizm zheleza* [Modern views on iron metabolism]. *Ukr zhurnal gematol y transfuzyol*. 2012; 6(17): 27–33. [Russian]
11. *Patent 106401 USSR, kl. G03V 41/00. Sposob poluchenyya fotografycheskykh snymkov razlychnogo roda obek-tov* [The method of obtaining photographic images of various kinds of objects] / Kyrlyan SD (USSR); zayavl 5.09.1949; opubl 1.01.1957. [Russian]
12. Kozynets GY. *Ynterpretatsyya analizov krovy y mochy* [Interpretation of blood and urine tests]. ATZT "SALYT"; 1995. 123 p. [Russian]
13. Koltovoy NA. *Metod Kyrlyan* [Kirlian Method]. Available from: <https://koltovoi.nethouse.ru> [Russian]
14. *Nakaz №709 Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny vid 02.11.2015 «Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoy ta vtorynnoy (spetsializovano-y) medychnoy dopomogy. Zalizodefytynaya anemyya»* [«Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care. Iron deficiency anemia»]. [Ukrainian]
15. *Patent 82295 Ukraine. Sposib diagnostyky zakhvoryuvan krovi* [Method for the diagnosis of blood diseases] / Pisotska LA, Glukhova NV (UA); zayavl 25.07.2013 p. [Ukrainian]
16. Pesotskaya LA, Tretyak NN, Gaydukova SN, Vydyborets SV, Myntser AP, Gorovaya AY, et al. *Prymenenyye metoda Kyrlyana–grafycheskoy otsenky funktsyonalnogo sostoyaniya organizma cheloveka dlya ustanovlenyya yntok-sykatsyy y stepeny adaptatsyy organizma k ney* [Application of the Kirlian method — a graphical assessment of the functional state of the human body to establish intoxication and the degree of adaptation of the body to it]. *U-terzhdeno MOZ Ukrayny ot 5.12.2006*. Kyev; 2006. 15 p. [Russian]
17. Korotkov K. *Energy fields electrophotonic analysis in humans and nature*. Available from: https://www.academia.edu/31777532/Electrophotonic_Analysis_Korotkov
18. Mandel P. *Energetische Terminalpunkt–Diagnose*. Engan; 1983. 199 p.
19. Minser OP, Potiazhenko MM, Nevoit GV. *Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the develop-ment of methodology and prospects are at the present scientific stage*. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 5(II): 1117–21.

УДК 616.155.194.8+615.814.1

ЭКСПРЕСС ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Песоцкая Л. А., Лакиза Т. В., Кулькина Е. А., Лукьяненко Л. Н., Селезнева М. Л.

Резюме. Обследовано 75 взрослых пациентов с железодефицитной анемией различной этиологии и тяжести. Возраст пациентов колебался от 21 до 63 лет. Среди обследованных преобладали женщины (80 %). 20 человек были с тяжелой степенью анемии (гемоглобин ниже 70 г/л), 11 человек – с легкой анемией (гемоглобин 90 г/л и выше), остальные были со средней степенью тяжести. Причинами анемии были как кровотечения, так и хронические системные болезни или опухоли. Между показателями красной крови у больных 1-й и второй групп статистически достоверных различий не обнаружили. Показатели феррокинетики между группами статистически достоверно отличались. Эти данные соотносятся с данными литературы по поводу патогенеза анемии хронических заболеваний. При умеренно пониженных или нормальных уровнях содержания железа в организме имеют место трудности его реутилизации. Статистически достоверно имеет место меньший ответ больных второй группы на терапию препаратами

железа, эффективность которой в значительной степени зависит от компенсации состояния соответствующего хронического заболевания.

Наряду со стандартными методами клинико-лабораторного обследования проводили исследования газоразрядного свечения пальцев рук и ног на рентгеновской пленке с использованием прибора «Кирлиан-биоэлектрограф». Типы короны свечения оценивали по методике П. Мандела. Они отражают степени энергометаболических нарушений в клетках. Выпадение стримеров в короне свечения свидетельствует о вегетативно-эндокринной дисрегуляции, выпячивания короны и точки вокруг нее являются признаком интоксикации с усилением клеточного метаболизма, увеличение плотности стримеров и площади короны свидетельствуют о дистрофических изменениях в клетках с увеличением анаэробного дыхания. Было обнаружено различие в типах свечения относительно патогенеза и течения анемии. Обращает внимание преобладание эндокринного типа свечения у больных первой группы при всех степенях анемии, по сравнению с второй группой. Признаки интоксикации у них в короне газоразрядного свечения вокруг пальцев рук были чаще, значительно реже встречался дегенеративный тип свечения. Напротив, у больных второй группы меньше было больных с интоксикацией, и больше – с дегенеративными изменениями в короне газоразрядного свечения, что отражает снижение у последних компенсаторных реакций в анемическом состоянии. У больных второй группы, по сравнению с первой, на газоразрядном свечении нижних конечностей при 1-й и 2-й степенях тяжести анемии, наблюдали чаще интоксикацию и признаки дегенеративного типа свечения. При анемии тяжелой степени интоксикационный тип газоразрядного свечения уменьшался наряду с увеличением частоты дегенеративного, что свидетельствует о снижении компенсаторного резерва адаптационных реакций для сохранения гомеостаза в организме. Установление перечисленных изменений энергетического состояния клеточного метаболизма у пациентов с железодефицитной анемией, предусматривает соответствующую тяжесть соматических расстройств, что требует индивидуализации терапии в рамках унифицированных протоколов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, кирлианография, энергетическое состояние.

UDC 616.155.194.8+615.814.1

Express Assessment of the Cell Metabolism Energy State in Patients with Iron Deficiency Anemia

**Pesotskaya L. A., Lakiza T. V., Kulkin O. A.,
Lukyanenko L. M., Selezneva M. L.**

Abstract. The purpose of the work was to determine the possibility of using the method of kirlianography in patients with iron deficiency anemia for express assessment of their bioenergy status by the type of crown luminescence in comparison with standard clinical and laboratory methods.

Material and methods. In this study we examined 75 patients with iron deficiency anemia of various etiology and severity. The age of patients ranged from 21 to 63 years. The majority of the examined patients were women (80 %). 20 people were diagnosed with severe anemia (hemoglobin below 70 g / l), 11 people had mild anemia (hemoglobin 90 g / l and above) and the others had the moderate severity. The causes of anemia were bleeding, chronic systemic diseases, and tumors. There were no statistically significant differences in treatment between patients of the 1st and 2nd groups with iron deficiency anemia. Indicators of ferrokinetics between groups differed statistically.

Results and discussion. The level of ferritin was determined before treatment and was in the 1st group patients up to 20 ng / ml and was on average 8.0 ng / ml, in the 2nd group patients it was higher and averaged 82 ng / ml. These data correlate with the literature regarding the pathogenesis of anemia in chronic diseases. At moderately reduced or normal levels of iron content in the body there are difficulties in its re-utilization. We used the standard methods of clinical and laboratory examination and studied X-ray film of the fingers and toes using the Kirlian-Bioelectrograph device. The types of crown luminescence were evaluated according to the method of P. Mandela.

The study showed the degree of energy-metabolic disturbances in the cells. The criterion of vegetative-endocrine dysregulation was the loss of the streamers in the crown indicates. Besides, the peculiarities of intoxication with increased metabolism were drops around the crown. Furthermore, an increase in the density of streamers indicated dystrophic changes with increased anaerobic respiration in the cells. We also paid attention to the difference between disorders in the crown luminescence around the fingers of the upper and lower limbs according to the recommendations of P. Mandela.

The obtained results showed differences between the types of luminescence depending on the pathogenesis and course of anemia. We came to the conclusion that the use of a kirlianographic study for patients with

iron deficiency anemia is appropriate for assessing the prognosis of the course of the disease and predicting the effectiveness of treatment for restoring the metabolic and cellular homeostasis of the body.

The prevalence of endocrine type of luminescence in patients of the 1st group in comparison with the 2nd group was noteworthy. Signs of intoxication in the coronary artery disease around the fingers were more frequent, with a much rarer degenerative type of luminescence. In contrast, we observed fewer patients with intoxication and more with degenerative changes in the cellular energy state in the 2nd group, reflecting a decrease in recent compensatory responses to the anemic state. We observed the lower extremity of crown luminescence (the 1st and 2nd degrees of severity of anemia) in patients of the 2nd group compared with the 1st group with more frequent intoxication, and more frequent degeneration.

Conclusion. The types of defects in the gas crown of luminescence around the fingers and toes in patients with iron deficiency anemia reflected the severity of somatic disorders associated with pathogenetic mechanisms of iron deficiency, regardless of the degree of anemia. The use of a kirlianographic study of fingers and toes in patients with iron deficiency anemia is expedient for express assessment of the energetic state of cellular metabolism for the purpose of adequate complex therapy.

Keywords: iron deficiency anemia, kirlianography, energy state.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.186

УДК 616.36-003.826-06:616.12-008.331.1:616.61

Просоленко К. О.

НИРКОВА ФУНКЦІЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ПРИ ЇЇ КОМОРБІДНОСТІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

prosolenko2005@ukr.net

На сьогоднішній день визнається факт, що неалкогольна жирова хвороба печінки є поліморбідним захворюванням. Зокрема є доведеними тісні взаємозв'язки між неалкогольною жирковою хворобою печінки та ураженням серця і нирок.

Метою нашого роботи було дослідження стану ниркової функції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та її коморбідністю з гіпертонічною хворобою або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією з визначенням найважливіших чинників, що можуть впливати на прогресування цих захворювань.

Об'єктом дослідження були 329 пацієнтів, серед них з неалкогольною жирковою хворобою печінки – 60 пацієнтів, з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби – 121 пацієнт, з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії – 88 пацієнтів, 30 пацієнтів з гіпертонічною хворобою, та 30 пацієнтів з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск за стандартними методиками. Проводили ультразвукове дослідження печінки та судин. Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, визначали: гама-глутамілтранспептидазу, рівні інсуліну з визначенням індексу НОМА, креатинін, загальний холестерин, рівні адипонектину, малонового діальдегіду, концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа, швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI. У частини пацієнтів проводився тест «Фібромакс».

Спостерігалось значне збільшення креатиніну крові та зменшення швидкості клубочкової фільтрації у всіх трьох групах пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки по відношенню до групи контролю ($p < 0,001$).

При порівнянні показників ниркового ураження між групами хворих з гіпертонічною хворобою з та

без коморбідності з неалкогольною жирковою хворобою печінки, виявилось, що за показниками мікроальбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації не має достовірної різниці. Але креатинін крові був вищим у групі коморбідності. Аналогічно була ситуація при порівнянні груп хворих з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією з та без коморбідності з неалкогольною жирковою хворобою печінки.

Було зафіксовано наявність різної сили кореляційних зв'язків у всіх трьох групах між швидкістю клубочкової фільтрації та тривалістю неалкогольної жирової хвороби печінки, індексом маси тіла, ендотелій залежною вазодилатацією, фактором некрозу пухлин-альфа, малоновим діальдегідом, фібротестом, пульсацийним індексом загальної печінкової артерії. За показниками артеріального тиску, гамма-глутамілтранспептидази, загального холестерину, індексу НОМА та адипонектину було виявлено важливу, на нашу думку, різницю між групами.

Також за даними дисперсійного аналізу ANOVA було доведено значний вплив на функцію нирок окремо фактору «стеатоз печінки» та фактору «артеріальна гіпертензія».

Ниркова функція порушується у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки. Коморбідність з гіпертонічною хворобою або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією робить ці порушення більш значними, що може мати суттєву обтяжуючу роль у патогенезі цієї коморбідності. Рівні креатиніну крові та швидкості клубочкової фільтрації мають кореляційні зв'язки з тривалістю неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії, ожирінням, показниками оксидативного стресу та запалення, маркерами печінкового ураження, артеріального тиску, дисліпідемією. Діапазон цих кореляцій є різним в залежності від наявності та типу коморбідності, що може суттєво впливати на патогенез цих станів.

Ключові слова: порушення ниркової функції, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень», № держ. реєстрації 011U002385; та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» № держ. реєстрації 015U000236.

Вступ. Загальновідомим фактом є широке розповсюдження хронічних захворювань печінки в українській популяції. Згідно останніх даних провідне місце серед цих захворювань в Україні займає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [1]. У більшості випадків це захворювання асоційоване з абдомінальним ожирінням, та іншими компонентами метаболічного синдрому, у тому числі артеріальною гіпертензією (АГ) [1]. Також провідними спеціалістами - гепатологами визнається факт, що НАЖХП є поліморбідним захворюванням. Зокрема є доведеними тісні взаємозв'язки між НАЖХП та ураженням серця, нирок та ін. [3, 4, 5]. Розглядається декілька патогенетичних чинників впливу НАЖХП на ниркову функцію, серед них: інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія та депонування жиру у нирках, вплив факторів запалення та адіпоцитокінів тощо [6, 7]. Між тим загальновідомим є факт впливу АГ на ниркову функцію [2]. З одного боку, нирки є важливим таргетним органом при АГ, з іншого захворювання нирок часто призводять до вторинної АГ.

Недостатньо дослідженим є стан ниркової функції у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та АГ.

Метою даної роботи було дослідження стану ниркової функції у хворих на НАЖХП та її коморбідності з гіпертонічною хворобою (ГХ) або ренопаренхіматозною АГ (РПАГ) з визначенням найважливіших чинників, що можуть впливати на прогресування цих захворювань.

Матеріал та методи дослідження. На базі відділення гастроентерології та терапії, а також поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» було проведено дослідження 329 хворих.

Лабораторні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та лабораторії «Альфа Лабсервіс». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Всіх пацієнтів було розділено на п'ять груп: група I – пацієнтів з НАЖХП (60 пацієнтів), група II – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ГХ II стадії, 2 ступеню (121 пацієнт), група III – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та РПАГ II стадії, 2 ступеню (88 пацієнтів), група IV – пацієнти з ГХ II стадії, 2 ступеню (30 пацієнтів), група V – пацієнти з РПАГ II стадії, 2 ступеню (30 пацієнтів), які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. Вік пацієнтів складав від 18 до 66 років. Середній вік пацієнтів складав $49,12 \pm 10,66$ років. Розподіл хворих за статтю був рівномірний. У всіх пацієнтів РПАГ діагностовано як наслідок хронічного пієлонефриту, який на момент дослідження був у ремісії.

У дослідження не входили пацієнти із цукровим діабетом 1 та 2 типу та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Контрольну групу склали 20 здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. Статевий розподіл був реципрокним.

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ) за стандартними методиками.

Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі «GE», США. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Визначали 3 ступеня стеатозу печінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження: ступінь I – незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II – помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III – виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня. Також визначали пульсаційний індекс загальної печінкової артерії (PI ЗПА).

У 212 пацієнтів груп I-III ступінь стеатозу печінки було підтверджено за допомогою тесту «Фібромакс» «Biopredictive» (Франція). У цих хворих також визначався рівень фіброзу печінки.

З метою вивчення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) проводили пробу з реактивною гіперемією за методикою Celermajer D.S. в модифікації Іванової О.В.

Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, визначали рівні гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), загального холестерину (ЗХС), креатиніну, інсуліну. Для кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності (ІР) використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA) з визначенням індексу HOMA.

При визначенні рівнів адипонектину використовували тест-систему «Аvi Bion Human Adiponectin (Acsp30) Elisa Kit» («Аni Biotech Oy Orgenium Laboratories Business Unit», Фінляндія).

Шляхом проведення імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрацію ФНП-α.

За допомогою спектрофотометрії визначали прооксидантний показник - малоновий діальдегід (МДА).

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за формулою СКД-ЕРІ. Мікроальбумінурію (МАУ) визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія). У наших пацієнтів не було значного зниження ШКФ (не нижче 45 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти розподілялися на підгрупи згідно показника ШКФ (KDIGO, 2013): С1- нормальна або висока (ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м²), С2- незначно знижена (ШКФ 60-90 мл/хв/1,73 м²); С3а- помірно знижена (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та STATISTICA з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t – Ст'юдента (М±σ). Різницю вважали статистично достовірною при p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі аналізували показники креатиніну та ШКФ у пацієнтів з НАЖХП та її коморбідності з ГХ/РПАГ (групи І-ІІІ). При аналізі показника креатиніну визначалося високо достовірне його збільшення у всіх трьох групах по відношенню до групи контролю (p<0,001), в якій він складав 74,30±7,93 мкмоль/л. Найвищим креатинін крові був у групі ІІІ і скла-

дав 98,32±11,85 мкмоль/л, у групі ІІ - 87,10±9,50 мкмоль /л, а в групі І був достовірно найнижчим - 82,90±8,65 мкмоль/л (**табл. 1**). Тобто НАЖХП і без АГ призводить до достовірного підвищення креатиніну крові.

Далі розраховували ШКФ за формулою СКД-ЕРІ. У групі контролю цей показник становив 98,44±10,40 мл/хв/1,73 м² та достовірно відрізнявся від групи І – 90,11±13,90 мл/хв/1,73 м² (p<0,05) та груп коморбідності НАЖХП з ГХ/РПАГ (p<0,001). У групі ІІІ цей показник становив 69,48±12,33 мл/хв/1,73 м² та був найнижчим.

Всі пацієнти групи ІІІ мали витончення паренхіми нирок та/або МАУ. Витончення паренхіми однієї або обох нирок було виявлено у 84 осіб (95,45%), а МАУ у 71 пацієнтів (80,68%). У групі ІІІ всі пацієнти з МАУ мали витончення паренхіми однієї або обох нирок. Хронічну хворобу нирок (ХХН) І стадії було діагностовано у 8 осіб (9,09%), ІІ стадії у 63 осіб (71,59%), та ІІІ а стадії у 17 пацієнтів (19,32%).

Інший розподіл стосовно ступеню зниження ШКФ було зафіксовано у групі ІІ (**табл. 2**). Ступінь С1 зафіксовано у 28 осіб (23,14%), ступінь С2 – у 88 осіб (72,73%), ступінь С3а – у 5 осіб (4,13%). У групі І 46,67% хворих мали незначно знижену ШКФ (С2). У інших 53,33% вона була нормальною або високою. Розподіл пацієнтів у групі І достовірно відрізнявся від груп ІІ (p<0,001) та ІІІ (p<0,001). Ступінь зниження ШКФ у групі ІІІ також достовірно відрізнялася від другої групи (p<0,01).

Далі порівнювали показники ниркового ураження між групами хворих з ГХ з (група ІІ) та без

Таблиця 1 – Деякі показники ниркової функції у пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявності коморбідності з ГХ/РПАГ

Показник	ГРУПИ			р між І та ІІ	р між І та ІІІ	р між ІІ та ІІІ
	Група І, n = 60	Група ІІ, n = 121	Група ІІІ, n = 88			
Креатинін, мкмоль/л	82,90±8,65	87,10±9,50	98,32±11,85	p<0,01	p<0,001	p<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	90,11±13,90	78,90±13,46	69,48±12,33	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МАУ	4 (6,67%)	46 (38,02%)	71 (80,68%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблиця 2 – Розподіл пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявності коморбідності на ГХ/РПАГ за показником ШКФ

Градация ШКФ	ГРУПИ			р між І та ІІ	р між І та ІІІ	р між ІІ та ІІІ
	Група І, n = 60	Група ІІ, n = 121	Група ІІІ, n = 88			
с1	32 (53,33%)	28 (23,14%)	8 (9,09%)	p<0,001	p<0,001	p<0,01
с2	28 (46,67%)	88 (72,73%)	63 (71,59%)			
с3а	–	5 (4,13%)	17 (19,32%)			

коморбідності з НАЖХП (група IV). Виявилося, що за показниками МАУ та ШКФ не має достовірної різниці (табл. 3). Але креатинін крові був вищим у групі коморбідності 87,10±9,50 мкмоль/л проти 82,70±6,79 мкмоль/л у пацієнтів групи IV ($p<0,05$). Достовірної різниці за градацією ШКФ не виявлено.

Таблиця 3 – Порівняльна характеристика за деякими параметрами ураження нирок між групами хворих на ГХ з та без коморбідності з НАЖХП

Показник	ГРУПИ		Статистична значущість різниці
	II n = 121	IV n = 30	
МАУ	46 (38,02%)	11 (36,67%)	
Креатинін крові	87,10±9,50	82,70±6,79	$p<0,05$
ШКФ СКД-ЕРІ	78,90±13,46	79,77±13,42	$p=0,751$
градація ШКФ с1	28 чел (23,14%)	5 чел (16,67%)	
градація ШКФ с2	88 чел (72,73%)	25 чел (83,33%)	
градація ШКФ с3а	5 чел (4,13%)	–	

Аналогічна оцінка проводилася між групами III та V (табл. 4). Достовірної різниці між показниками МАУ та ШКФ також виявлено не було. А показник креатиніну достовірно був вищим у групі III – 98,32±11,85 мкмоль/л проти 93,12±6,73 мкмоль/л у групі V ($p<0,05$).

Стосовно розподілу за градацією ШКФ – у групі V всі пацієнти відносилися до підгруп с2 та с3а. У групі III 8 осіб (9,09%) мали градацію с1, а відсоток осіб у підгрупі с2 був достовірно нижчим 71,59% проти 90% ($p<0,05$).

Далі проводили аналіз кореляційних зв'язків між ШКФ та 14 основними анамнестичними, лабораторними та інструментальними показниками у пацієнтів груп I-III (табл. 5).

Було зафіксовано наявність різної сили кореляційних зв'язків у всіх трьох групах між ШКФ та: тривалістю НАЖХП, індексом маси тіла (ІМТ), ЕЗВД, ФНП-альфа, МДА, фібротестом, РІ зпа (табл. 5). Так, стосовно пари показників ШКФ - ІМТ було виявлено середньої сили зворотній зв'язок: у групі I -0,402 ($p<0,01$), у групі II -0,287 ($p<0,01$), у групі III -0,273 ($p<0,01$). Слід відмітити виявлену залежність показника ШКФ від фіброзу печінки, особливо у групах I і II.

Таблиця 4 – Порівняльна характеристика за деякими параметрами ураження нирок між групами хворих на РПАГ з та без коморбідності з НАЖХП

Показник	ГРУПИ		Статистична значущість різниці
	III n = 88	V n=30	
МАУ	71 (80,68%)	21 (70,00%)	
Креатинін крові	98,32±11,85	93,12±6,73	$p<0,05$
ШКФ СКД-ЕРІ	69,48±12,33	69,39±7,78	$p=0,97$
ХХН			
градація ШКФ с1	8 чел (9,09%)	–	
градація ШКФ с2	63 чел (71,59%)	27 чел (90,00%)	$p<0,05$
градація ШКФ с3а	17 чел (19,32%)	3 чел (10,00%)	–

За показниками САТ, ДАТ, ГГТП, ЗХС, НОМА та адипонектину було виявлено важливу на нашу думку різницю між групами. Так зворотній сильний зв'язок між САТ та ШКФ був зафіксований тільки у групі II -0,465 ($p<0,001$). ДАТ та ШКФ мали зворотні кореляційні зв'язки у групах II та III. ГГТП, як інформативний та, що важливо, доступний маркер ураження печінки, був зворотно пов'язаний з ШКФ у групах I –0,314 ($p<0,05$) та III -0,282 ($p<0,01$). У групі II такого кореляційного зв'язку не було виявлено, хоча ШКФ був пов'язаний з іншими маркерами ураження печінки: показником фібротесту та РІ зпа.

Таблиця 5 – Кореляції показників ШКФ з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з НАЖХП

Показники	ШКФ					
	у групі I	РЗ	у групі II	РЗ	у групі III	РЗ
Тривалість НАЖХП	-0,352	$p<0,01$	-0,188	$p<0,05$	-0,319	$p<0,01$
Тривалість ГХ або РПАГ	-	-	-0,282	$p<0,01$	-0,353	$p<0,01$
ІМТ	-0,402	$p<0,01$	-0,287	$p<0,01$	-0,273	$p<0,01$
САТ	н/з	-	-0,465	$p<0,001$	н/з	-
ДАТ	н/з	-	-0,309	$p<0,001$	-0,288	$p<0,01$
ЕЗВД	0,415	$p<0,01$	0,241	$p<0,01$	0,284	$p<0,01$
ГГТП	-0,314	$p<0,05$	н/з	-	-0,282	$p<0,01$
ЗХС	н/з	-	н/з	-	-0,242	$p<0,05$
НОМА	н/з	-	-0,223	$p<0,05$	-0,291	$p<0,01$
Адипонектин	0,386	$p<0,01$	0,279	$p<0,001$	н/з	-
ФНП-альфа	-0,278	$p<0,05$	-0,350	$p<0,001$	-0,279	$p<0,01$
МДА	-0,318	$p<0,05$	-0,407	$p<0,001$	-0,266	$p<0,05$
фібротест	-0,474	$p<0,001$	-0,391	$p<0,001$	-0,217	$p<0,05$
РІ зпа	-0,284	$p<0,05$	-0,330	$p<0,001$	-0,263	$p<0,05$

Примітка: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

Досить сильним виявився зв'язок між адипонетином та ШКФ та ШКФ (видалити) у групах II та III, при цьому у групі I такого зв'язку виявлено не було. Це може свідчити про певні патогенетичні особливості саме у групах коморбідності. Негативні кореляційні взаємозв'язки було виявлено між НОМА та ШКФ, але лише у групах коморбідності. Можливо за рахунок того, що цей фактор вагомо впливає на функцію нирок лише у пацієнтів з повним МС, за наявності АГ тощо. Негативний кореляційний зв'язок ниркової дисфункції з діліпідемією зафіксовано лише для групи III -0,242 ($p<0,05$).

У цілому, найменшу кількість кореляційних зв'язків виявлено у групі I. Враховуючи певну специфіку кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з НАЖХП, це може свідчити про різні механізми порушення ниркової функції при різних варіантах коморбідності.

За для більшого розкриття ступеня впливу на креатинін та ШКФ окремих нозологій, які ми вивчаємо було проведено однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Визначали 2 фактори: 1 – фактор «Діагноз» - наявність ГХ/РПАГ та 2 - фактор «Стеатоз».

Було виявлено суттєвий вплив окремо кожного фактора на показники креатиніну та ШКФ. Так вплив фактору «діагноз» на креатинін становив $F=49,02$ ($p<0,001$), а фактору «стеатоз» $F=15,63$ ($p<0,001$) – **рис. 1**.

Подібна ситуація спостерігалася стосовно показника ШКФ (**рис. 2**). Вплив фактору «діагноз» на ШКФ становив $F=43,74$ ($p<0,001$), а фактору «стеатоз» $F=24,45$ ($p<0,001$).

Ці розрахунки свідчать про суттєвий вплив як наявності ГХ/РПАГ з одного боку та ступеню стеатозу печінки з іншого боку на показники ниркової функції.

Таким чином, наші дані співпадають з даними Musso G., Mantovani A. та інших авторів стосовно мультиморбідності НАЖХП, зокрема стосовно зниження ниркової функції [6, 7]. Дійсно ниркова функція при НАЖХП знижується та залежить від різних факторів при різних типах коморбідності. Зв'язок маркерів печінкового ураження з порушеннями ниркової функції є підтвердженням у нашому дослідженні та співпадає з даними інших авторів [3, 5]. Цей зв'язок на нашу думку може бути асоційований з тим, що для пацієнтів з більш серйозними мета-

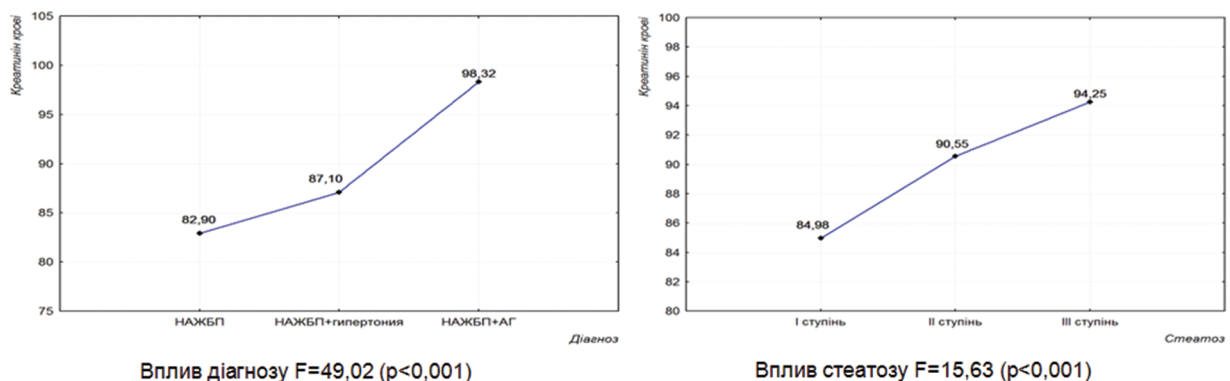


Рис. 1. Вплив фактору «Діагноз» та фактору «Стеатоз» на показник «креатинін крові»

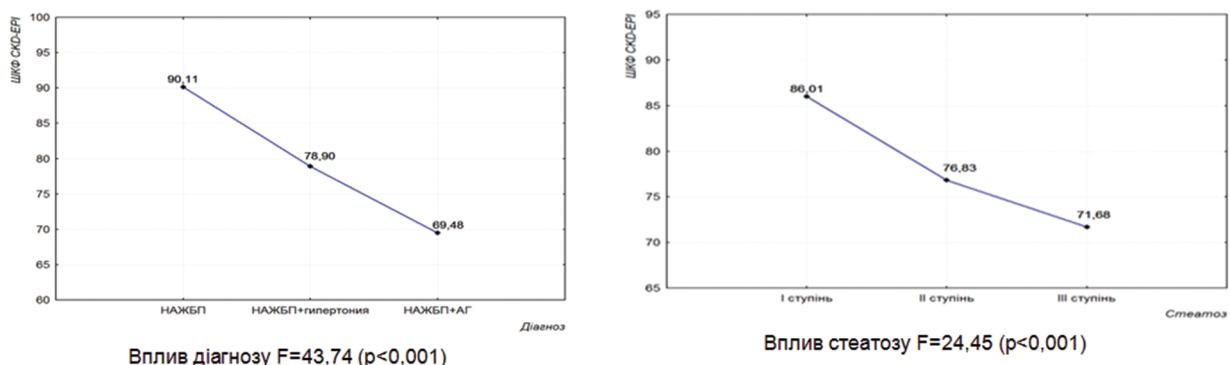


Рис. 2. Вплив фактору «діагноз» та фактору «стеатоз» на показник «ШКФ»

болічними розладами (ІР, дисліпідемія, рівень запалення та оксидативного стресу тощо) є характерними як ознаки більш значного ураження печінки, так і ознаки більш суттєвого зниження ниркової функції. При цьому більш суттєве ураження одного органу може потенціювати більш значні зміни у іншому, що підтверджується наявністю відповідних кореляційних зв'язків. При коморбідності з АГ, враховуючи той факт, що одним з основних цільових органів АГ є нирка, ці ефекти посилюються [2, 4], що доведено у нашому дослідженні. При РПАГ, при якій є тривалий анамнез ХХН, яка і викликала АГ, а показники хронічного запалення і оксидативного стресу є вищими, ці ефекти сумуються та ще більше погіршують стан нирок. Нами досліджено які саме фактори мали взаємозв'язки при НАЖХП та при її коморбідності з ГХ або РПАГ.

Висновки

1. Ниркова функція порушується у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ/РПАГ робить ці порушення більш значними, що може мати суттєву обтяжуючу роль у патогенезі цієї коморбідності.
2. Рівні креатиніну крові та ШКФ мають кореляційні зв'язки з тривалістю НАЖХП та АГ, ожирінням, показниками оксидативного стресу та запалення, маркерами печінкового ураження, АТ, дисліпідемією. Діапазон цих кореляцій є різним в залежності від наявності та типу коморбідності, що може суттєво впливати на патогенез цих станів.
3. При коморбідності НАЖХП та ГХ/РПАГ порушення показників ниркової функції пов'язано як з наявністю АГ так і наявністю ураження печінки.

Перспективами подальших досліджень стане розробка та вивчення ефективності комплексних схем корекції мультисистемних порушень, асоційованих з коморбідністю НАЖХП та ГХ/РПАГ.

References

1. Stepanov Yu.M. Rezultati observatsiynogo perehrsnogo doslidzhennya PRELID 2 (2015–2016). Chastina 1. Poshirenist nealkogolnoyi zhirovoyi hvorobi pechinki, harakteristika suputnoyi patologiyi, metabolichnogo sindromu ta yogo okremih kriteriyiv u patsientiv, yaki zvertayutsya do terapevtiv i gastroenterologiv v Ukrayini. [Results of the PRELID 2 observational cross-sectional study (2015–2016). Part 1. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease, characteristics of concomitant pathology, metabolic syndrome, and its individual criteria in patients seeking treatment in therapists and gastroenterologists in Ukraine]. *Gastroenterol.* 2019; 53(1). [Ukrainian] doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163454
2. Bidani AK, Griffin KA Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension.* 2004; 44: 595–601. PMID: 15452024. Doi: 10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84
3. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017; 66(6): 1138-53. PMID: 28314735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
4. Danford CJ, Lai M. NAFLD: a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach. *Frontline Gastroenterology.* 2019;10: 328-9.
5. Jang HR, Kang D, Sinn DH, Gu S, Cho SJ, Lee JE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci Rep.* 2018 Mar 16; 8(1): 4718. PMID: 29549269. PMCID: PMC5856790. doi: 10.1038/s41598-018-23014-0
6. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G1, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018 Feb; 79: 64-76. PMID: 29137912. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003
7. Musso G, Cassader M, Cohnen S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med.* 2015 Oct; 21(10): 645-62. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005

УДК 616.36-003.826-06:616.12-008.331.1:616.61

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПРИ ЕЕ КОМОРБИДНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Просоленко К. А.

Резюме. На сегодняшний день признается факт, что неалкогольная жировая болезнь печени является полиморбидным заболеванием. В частности доказаны тесные взаимосвязи между неалкогольной жировой болезнью печени и поражением сердца и почек.

Целью работы было исследование состояния почек у больных неалкогольной болезнью печени и ее коморбидностью с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией с определением важнейших факторов, которые могут влиять на прогрессирование этих заболеваний.

Объектом исследования были 329 пациентов, из них с неалкогольной жировой болезнью печени 60 пациентов, с коморбидностью неалкогольной жировой болезни печени и гипертонической болезни – 121 пациент, с коморбидностью неалкогольной жировой болезни печени и ренопаренхиматозной артериальной

гипертензии – 88 пациентов, 30 пациентов с гипертонической болезнью и 30 пациентов с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Клиническое обследование больных включало оценку параметров объективного осмотра: в частности антропометрические данные и артериальное давление по стандартным методикам. Проводили ультразвуковое исследование печени и сосудов. Биохимические показатели крови определялись по стандартным общепринятым методикам, определяли: гамма-глутамилтранспептидазу, уровни инсулина с определением индекса НОМА, креатинина, общего холестерина, адипонектина, малонового диальдегида, концентрацию фактора некроза опухолей- α , скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. У части пациентов проводился тест «Фибромакс».

Наблюдалось значительное увеличение креатинина крови и уменьшение скорости клубочковой фильтрации во всех трех группах пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени по отношению к группе контроля ($p < 0,001$).

При сравнении показателей функции почек между группами больных с гипертонической болезнью с и без коморбидности с неалкогольной жировой болезнью печени, оказалось, что по показателям микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации достоверной разницы нет. При этом креатинин крови был выше в группе коморбидности. Аналогичной была ситуация при сравнении групп больных с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией с и без коморбидности с неалкогольной жировой болезнью печени.

Было зафиксировано наличие различной силы корреляционных связей во всех трех группах между скоростью клубочковой фильтрации и: длительностью неалкогольной жировой болезни печени, индексом массы тела, эндотелий зависимой вазодилатацией, фактором некроза опухолей-альфа, малоновым диальдегидом, ФиброТест, пульсационным индексом общей печеночной артерии. По показателям артериального давления, гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, индекса НОМА и адипонектина было обнаружено важную, по нашему мнению, разницу между группами.

Также по данным дисперсионного анализа ANOVA было доказано значительное влияние на функцию почек отдельно фактора «стеатоз печени» и фактора «артериальная гипертензия».

Почечная функция нарушается у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Коморбидность с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией делает эти нарушения более значительными, что может иметь существенное отягчающее значение в патогенезе этой коморбидности. Уровень креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации имеют корреляционные связи с длительностью неалкогольной жировой болезнью печени и артериальной гипертензии, ожирением, показателями оксидативного стресса и воспаления, маркерами печеночного поражения, артериальным давлением, дислипидемией. Диапазон этих корреляций является различным в зависимости от наличия и типа коморбидности, что может существенно влиять на патогенез этих состояний.

Ключевые слова: нарушение функции почек, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия

UDC 616.36-003.826-06: 616.12-008.331.1: 616.61

Renal Function in Non-Alcoholic Liver Disease and in its Comorbidity with Arterial Hypertension **Prosolenko K. O.**

Abstract. Today, it is recognized that non-alcoholic fatty liver disease is a polymorbid disease. In particular, close relationships between non-alcoholic fatty liver disease and heart and kidney damage have been demonstrated.

The purpose of the work was to study the status of renal function in patients with non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity with hypertension or renoparenchymal arterial hypertension, with determination of the most important factors that may influence the progression of these diseases.

Material and methods. The study object was 329 patients, including non-alcoholic fatty liver disease in 60 patients, co-morbidity non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension in 121 patients, co-morbidity non-alcoholic fatty liver disease and renoparenchymal arterial hypertension in 88 patients, 30 patients with renoparenchymal arterial hypertension, 30 patients with essential arterial hypertension. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Clinical examination of patients included evaluation of objective examination parameters, including anthropometric data and blood pressure by standard methods. We also conducted ultrasound examination of the liver and blood vessels. Blood biochemical parameters were determined by standard conventional methods. In the

course of study we determined: gamma-glutamyltranspeptidase, insulin levels with determination of HOMA index, creatinine, total cholesterol, adiponectin levels, malondialdehyde, tumor necrosis factor- α . Fibromax test was performed in some patients.

Results and discussion. A significant increase in blood creatinine and a decrease in glomerular filtration rate were observed in all three groups of patients with non-alcoholic fatty liver disease relative to the control group ($p < 0.001$).

When comparing the renal impairment between groups of patients with essential hypertension with and without comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease, we found out that there was no significant difference in microalbuminuria and glomerular filtration rate. But blood creatinine was higher in the comorbidity group. The situation was similar when comparing groups of patients with renoparenchymal arterial hypertension with and without comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease.

We detected the presence of different strengths of correlation in all three groups between the speed of glomerular filtration and duration of non-alcoholic fatty liver disease, body mass index, endothelium-dependent vasodilation, tumor necrosis factor- α , malondialdehyde, FibroTest. We found a significant difference between the groups in terms of blood pressure, gamma-glutamyltranspeptidase, total cholesterol, HOMA index and adiponectin.

ANOVA analysis proved the significant influence of factor "liver steatosis" and factor "arterial hypertension" on renal function.

Conclusion. Renal function is impaired in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension makes these disorders more significant, which can have an important aggravating role in the pathogenesis of this comorbidity. Blood creatinine levels and glomerular filtration rates are correlated with the duration of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension, obesity, oxidative stress and inflammation, markers of hepatic impairment, blood pressure, dyslipidemia. The range of these correlations varies depending on the presence and type of comorbidity that can significantly affect the pathogenesis of these conditions.

Keywords: renal dysfunction, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.194

УДК 616.329-002-02:616.33-008.17]-092-07:616.441-008.64

Рева Т. В., Трефаненко І. В., Шумко Г. І.,
Шупер В. О., Рева В. Б.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці, Україна

tetyana.reva@gmail.com

Діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, зокрема при наявності супутніх захворювань, утруднена через відсутність «золотого стандарту» обстеження, а також існування багатьох позастравохідних «масок». Поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та гіпотиреозу призводить до змін в перебігу захворювання, клінічної картини, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз. Гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у коморбідності з гіпотиреозом обтяжує перебіг захворювання та призводить до частого розвитку лужного рефлюксу. Метою дослідження було визначити основні патоморфологічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за умов коморбідності з гіпотиреозом. В результаті роботи було обстежено 100 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у коморбідності з гіпотиреозом (основна група). Середній вік хворих склав 49,9 років. Чоловіків було 18 (18 %), жінок – 82 (82 %). Контрольну групу становили 30 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (з кислими рефлюксами). Комплексне дослідження включало опитування, огляд, лабораторне та інструментальне дослідження. Характер гістологічних змін слизової оболонки стравоходу оцінювали за допомогою шкали оцінки морфологічних змін стравоходу та езофагопатичного індексу. У патоморфологічній картині при лужному рефлюксі відмічено переважання гіперрегенераторних змін над запальними, тоді як при кислому рефлюксі, навпаки, запальна інфільтрація епітелію та підслизового шару оболонки стравоходу переважала над гіперрегенераторними змінами. Езофагопатичний показник при лужному рефлюксі становив $EPI=2,29\pm0,08$, а при кислотному рефлюксі значно нижчий $EPI=1,94\pm0,19$ ($p<0,05$). У хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із гіпотиреозом з лужним рефлюксом (5 %) виявляли циліндричну шлункову і спеціалізовану кишкову метаплазію спостерігали переважно на фоні потовщеного, із спонгіозом багатошарового плоского епіте-

лію. У випадках із стравоходом Барретта у пацієнтів гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із кислим рефлюксом (30 %) при шлунковій та спеціалізованій кишковій метаплазії багатошарового плоского епітелію виявляли субепітеліальну запальну поліморфно-клітинну інфільтрацію; багатошаровий плоский епітелій у цих випадках також був потовщений, із спонгіозом.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпотиреоз, коморбідність, морфологічні зміни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з найбільш поширених хронічних гастроентерологічних захворювань. Має чітку тенденцію до постійного зростання захворюваності не тільки у розвинених країнах Європи і США, але й у країнах Азії [1]. ГЕРХ характеризується високим рівнем рецидивів, суттєвим негативним впливом на якість життя пацієнтів [2]. Не дивлячись на очевидні успіхи, досягнуті у вивченні цієї патології, діагностика й лікування ГЕРХ залишається актуальним питанням сьогодення [3]. За даними досліджень, проведених у різних країнах, кількість людей, що страждають від печії, коливається від 30 до 60 % населення, спостерігається однаково часто у чоловіків і жінок. Проте печія являє собою один з основних симптомів захворювання, пов'язаного із закиданням шлункового вмісту у стравохід, і не тільки погіршує якість життя пацієнтів і пов'язана з ризиком розвитку ерозійних (у тому числі і пухлинних) уражень стравоходу [4].

Деталізуючи проблему ГЕРХ та беручи до уваги мультифакторність як провідний етіологічний чинник у розвитку захворювання, можна дійти

висновку, що ГЕРХ являє собою доволі актуальне питання сьогодення і виступає як одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, в тому числі у пацієнтів старшого віку з коморбідною патологією [5, 6]. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалася з 2009 р. і, на жаль, дані ще не є повними і становлять 10 випадків на 1000 населення. Аналіз епідеміологічних даних свідчить, що поширеність ГЕРХ в Україні становить 11,1 %. Розповсюдженість ГЕРХ зростає зі збільшенням віку респондентів, що призводить до зміни структури клінічної картини захворювання та домінування позастравохідних проявів захворювання [5, 7].

Тиреоїдна патологія у теперішній час стала однією з найбільш розповсюджених у структурі ендокринних захворювань. В структурі зобної ендемії одне з вагомих місць займає як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз, який є клінічним маркером аутоімунного тиреоїдиту [8, 9]. Розповсюдженість маніфестного первинного гіпотиреозу складає 0,2-2 %, субклінічного – до 10 % у жінок і до 3% у чоловіків. Одними з найбільш характерних клінічних проявів гіпотиреозу є зміни з боку травного каналу. Останні є результатом недостатньої дії тиреоїдних гормонів і, як правило, зникають після досягнення еутиреозу. Поєднання ГЕРХ та гіпотиреозу обтяжує перебіг захворювання, клінічної картини, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз.

Мета дослідження – визначити основні патоморфологічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за умов коморбідності з гіпотиреозом.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 100 хворих на ГЕРХ зі зниженою функцією щитоподібної залози (основна група). Середній вік хворих склав 49,9 років. Чоловіків було 18 (18 %), жінок – 82 (82 %). Контрольну групу становили 30 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (з кислотними рефлюксами). Комплексне дослідження включало опитування, огляд, лабораторне та інструментальне дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У всіх хворих оцінювали характер патоморфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травного тракту за даними езофагогастродуодено-

скопії та гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки нижньої третини стравоходу в зоні Z-лінії, на 1 см вище та нижче за неї. Репрезентативними вважали гістологічні препарати, що містили не менше трьох сосочків та базальний шар слизової оболонки в полі зору при збільшенні $\times 100$, що вказує на достатню кількість біоптату та правильну орієнтацію його у процесі виготовлення зрізів. Достовірність розбіжностей (р) оцінювали за t-критерієм Ст'юдента, відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Причинами, що сприяють розвитку ГЕРХ, є: зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктера; зниження здатності стравоходу до самоочищення (стравохідного кліренсу); пошкоджуючі властивості вмісту шлунка та/або дванадцятипалої кишки, що закидається в стравохід; нездатність слизової оболонки стравоходу протистояти пошкодуючій дії кислоти і пепсину – порушення структурної цілісності, кровопостачання, недостатня продукція факторів епітеліального захисту стравоходу слинними залозами і залозами підслизового шару стравоходу; порушення випорожнення шлунка, підвищення інтрагастрального тиску за рахунок спазму воротаря і гіпертонуусу шлунка (виразкова хвороба); підвищення внутрішньочеревного тиску (метеоризм).

Зростання ІМТ у хворих на ГЕРХ провокує розвиток значних змін у слизовій оболонці стравоходу, що проявляється у гіперплазії базальних клітин, більш частій інфільтрації нейтрофілами, появою ерозивно-некротичного ураження стравоходу; ризик ерозивного ураження слизової оболонки стравоходу зростає при перевищенні ІМТ $24,6 \text{ кг/м}^2$ [10].

На тлі зниження функції щитоподібної залози відбуваються порушення ліпідного обміну із розвитком ожиріння, функціональної активності травного каналу: уповільнення шлункової евакуації, розвиток хронічного дуоденостазу, дуоденогастрального рефлюксу, що, в свою чергу, призводить до підвищення внутрішньошлункового тиску і провокує гастроєзофагеальний рефлюкс. У хворих зі зниженою функцією щитоподібної залози відбувається зниження секреторної активності слизової оболонки шлунка, що проявляється гіпо- чи ахлоргідрією, яка, в свою чергу, спричинює зниження тонуусу пілоруса та нижнього стравохідного сфінктера.

При проведенні рН-метрії стравоходу виявлено, що у 63 пацієнтів значення рН було у межах норми і в середньому склало $6,8 \pm 0,2$. А у інших 37 пацієнтів відмічено підвищення рівня рН до $7,6 \pm 0,2$. Під час ендоскопічного дослідження катаральний езофагіт діагностовано у 36 (36,4 %) хворих, ерозивний – у 17 (17,2 %), у 47 (47,5 %) хворих

змін зі сторони слизової оболонки шлунка не виявлено. При рентгеноскопичному обстеженні виявлено сповільнення шлункової евакуації у 87 пацієнтів, дуоденогастральний рефлюкс діагностовано у 75 хворих, а гастроєзофагеальний рефлюкс виявлено у 100 %.

При оцінці характеру гістологічних змін слизової оболонки стравоходу використовували шкали оцінки морфологічних змін стравоходу та введений нами езофагопатичний індекс (ЕПІ), отриманий при суммації двох вказаних бальних систем. У кожній групі встановлювали абсолютну та відносну (з достовірністю 95 %) частоту таких гістологічних ознак, як гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію, його набряк та розшарування; ектазія судин та крововиливи; подовження сосочків, акантоз, паракератоз; інфільтрація епітелію еозинофілами та/або нейтрофільними лейкоцитами.

Алгоритм оцінки гістологічних змін в слизовій оболонці стравоходу, в основу якого закладено товщину базального шару, висоту сосочків, ступінь запальної інфільтрації епітелію, запальну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки, ширину міжклітинних просторів. Відповідно до поставлених завдань при аналізі даних морфометричного дослідження слизової оболонки стравоходу в групах хворих з лужним (I група) та кислим (II група) рефлюксом було встановлено, що найбільш виражені гістологічні зміни спостерігаються у хворих I групи. Езофагопатичний індекс при лужному рефлюксі склав $ЕПІ=2,29\pm0,08$. Цей індекс був істотно нижчий при кислому рефлюксі II групи $ЕПІ=1,94\pm0,19$ ($p<0,05$). При порівнянні ступеня вираженості різних компонентів гістологічної картини слизової оболонки стравоходу, встановлено, що особливістю морфологічної картини в I групі є переважання гіперрегенераторних змін над запальними ($p<0,01$), тоді як в II групі (кислий рефлюкс), навпаки, запальна інфільтрація епітелію та підслизового шару оболонки стравоходу переважала над регенераторними змінами (табл. 1). Ступінь вираженості розширення міжклітинних просторів при кислому та лужному рефлюксі не мала достовірних відмінностей.

У пацієнтів I групи із лужним рефлюксом у більшості випадків епітелій був значно потовщений, з акантозом, помірно вираженими гіперкератозом і лейкоплакією. Також спостерігали збільшення висоти сосочків, їх потовщення; субепітеліально у стромі відмічено вогнищеві помірні інфільтрати з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин. У потовщеному покривному багат шаровому плоскому епітелії також відмічали помірне розширення міжклітинних просторів.

Слід зазначити, що у досліджуваних групах із 100 пацієнтів у 14 пацієнтів було діагностовано

Таблиця 1 – Морфометричні показники гістологічних змін слизової оболонки стравоходу в балах у різних групах

Морфометричні показники	I група	II група
	$M\pm m$	$M\pm m$
Гіперплазія клітин базального шару	$1,83\pm0,02^{**\#}$	$0,9\pm0,03$
Збільшення висоти сосочків	$1,71\pm0,03^{**}$	$0,7\pm0,03$
Запальна інфільтрація епітелію	$1,1\pm0,04$	$1,89\pm0,02^{**}$
Запальна інфільтрація власної пластинки	$0,42\pm0,02$	$1,76\pm0,03^{**\#}$
Ширина міжклітинних просторів	$2,04\pm0,04$	$1,98\pm0,03$

Примітки: ** - $p<0,01$ при порівнянні груп; # - $p<0,01$ при порівнянні у середині групи.

стравохід Барретта. У хворих I групи з лужним рефлюксом циліндричну шлункову і спеціалізовану кишкову метаплазію спостерігали переважно на фоні потовщеного, із спонгіозом багат шарового плоского епітелію. У пацієнтів II групи з кислим рефлюксом були відмічені переважно запальні та деструктивні зміни слизової оболонки.

У випадках із стравоходом Барретта у групі пацієнтів із кислим рефлюксом при шлунковій та спеціалізованій кишкової метаплазії багат шарового плоского епітелію виявляли субепітеліальну запальну поліморфно-клітинну інфільтрацію; багат шаровий плоский епітелій у цих випадках також був потовщений, із спонгіозом.

У пацієнтів II групи з кислим рефлюксом на фоні запальних та деструктивних змін слизової оболонки виявлено більше випадків стравоходу Барретта (30 %) порівняно до групи пацієнтів із лужним рефлюксом (5 %).

Обговорення отриманих результатів. Важливе значення має не тільки вивчення морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу, а й її регенераторної здатності, що може бути підставою для оцінки тяжкості захворювання і розробки лікувальних заходів. Типові для ГЕРХ зміни слизової оболонки стравоходу виявляють під час як ендоскопічного дослідження стравоходу (гіперемія, ерозії, зияння кардії, закиди шлункового вмісту в стравохід тощо), так і гістологічного (потовщення базального шару багат шарового плоского епітелію, видовження сосочків епітелію, лейкоцитарна інфільтрація). Однак часто візуально не виявляють змін слизової стравоходу, незважаючи на типову клініку та безперечні гістологічні зміни [11]. Діагностика ГЕРХ, зокрема при наявності супутніх захворювань, утруднена через відсутність "золотого стандарту" обстеження, а також існування багатьох позастравохідних "масок".

На підставі визначених патогенетичних механізмів асоційованого перебігу ГЕРХ та гіпотиреозу розробка прогностичних маркерів прогресування та ускладнення ГЕРХ, поєднаного з гіпотиреозом, дозволить прогнозувати розвиток прогресування та розробити заходи профілактики. Таким чином, у факторах ризику, клінічних проявах ГЕРХ та гіпотиреозу є ознаки, що обтяжують перебіг обох захворювань, а у патогенетичних механізмах – спільні моменти, що обумовлюють спрямування досліджень при поєднанні ГЕРХ та гіпотиреозу.

Висновки. Виникнення ГЕРХ на тлі гіпотиреозу обтяжує перебіг захворювання та призводить до

частого розвитку лужного рефлюксу. Встановлено, що особливістю морфологічної картини при лужному рефлюксі є переважання гіперрегенераторних змін над запальними ($p < 0,01$), тоді як при кислому рефлюксі, навпаки, запальна інфільтрація епітелію та підслизового шару оболонки стравоходу переважала над гіперрегенераторними змінами.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є подальше вивчення патофізіологічних особливостей перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із поєднаним гіпотиреозом з метою покращення ранньої діагностики та ефективного лікування.

References

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014; 63(6): 871–80. PMID: 23853213. PMCID: PMC4046948. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(8): 1900–20. PMID: 16928254. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 308–28. PMID: 23419381. doi: 10.1038/ajg.2012.444
4. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Aug; 51(8): 751–67. PMID: 27325300. DOI: 10.1007/s00535-016-1227-8
5. Fadeenko GD, Gridnev AE. *Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni: pishchevodnye, vnepishchevodnye proyavleniya i komorbidnost*. Ed by AN Belovol. Kiev: Biblioteka «Zdorovya Ukrainy»; 2014. 376 p. [Russian]
6. Osadchuk MA, Svistunova AA, Osadchuk MM, i dr. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni kak mul'tidisciplinarnaya patologiya. *Poliklinika*. 2013; 4: 88–96. [Russian]
7. Prykhodko Vlu, Morieva Dlu. Osoblyvosti perebihu hastroezofahealnoi refluksnoi khvoroby u litnikh liudei. *Probl stareniya y dolholetiya*. 2015; 24(1): 58–77. [Ukrainian]
8. Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017 Dec; 40(12): 1289–301. PMID: 28695483. Doi: 10.1007/s40618-017-0706-y.
9. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005; 22(1): 23–38. PMID: 15663347. DOI: 10.2165/00002512-200522010-00002
10. Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, Lin L, Cui RL, Zhang HJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology. *J Dig Dis*. 2014; 15(5): 230–8. PMID: 24528678. DOI: 10.1111/1751-2980.12135

УДК 616.329-002-02:616.33-008.17]-092-07:616.441-008.64

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Рева Т. В., Трефаненко И. В., Шумко Г. И., Шупер В. А., Рева В. Б.

Резюме. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности при наличии сопутствующих заболеваний, затруднена из-за отсутствия «золотого стандарта» обследования, а также существование многих внепищеводных «масок». Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гипотиреоза приводит к изменениям в течении заболевания, клинической картины, снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в коморбидности с гипотиреозом отягощает течение заболевания и приводит к частому развитию щелочного рефлюкса. *Целью исследования* было определить основные патоморфологические особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях коморбидности с гипотиреозом. *Результаты.* В результате работы было обследовано 100 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в коморбидности с гипотиреозом (основная группа). Средний возраст больных составил 49,9 лет. Мужчин было 18 (18 %), женщин – 82 (82 %). Контрольную группу составили 30 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (с кислыми рефлюксами). Комплексное исследование включало опрос, осмотр, лабораторное и инструментальное исследование. Характер гистологических изменений слизистой оболочки пищевода оценивали при помощи шкалы оценки морфологических изменений пищевода и эзофагопатического индекса. В пато-

морфологической картине при щелочном рефлюксе отмечено преобладание гиперрегенераторных изменений над воспалительными, тогда как при кислом рефлюксе, наоборот, воспалительная инфильтрация эпителия и подслизистого слоя оболочки пищевода преобладала над гиперрегенераторными изменениями. Эзофагопатический индекс при щелочном рефлюксе был ЭПИ=2,29±0,08, а при кислотном рефлюксе значительно ниже ЭПИ=1,94±0,19 ($p<0,05$). У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с гипотиреозом с щелочным рефлюксом (5 %) обнаруживали цилиндрическую желудочную и специализированную кишечную метаплазию наблюдали преимущественно на фоне утолщенного, с спонгиозом многослойного плоского эпителия. В случаях с пищеводом Барретта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с кислым рефлюксом (30 %) при желудочной и специализированной кишечной метаплазии многослойного плоского эпителия обнаруживали субэпителиальную воспалительную полиморфно-клеточную инфильтрацию; многослойный плоский эпителий в этих случаях также был утолщенный, со спонгиозом.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипотиреоз, коморбидность, морфологические изменения.

UDC 616.329-002-02:616.33-008.17]-092-07:616.441-008.64

Pathomorphological Aspects of Gastroesophageal Reflex Disease Diagnostics in Condition of Comorbidity with Hypothyroidism

Reva T. V., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Shuper V. O., Reva V. B.

Abstract. The current paradigm of gastroesophageal reflux disease diagnosis hinges on the identification of oesophageal mucosal lesions or troublesome symptoms caused by gastro-oesophageal reflux. The primary determinant of mucosal injury is excessive oesophageal acid exposure attributable to anatomical or physiological defects of the oesophagogastric junction and oesophageal peristalsis. Gastroesophageal reflux disease symptoms, however, have multiple potential determinants including the number of reflux episodes, the proximal extent to which the refluxate migrates, the acidity of the refluxate, oesophageal hypersensitivity and cognitive hypervigilance. Consequently, depending on the clinical context, the defining features of gastroesophageal reflux disease can be pathology, physiology or symptomatology. The morphology of gastroesophageal reflux disease depends on the duration of contact between the esophageal mucosa and refluxed stomach contents. Consequently, the amount of refluxed material, frequency of reflux occurrence, and quickness of refluxed material clearance are all variables. Endocrine disorders are common, and the effects of endocrine disorders present with a wide range of clinical manifestations. Digestive symptoms or signs may also reveal signs of thyroid disease and, when ignored or underestimated, diagnosis may be delayed and serious consequences may occur. Patients with adult gland thyroid deficiency may cause gastrointestinal manifestations, such as gastroesophageal reflux disease.

The purpose of the study was to determine the main pathomorphological features of the course of gastroesophageal reflux disease in the conditions of comorbidity with hypothyroidism.

Material and methods. The study the characteristics of morphological changes of the esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of hypothyroidism. Nature of the histological changes of the esophageal mucosa was assessed using a rating scale of morphological changes of the esophagus and the esophagopathic index.

Results and discussion. The combination of gastroesophageal reflux disease and hypothyroidism leads to changes in the course of the disease and the clinical picture, reduces efficiency of treatment and worsens the prognosis. The occurrence of gastroesophageal reflux disease in comorbidity with hypothyroidism complicates the course of the disease and leads to the frequent development of alkaline reflux. In the pathomorphological picture gastroesophageal reflux disease with alkaline reflux marked predominance of hyperregenerative changes over inflammatory of the esophageal mucosa, but when acid reflux, on the contrary, inflammatory infiltration of the epithelium and submucosal layer of the esophagus prevailed over the hyperregenerative changes. The esophagopathic index at alkaline reflux was $EPI=2.29 \pm 0.08$ and at acidic reflux significantly lower $EPI = 1.94 \pm 0.19$ ($p<0.05$). In patients with gastroesophageal reflux disease with hypothyroidism with alkaline reflux (5 %), cylindrical gastric and specialized intestinal metaplasia were observed mainly on the background of thickened, with spongiosis, stratified squamous epithelium.

Conclusion. In cases with Barrett's esophagus, patients with gastroesophageal reflux disease with acid reflux (30 %) with gastric and specialized intestinal metaplasia of stratified squamous epithelium showed subepithelial incendiary polymorphic cell infiltration; stratified squamous epithelium in these cases was also thickened, with spongiosis.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, hypothyroidism, comorbidity, morphological changes.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.199

УДК [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

Ткаченко Н. О.¹, Синельник В. П.²,
Проценко О. С.¹

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ–6 У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

¹Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна²Харківський національний медичний університет, Україна

nataly_tkachenko@i.ua

З метою визначення та оцінки показників інтерлейкіну–1 бета (ІЛ–1 бета) та інтерлейкіну–6 (ІЛ–6) в сироватці крові до та після лікування, з додатковим включенням до стандартної терапії препарату актовегін® «Такеда Австрія ГмбХ» було обстежено 62 ліквідаторів аварії на ЧАЕС хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, із них 87,1% чоловіків та 12,9% жінок. В залежності від терапії, що була проведена, хворі були розподілені на наступні групи: перша група – 31 пацієнт, середній вік яких склав $59,5 \pm 0,8$ років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми); друга група – 31 пацієнт, середній вік яких склав $58,5 \pm 0,9$ років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми) та додатково отримували препарат актовегін по 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування. Аналізуючи показник ІЛ–6 в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою встановлено що, середній рівень показника ІЛ–6 хворих, першої групи до отримання стандартної терапії складав $48,08 \pm 0,63$ пг/мл та був статистично достовірно нижче, відповідно до показника ІЛ–6 у хворих другої групи, $51,41 \pm 0,76$ пг/мл. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування.

Таким чином, доведено, що після проведеного лікування, як за стандартної схемою, так і з додатковим включенням актовегіну, у хворих на гіперто-

нічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою показники ІЛ–1 бета та ІЛ–6 статистично достовірно знизилися порівняно з показниками до лікування, $p \leq 0,001$, при цьому відмічалася дещо краща тенденцією до зменшення на фоні проведення стандартного лікування з додаванням актовегіну.

Ключові слова: ліквідатори аварії на ЧАЕС, інтерлейкін–1 бета, інтерлейкін–6, гіпертонічна хвороба з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, а саме колективної науково–дослідної роботи кафедри терапії, ревматології і клінічної фармакології «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», № держ. реєстрації 0110U002441.

Вступ. За даними чисельних досліджень, в останні роки, у структурі захворюваності, на етапі віддалених наслідків серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС переважають захворювання серцево–судинної системи [1]. Особливістю розвитку сучасної клінічної медицини є факт того, що різні захворювання втрачають свій мононозологічний характер та набувають статусу коморбідності [2]. Одним з найбільш частих коморбідних станів є поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Причинами поліморбідності є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно–наслідковий зв'язок або випадкове поєднання захворювань [3]. В патогенезі ГХ відводиться важлива роль інтерлейкінам, які регулюють стан судинного тонуусу, що відіграє

роль і в патогенезі ГЕРХ [4]. Інтерлейкін–1 бета (ІЛ–1 бета) відноситься до ключових прозапальних цитокінів, представляє собою поліпептид с молекулярною масою 15 кДа. ІЛ–1 бета ініціює і регулює запальні, імунні процеси, активує нейротрофіли, Т– і В–лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів, молекул адгезії, простагландинів. Інтерлейкін–6 (ІЛ–6) – мультифункціональний, плейотропний прозапальний цитокін з молекулярною масою 26 кДа, синтезується різними типами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, включаючи Т– і В–лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, макрофагами/моноцитами. ІЛ–6, так само як і ІЛ–1 бета, ініціює синтез білків гострої фази. Підвищення рівнів ІЛ–1 бета та ІЛ–6 асоціюється з повторними коронарними подіями у хворих на ГХ [5].

Мета дослідження – визначити та оцінити показники ІЛ–1 бета та ІЛ–6 в сироватці крові у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ до та після лікування, з додатковим включенням до стандартної терапії препарату актовегін® «Такеда Австрія ГмбХ».

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 62 пацієнта – хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), із них 87,1% чоловіків та 12,9% жінок. Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та спостерігалися амбулаторно у поліклінічному відділенні КЗОЗ «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» м. Харкова. Для подальшого вирішення завдань дослідження хворі на ГХ з супутньою ГЕРХ в залежності від терапії, що була проведена, були розподілені на наступні групи:

- перша група – 31 пацієнт (27 (87,0%) чоловіків, 4 (13,0%) жінки), від 49 до 69 року, середній вік яких складав $59,5 \pm 0,8$ років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми);
- друга група – 31 пацієнт (27 (87,0%) чоловіків, 4 (13,0%) жінки), від 49 до 68 років, середній вік яких склав $58,5 \pm 0,9$ років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми) та додатково отримували препарат актовегін по 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно.

До контрольної групи входило 20 практично здорових людей, які за віком і статтю відповідали пацієнтам основної групи та групи порівняння. Відбір осіб проводили шляхом детального збору анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, лабораторно–інструментальних методів дослідження. До даної групи були включені особи, результати об'єктивного та загально–

клінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку серцево–судинної та шлунково–кишкової систем.

З метою визначення та оцінки показників ІЛ–1 бета та ІЛ–6 використовувався набір реагентів. Набір «ІНТЕРЛЕЙКІН–1 бета–ІФА–БЕСТ», (Росія) призначений для імуноферментного визначення концентрації людського ІЛ–1–бета в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах. Принцип методу: метод визначення заснований на тристадійному «сендвіч»–варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно– і поліклональних антитіл до ІЛ–1–бета. Для визначення ІЛ–6–бета використовувався набір реагентів «ІНТЕРЛЕЙКІН–6–ІФА–БЕСТ», (Росія). Також метод визначення оснований на твердофазному «сендвіч»–варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ–6, які сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшету, кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ–6 з біотином і калібровочні зразки, які містять ІЛ–6.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково–медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

При порівнянні двох незалежних груп використовувався t–критерій Стьюдента для ознак з гаусовським розподілом і U–критерій Манна – Уїтні (МУ) для ознак з ненормальним розподілом [6].

Результати дослідження та їх обговорення.

При госпіталізації до стаціонару були оцінені показники середнього рівня ІЛ–1 бета до проведення терапії у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, відповідно до контрольної групи. У групі хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ середній рівень ІЛ–1 складав $37,46 \pm 0,61$ пг/мл, різниця показника відповідно здорових – $p \leq 0,001$. В залежності від статі також встановлено статистично достовірну різницю в показниках ($p \leq 0,001$), як хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ чоловіків так і жінок, відповідно до контрольної групи; $37,55 \pm 0,69$ пг/мл та $36,99 \pm 1,11$ пг/мл; $15,96 \pm 0,66$ пг/мл та $16,07 \pm 0,88$ пг/мл. Таким чином, середній рівень ІЛ–1 бета в контрольній групі статистично нижче, ніж у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як в цілому, так і залежно від статі. Аналізуючи показник ІЛ–1 бета сироватки крові хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, встановлено що, середній рівень показника ІЛ–1 бета у хворих першої групи

до отримання стандартної терапії складав $37,65 \pm 0,32$ пг/мл та був без статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) відповідно до показника ІЛ–1 бета хворих другої групи, $37,26 \pm 1,18$ пг/мл.

Через 3 міс після проведеного лікування в амбулаторно–поліклінічних умовах повторно було взято кров на визначення ІЛ–1 бета. Так, середній рівень ІЛ–1 бета у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ першої групи після проведеного стандартного лікування статистично достовірно знизився, $32,04 \pm 0,27$ пг/мл, в порівнянні з показником ІЛ–1 бета до лікування, за критерієм МУ, ($T=355,0$; $Z=6,104$; $p=0,000$). Середній показник рівня ІЛ–1 хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ другої групи після проведеного лікування складав $32,09 \pm 1,21$ пг/мл та був статистично достовірно нижче, ніж показник до лікування, за критерієм МУ, ($T=6534,5$; $Z=2,818$; $p=0,005$). Отже, у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування.

Також, при госпіталізації у хворих визначали рівень ІЛ–6 в сироватці крові. Початково, були оцінені показники середнього рівня ІЛ–6 до проведення терапії у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, відповідно до контрольної групи. Середній рівень ІЛ–6 складав $49,74 \pm 0,54$ пг/мл, різниця показника відповідно здорових – $p \leq 0,001$. В залежності від статі також встановлена статистично достовірна різниця в показниках ($p \leq 0,001$), як хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ чоловіків так і жінок, відповідно до контрольної групи; $49,94 \pm 0,59$ пг/мл та $48,65 \pm 1,40$ пг/мл, $22,94 \pm 0,88$ пг/мл та $19,68 \pm 0,38$ пг/мл. Таким чином, середній рівень ІЛ–6 в контрольній групі статистично нижче, ніж у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як в цілому, так і залежно від статі.

Аналізуючи показник ІЛ–6 в сироватці крові хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ встановлено що, середній рівень показника ІЛ–6 хворих, першої групи до отримання стандартної терапії складав

$48,08 \pm 0,63$ пг/мл та був статистично достовірно нижче, відповідно до показника ІЛ–6 хворих другої групи, $51,41 \pm 0,76$ пг/мл.

Через 3 міс після проведеного лікування в амбулаторно–поліклінічних умовах повторно було взято сироватку крові для оцінки рівня показника ІЛ–6.

Так, середній рівень ІЛ–6 у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ першої групи статистично достовірно знизився, порівняно з показниками ІЛ–6 до лікування, та складав $41,28 \pm 0,67$ пг/мл, $p \leq 0,001$, за критерієм МУ, ($T=411,0$; $Z=5,079$; $p=0,000$). Середній показник рівня хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ другої групи після проведеного лікування складав $44,55 \pm 0,95$ пг/мл та був також статистично нижче, за критерієм МУ, ($T=418,0$; $Z=4,951$; $p=0,000$), порівняно з показником до лікування, $p \leq 0,001$. Отже, у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень середнього показника ІЛ–6 сироватки крові статистично достовірно знизився порівняно з показниками до лікування, $p \leq 0,001$. Значима роль прозапальних цитокінів в виникненні серцево–судинних захворювань з супутньою патологією підтверджується і іншими авторами [7].

Висновки. Доведено, що після проведеного лікування, як за стандартної схемою, так і з додатковим включенням актовегіну у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ показник ІЛ–1 бета та ІЛ–6 статистично достовірно знизився порівняно з показниками до лікування, $p \leq 0,001$, при цьому відмічалася дещо краща тенденція до зменшення на фоні проведення стандартного лікування з додаванням актовегіну.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше вивчення та оцінка показників в сироватці крові ІЛ–1 бета та ІЛ–6 у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в динаміці, що надасть можливість вдосконалити та покращити стандартні схеми терапії даної категорії хворих.

References

1. Zazdravnov AA. Gipertonichna khvoroba u patsiyentiv pokhlyogo viku: aktsent na sotsialni aspekty zakhvoryuvannya [Hypertension in the elderly: an emphasis on social aspects of the disease]. *Semeynaya medytyna*. 2016; 2 (64): 87–9. [Ukrainian]
2. Porovskyy YaV, Tetenev FF. Komorbydnost vo vrachebnoy praktyke [Comorbidity in medical practice]. *Sybyrskoe medytynskoe obozrenye*. 2015; 4: 5–10. [Russian] doi: 10.20333/25000136–2015–4–5–10
3. Andreeva EY. Osobennosti lecheniya patsiyentov s gastroezofagealnoy refluksnoy boleznnyu [Features of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease]. *Kazanskyy medytynskyy zhurnal*. 2018; 1(99): 78–84. [Russian] doi: 10.17816/KMJ2018–078
4. Parakhonsky AP. Rol ynterleykyna–6 v serdechno–sosudystoy patologyy u bolnykh revmatoydnykh artrytom [The role of interleukin–6 in cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis]. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2018; 2–2(18): 76–83. [Russian]
5. Guzmán C, Hallal–Calleros C, López–Griego L, Morales–Montor J. Interleukin–6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network. *The Open Neuroendocrinology Journal*. 2010; 3: 152–60.

6. Rebrova OYu. *Statysticheskyy analiz medytynskyykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh programm STATIS-TICA*. M: MedyaSfera; 2006. 312 p. [Russian]
7. Popkova TV, Novyкова DS, Nasonov EL. Ynterleykyn 6 y serdechno-sosudystaya patologyya pry revmatoydnom artryte [Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-praktycheskaya revmatologyya*. 2011; 4: 64–72. [Russian]

УДК [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1–БЕТА
И ИНТЕРЛЕЙКИНА–6 У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС,
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Ткаченко Н. А., Синельник В. П., Проценко Е. С.

Резюме. С целью определения и оценки показателей ИЛ–1 бета и ИЛ–6 в сыворотке крови до и после лечения, с дополнительным включением к стандартной терапии препарата актовегин® «Такеда Австрия ГмбХ» было обследовано 62 ликвидатора аварии на ЧАЭС больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Из них 87,1% мужчин и 12,9% женщин. В зависимости от проводимой терапии, больные были разделены на следующие группы: первая группа – 31 пациент, средний возраст которых составил $59,5 \pm 0,8$ лет, получали стандартную терапию (в соответствии с нозологической формой), вторая группа – 31 пациент, средний возраст которых составил $58,5 \pm 0,9$ лет, получали стандартную терапию (в соответствии с нозологической формой) и дополнительно получали препарат актовегин по 200 мг 1 раз в сутки. У больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, как первой, так и второй группы после проведенного лечения уровень ИЛ–1 бета статистически достоверно снизился по сравнению с показателем до лечения. Анализируя показатель ИЛ–6 в сыворотке крови больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью установлено, что средний уровень показателя ИЛ–6 у больных первой группы до получения стандартной терапии составлял $48,08 \pm 0,63$ пг/мл и был статистически достоверно ниже, в соответствии с показателями ИЛ–6 больных второй группы, $51,41 \pm 0,76$ пг/мл. У больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, как первой, так и второй группы после проведенного лечения уровень ИЛ–1 бета статистически достоверно снизился по сравнению с показателем до лечения.

Таким образом, доказано, что после проведенного лечения, как при стандартной схеме лечения, так и с дополнительным включением актовегина у больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показатели ИЛ–1 бета и ИЛ–6 статистически достоверно снизились по сравнению с показателями до лечения, $p \leq 0,001$, при этом отмечалась несколько лучше тенденция к уменьшению на фоне проведения стандартного лечения с дополнительным включением актовегина.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, интерлейкин–1 бета, интерлейкин–6, гипертоническая болезнь с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

UDC [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

**Analysis of Indicators of Interleukin 1–Beta and Interleukin–6 in Liquidators
of Accident at the Chernobyl Nuclear Power Station, Patients with Hypertensive Diseases
Associated with Gastroesophageal Reflux Disease in Dynamics of Treatment**

Tkachenko N. A., Sinelnik V. P., Protsenko E. S.

Abstract. The purpose of the study was to determine and evaluate the IL–1 beta and IL–6 indices in the serum of Chernobyl disaster liquidators with concomitant gastroesophageal reflux disease before and after treatment, with additional inclusion of actovegin ® Takeda Austria GmbH into the standard therapy.

Material and methods. We examined 62 liquidators of accident at the Chernobyl nuclear power station with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease. There were 87.1% men and 12.9% women. Depending on the therapy performed, they were divided into the following groups: the first group included 31 patient (27 (87.0%) men, and 4 (13.0%) women), from 49 to 69 years old, mean age was 59.5 ± 0.8 years, who received standard therapy (according to the nosological form). The second group had 31 patients (27 (87.0%) males, and 4 (13.0%) females), aged from 49 to 68, whose average age was 58.5 ± 0.9 years, and who received standard therapy (according to nosological form) and additionally received the drug actovegin 200 mg 1 time per day intravenously.

Results and discussion. The results showed that in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, both in the first and second groups, after the treatment, the level of IL-1 beta was statistically significantly lower compared with the indicator before treatment, $p \leq 0.001$. A similar trend in the reduction of IL-6 in serum compared to the treatment before was observed in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, both in the first and second groups after treatment ($p \leq 0.001$).

The level of IL-6 in the serum was determined in patients during hospitalization. Initially, mid-level IL-6 values were assessed for therapy in patients with hypertensive disease with concomitant gastroesophageal reflux disease, according to the control group. The average level of IL-6 was 49.74 ± 0.54 pg / ml. Depending on the gender, a statistically significant difference in the indices ($p \leq 0.001$) of both hypertensive disease patients with concomitant gastroesophageal reflux disease was also established in men and women compared with the control group; 49.94 ± 0.59 pg / ml and 48.65 ± 1.40 pg / ml, 22.94 ± 0.88 pg / ml and 19.68 ± 0.38 pg / ml. Thus, the mean IL-6 level in the control group was statistically higher than in patients with hypertensive disease and in patients with hypertensive disease with concomitant gastroesophageal reflux disease, on the whole and by gender.

Conclusion. Thus, the study proved that after treatment, according to the standard procedure, and with the additional inclusion of Actovegin in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, the IL-1 beta and IL-6 statistically significantly decreased compared to the pre-treatment rates, $p \leq 0.001$. This was marked by a slightly better tendency towards a decrease on the background of standard treatment with the addition of Actovegin.

Keywords: liquidators of accident at the Chernobyl nuclear power station, interleukin-1 beta, interleukin-6, hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.204

УДК 615.849:616.65-006.6

Трофимов А. В., Старенький В. П., Свиначенко А. А.

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ З ІНДИВІДУАЛЬНИМ ПЛАНУВАННЯМ ОБ'ЄМУ ОПРОМІНЕННЯ ПРИ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОМУ НЕМЕТАСТАТИЧНОМУ РАКУ ПРОСТАТИ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

trofymov@imr.org.ua

Одним з аспектів, що ускладнює якість проведення дистанційної променевої терапії при раку передміхурової залози є її зміщення в малому тазі між сеансами лікування. Інтерфракційний рух є причиною помилок при лікуванні простати через систематичні неточності та анатомічні зміни в малому тазі в результаті фізіологічного наповнення порожнистих органів. У даній статті представлені результати застосування методу індивідуалізованого планування лікування і контролю положення обсягу опромінення при конформній променевої терапії (3D CRT) місцево-поширеного неметастатичного раку передміхурової залози. Даний метод передпроменевої підготовки вперше апробований в Державній Установі «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» і використовується для підготовки пацієнтів з місцево-поширеним неметастатичним раком передміхурової залози до курсу дистанційної променевої терапії, а також для контролю положення обсягу опромінення в інтерфракційному періоді. Ефективність лікування оцінювалася за допомогою критеріїв Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1, 2009p) за даними комп'ютерної томографії, шляхом оцінки динаміки відповіді первинної пухлини, а також за шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.00, 2018p) у вигляді визначення небажаних ефектів методу конформної дистанційної променевої терапії (зміни картини крові, небажані реакції з боку прямої кишки і сечового міхура, а також шкірні порушення). Порівняння проводилося з конвенційним методом планування променевої терапії. Індивідуальний метод підготовки до конформної променевої терапії показав значне збільшення відсотка регресії пухлини з 51,0% до 74,7%. Також, статистично достовірно зафіксовано зниження частоти найбільш поширених і обтяжливих токсичних

наслідків лікування - променевих циститів і проктитів, 39,6% в досліджуваній групі проти 71,4% у контрольній.

Ключові слова: рак передміхурової залози, конформна променева терапія, передпроменева підготовка, обсяг опромінення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом дисертаційної роботи.

Вступ. Сучасна тривимірна конформна радіотерапія (3D-CRT) дозволяє доставляти високі дози до мішені, одночасно знижуючи променеве навантаження на структури, що її оточують. Об'єм високої дози на органи ризику (пряма кишка і сечовий міхур), покриті 90% ізодозою, може бути зменшений більш ніж на 40 % в порівнянні з традиційними, конвенціональними методами [1-2], що призводить до різкого зниження токсичності [3-4]. Одним зі складних технічних аспектів променевої терапії раку передміхурової залози є зміщення простати в малому тазу. Інтерфракційний рух є причиною неточностей при лікуванні простати через систематичні помилки й анатомічні зміни в малому тазі в результаті фізіологічного наповнення сечового міхура [5]. Він був ретельно вивчений з використанням фідучіальних маркерів [6], багаторазового КТ-сканування [7] й ультразвукових досліджень [8]. З метою врахування помилок укладки й інтерфракційного руху мішені та невизначеності положення передміхурової залози від сеансу до сеансу опромінення межі планованого об'єму мішені (PTV) залишаються досить великими, що є фактором, який лімітує оптимізацію 3D-CRT [9-10].

Обґрунтування дослідження. Незмінність положення органу-мішені й органів ризику є важливим принципом променевої терапії раку передміхурової залози (РПЗ). При променевій терапії хворих

на рак даної локалізації може виникати підвищене променеве навантаження на навколишні критичні органи і тканини внаслідок зміщення залози в малому тазі, що відбувається через зміну обсягу сечового міхура. Також обмежуючим фактором для збільшення сумарної осередкової дози при променевої терапії передміхурової залози є токсичність з боку оточуючих її критичних органів. У даних умовах 3D-CRT, спланована на основі запропонованого нами індивідуального конформного способу, гарантує набагато надійніший контроль над симптомами захворювання, що проявляються на різних стадіях раку простати. З метою зниження токсичності та підвищення ефективності променевої терапії раку передміхурової залози зменшуються межі планованого об'єму опромінення шляхом проведення щоденного контролю стану опромінюваного об'єму перед кожним сеансом лікування.

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування хворих місцево-поширеним метастатичним раком простати за допомогою методу індивідуального планування конформної променевої терапії з подальшим контролем положення опромінюваного об'єму в інтерфракційному періоді.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 63 хворих РПЗ T2-T3b, N0-1NM0 стадій. Вік пацієнтів, які увійшли дослідження, варіював від 50 до 78 років, в середньому він склав 63 роки, медіана віку - 63,5 років. Переважна більшість пацієнтів були старше 60 років. Після проведення комплексу необхідних діагностичних процедур, які підтвердили неоперабельність пухлини в зв'язку з місцевою поширеністю раку простати, а також відсутність віддалених метастазів, ці пацієнти стали кандидатами для проведення неoad'ювантної променевої терапії. Вона проводилася в умовах клініки ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» в період з 2012 р. по 2016 р. Передпроменева підготовка проводилася шляхом сканування пацієнта на комп'ютерному томографі з повним сечовим міхуром і вдруге - після його спорожнення. Референсними були КТ-скани з повним сечовим міхуром. Далі, після контурування обсягу опромінення та органів ризику в плануючій системі, було визначено зміщення передміхурової залози і математично доведено залежність її зміщення від наповнюваності сечового міхура. Перед кожним сеансом опромінення, використовуючи ультразвуковий метод візуалізації, визначався обсяг сечового міхура і використовуючи формули проводився розрахунок зміщення органу мішені в трьох напрямках з подальшим корегуванням його положення, для відповідності референсному (патенти на корисну модель «Спосіб передпроменевої підготовки хворого на

рак передміхурової залози» № 97417 і № 106050). Лікування проводилося на лінійному прискорювачі Clinac 600C з енергією фотонів 6 MeV. До групи порівняння були включені пацієнти, які проходили планування до конвенційної дистанційної променевої терапії, а після відбувалося лікування на апараті POKUS-AM з енергією 1,25 MeV.

Оцінка відповіді утворення передміхурової залози на проведене лікування проводилася за допомогою критеріїв RECIST v.1.1. Для цього проводилося комп'ютерно-томографічне дослідження до початку лікування і за місяць після його завершення. Ступінь тяжкості променевих реакцій з боку органів ризику, локальна та гематологічна токсичність оцінювалися згідно зі шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018 рік).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica v. 12.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Оцінюючи ефективність розроблених протоколів, бралися до уваги наступні критерії: токсичність за критеріями CTCAE 5.0 та ступінь регресії пухлини.

Планування курсу терапії було проведено двома способами: традиційним (конвенціональним) і розробленим конформним індивідуалізованим методом.

Чи не головною проблемою, з якою стикається медик в процесі лікування раку простати, можна вважати недостатній локальний контроль над пухлиною. Низька толерантність критичних органів і тканин викликає суттєві обмеження до ескалації СОД променевої терапії. У зв'язку з цим основна мета цього дослідження двоєдина: досягти підвищення ефективності променевої терапії при лікуванні раку простати і в той же час знизити ризики можливих ускладнень. Це можливо при ретельному плануванні курсу радіотерапії — передпроменевої топометричній підготовці, що включає в себе високоточне індивідуалізоване визначення опромінюваного об'єму з подальшим контролем його положення без порушення функціонування здорових органів.

Щоб досягти поставленої мети, було розроблено детальний протокол рентгено-топометричної

підготовки пацієнтів до проведення конформної променевої терапії, а також оцінена ефективність, головними критеріями якої доцільно вважати оцінку динаміки пухлини, а також кількість променевих реакцій з боку критичних органів.

Крім техніко-топометричних аспектів, серед яких можна назвати ступінь зміщення об'ємів опромінення між сеансами ПТ, рівномірність розподілу запропонованої сумарної осередкової дози опромінення та ін., були проаналізовані й інші параметри, серед яких відповідь первинної пухлини і небажані ефекти запропонованого методу індивідуальної конформної променевої терапії.

Оцінка динаміки пухлини відповідала критеріям RECIST 1.1 (2009 г.) і проводилася двічі: до початку радіотерапії та за 1 місяць після її завершення. Токсичність оцінювалася за шкалою CTCAE 5.00 (2018 г.) і також проводилася двічі: в процесі променевої терапії і після її закінчення (термін не перевищував 3 місяці). Оцінити результати спостережень можна на **рисунку 1**, де представлені основні показники динаміки первинної пухлини.

Результати спостережень виглядали наступним чином. В основній групі в середньому діаметр первинного осередка становив 18,2 мм до лікування і 4,6 мм — після лікування. При цьому максимальний діаметр коливався від 7,2 мм до 36,8 мм до лікування, а після лікування цей параметр варіювався в межах від 1,8 мм до 5,95 мм. Регресія пухлини, як видно з діаграми, склала 74,7 %.

Що стосується контрольної групи, то тут в середньому діаметр первинного осередка становив 19,2 мм до лікування і 9,4 мм — після лікування. Максимальний же діаметр знаходився в діапазоні 7,4-34,9 мм до лікування, після лікування діаметр скоротився до 2,4-13,3 мм. Регресія пухлини склала 51 %.

Таким чином, проведений аналіз динаміки максимального діаметра первинного осередку дає всі підстави стверджувати, що ступінь регресії пухлини значно вищий в разі застосування індивідуального методу підготовки до конформної променевої терапії (в середньому на 23,7 %). Продемонстрована різниця, безумовно, може вважатися статистично значущою ($p < 0,05$, ККУ).

Нагадаємо, що головним критерієм ефективності отриманого лікування можна вважати зміну розміру пухлини кожного пацієнта. Саме тому особливо наочними виглядають результати, представлені в **таблиці 1**. У ній ви можете знайти порівняння кількісних показників, пов'язаних з динамікою конкретної пухлини, на

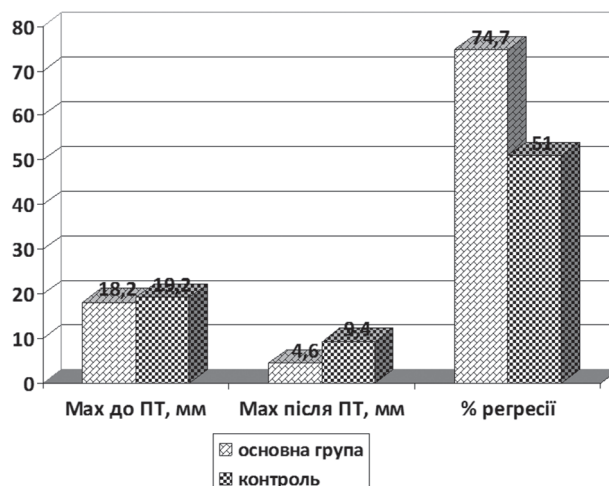


Рис. 1. Відповідь пухлини на лікування раку простати в залежності від протоколу передпроменевої підготовки

двох етапах: до початку лікування променевою терапією та за 1 місяць після її завершення. Оцінка проводилася згідно з критеріями RECIST 1.1.

Симптоматично, що в основній групі значно підвищилася кількість пацієнтів, у яких спостерігається часткова регресія пухлини. У таблиці чітко видно, наскільки значною виявилася різниця, яку забезпечує традиційне і індивідуальне конформне планування. Так, часткова регресія в разі конформної радіотерапії була помічена у 38 пацієнтів (що становить 60,3 %). У той час як в контрольній групі цей показник склав 28,6 % (10 пацієнтів). Ці дані досягають рівня статистичної значущості. У той же час стабілізація стану пацієнтів в обох групах оцінюється приблизно однаково: в межах від -30 % до +20 % референтних даних. Крім того, в контрольній групі було помічено два випадки прогресування захворювання (що становить 5,7 %). В основній групі погіршення стану пацієнтів не виникло. Таким чином, статистична достовірність переваг розробленої методики планування ПТ щодо локального контролю пухлин простати цілком доведена.

Не менш важливим аспектом даного дослідження можна вважати аналіз небажаних ефектів

Таблиця 1 – Відповідь первинного осередку на променеве лікування в залежності від способу передпроменевої підготовки відповідно до критеріїв RECIST 1.1

Протокол лікування / загальна оцінка динаміки пухлини	Часткова регресія		Повна регресія		Стабілізація		Прогресування	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Конформна індивідуалізована за об'ємом ПТ (основна група, n=63)	38	60,3*	—	—	25	39,7*	—	—
Конвенціональна ПТ (контрольна група, n=35)	10	28,6	—	—	23	65,7	2	5,7

Примітка: * — достовірна різниця в порівнянні з контролем.

лікування. Саме він дозволив найбільш доказово відповісти на питання ефективності запропонованого способу застосування індивідуалізованого методу підготовки до конформного лікування у хворих на рак простати.

Для аналізу було обрано шкалу токсичності CTCAE 5.0, згідно з якою реєструвалися і враховувалися різні ускладнення: гематологічні (в тому числі анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія); реакції з боку сечового міхура (цистит); реакції з боку прямої кишки (променевої проктит); шкірні порушення (променевий епідерміт).

У **таблиці 2** представлені результати оцінки токсичності проведеної радіотерапії. Слід підкреслити, що ступінь вираженості порушень, зафіксованих в результаті променевої терапії, у пацієнтів в обох групах була на рівні 1-2 балів. Нагадаємо, що, відповідно до сучасних стандартів, подібний рівень токсичності в цілому вважається прийнятним. Відповідно, нами не проводився розподіл за ступенями токсичності, а аналізу піддавалося тільки загальне число небажаних реакцій.

Таблиця 2 – Токсичність під час отримання променевої терапії у хворих неоперабельним раком простати в залежності від способу передпроменевої підготовки

Показник	Основна група, n=63		Контрольна група, n=35	
	n	%	n	%
Немає токсичності	38	53,6*	10	28,6
Гематологічні реакції	6	9,5	4	11,4
Проктит	10	15,8*	10	28,6
Епідерміт	4	6,3	3	8,5
Цистит	5	7,9*	8	22,8
Всього випадків токсичності 1–2 ст.	25	39,6	25	71,3

Примітка: * — достовірна різниця в порівнянні з контролем ($p < 0,05$, ККУ).

Загальна кількість пацієнтів, які брали участь в дослідженні, становила 98 осіб. Небажані ефекти лікування були виявлені в 50 випадках, причому в основній групі таких порушень було 25 (що складає 39,6 % від загальної кількості токсичних ефектів, викликаних радіотерапією), а в контрольній — 25 (що відповідає 71,3 %).

Абсолютно відсутні небажані ефекти у 28 пацієнтів основної групи, що складає 53,6 % від загального числа хворих. У контрольній же групі цей показник значно нижчий: не виявилось негативних ефектів тільки в 10 випадках, що відповідає 28,6 % пацієнтів. Отримана різниця, без сумніву, є статистично значущою ($p < 0,05$, ККУ) та служить наочним і переконливим аргументом на користь вибору індивідуалізації планованого об'єму опромінення.

Таким чином, застосовувана технологія не тільки виявляється більш ефективною в порівнянні з попереднім традиційним способом, але ще й гарантує меншу токсичність. Використання індивідуалізованої за обсягом 3D CRT дозволяє по можливості уникнути розвитку небажаних ефектів радіотерапії.

Наступним етапом аналізу можна вважати частоту і ступінь вираженості окремих проявів токсичності в розглянутих групах. Важливо підкреслити, що в жодній групі не було помічено важких токсичних реакцій, відповідних III і IV ступеням. Відповідно, це дає повні підстави припустити, що як традиційне, так і індивідуалізоване конформне планування радіотерапії характеризуються дуже задовільною толерантністю, оскільки рівень небажаних ефектів не піднімався вище I або II ступенів.

Розглянемо конкретні негативні реакції на променеву терапію з боку різних органів і систем. Так, у хворих основної групи спостерігався трохи менший вияв гематологічних реакцій в порівнянні з контрольною групою: 9,5 % в основній та 11,4 % в контрольній. Ця різниця, втім, не може вважатися статистично значущою, але фіксує певну тенденцію. Що стосується променевих епідермітів, то вони розвивалися нечасто в обох групах (всього 6,3 % і 8,5 % випадків). Нагадаємо, що ці небажані ефекти не могли й не можуть вважатися лімітуючим фактором для проведення радіотерапії. Промених проктитів в основній групі було зафіксовано значно менше, ніж у контрольній. Так, в разі індивідуалізованої конформної терапії у пацієнтів спостерігалось 15,8 % промених проктитів, а в разі традиційної терапії ця цифра сягала 28,6 %. Різниця приблизно в 1,8 рази досить показова ($p = 0,0028$, КП).

Найбільш демонстративним виявився вплив різних способів планування радіотерапії на розвиток променевого циститу. В основній групі цей негативний ефект від променевої терапії був помічений лише у 5 пацієнтів з 63 (що відповідає 7,9 %). У той час як у випадку конвенційної променевої терапії ознаки променевого циститу відзначалися вже у 8 осіб, що відповідає 22,8 %. Достовірність отриманої різниці була підтверджена при статистичному аналізі ($p = 0,0023$, КП).

Наше дослідження підтверджується дослідженнями ряду авторів [11, 12] котрі показали зниження проявів променевої токсичності до 37,5% від загальної їх кількості, та підвищення рівню локального контролю пухлини у вигляді зменшення новоутворення на 81% від його первинного стану при використанні методів контролю положення ізоцентру обсягу опромінення.

Таким чином, при використанні аналізованого способу планування променевої терапії статистично

достовірно зафіксовано зниження частоти найбільш поширених і обтяжливих токсичних наслідків лікування — променевих циститів і проктитів. Подібні небажані ефекти можуть вважатися лімітуючими, причому не тільки на ранніх термінах, але і в значно більш віддаленому періоді, коли променеве лікування вже закінчено.

Висновки. Розроблена система індивідуального конформного планування і контролю положення ізоцентра опромінюваного об'єму дозволяє домогтися видимого ефекту зниження токсичності. При оцінці ефективності лікування за допомогою критеріїв RECIST v.1.1, а також за шкалою токсичності CTCAE 5.00, в порівнянні з конвенціональним методом планування променевої терапії, розроблений метод показав збільшення відсотка регресії

пухлини з 51,0 % до 74,7 %, а також зниження кількості променевих реакцій (39,6 % в досліджуваній групі проти 71,4 % у контрольній). Саме такі досягнуті результати при застосуванні індивідуального конформного методу променевої терапії наочно демонструють переваги описаного способу планування радіотерапії. В цьому випадку якість життя пацієнтів, безумовно, поліпшується на кожному етапі променевого лікування.

Перспективи подальших досліджень. Проблема контролю положення обсягу опромінення потребує подальшого вивчення у зв'язку з тим, що з вдосконаленням парку апаратів дистанційної променевої терапії підвищуються вимоги до її планування терапії та контролю якості її проведення.

References

1. Kulik A, Dąbkowski M. Prostate cancer radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2011; 15: 317-22.
2. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomized trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25(5): 321-7. PMID: 23384799. DOI: 10.1016/j.clon.2013.01.001
3. Pawlowski JM, Yang ES, Malcolm AW, Coffey CW, Ding GX. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer via image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010; 76(3): 924-34. PMID: 20004528. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.068
4. Fu W, Yang Y, Yue NJ, Heron DE, Huq MS. A cone beam CT-guided online plan modification technique to correct interfractional anatomic changes for prostate cancer IMRT treatment. *Phys Med Biol*. 2009; 54(6): 1691-703. PMID: 19242051. DOI: 10.1088/0031-9155/54/6/019
5. Valdagni R, Kattan MW, Rancati T, Yu C, Vavassori V, Fellin G, et al. Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(5): 1957-66. PMID: 21640511. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.028
6. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kerns K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(2): 363-70. PMID: 21195875. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.035
7. Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernández-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(9): 1161-7. PMID: 28374321. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9
8. Murakami N, Itami J, Okuma K, Hiroshi M, Keiichi N, Tsukasa B, et al. Urethral dose and increment of international prostate symptom score (IPSS) in transperineal permanent interstitial implant (TPI) of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(10): 515-9. PMID: 19016040. DOI: 10.1007/s00066-008-1833-3
9. Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(4): 1080-6. PMID: 20643513. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.040
10. Schaake W, de Groot M, Krijnen WP, Langendijk JA, van den Bergh AC. Quality of life among prostate cancer patients: A prospective longitudinal population-based study. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2): 299-305. PMID: 23932157. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.039
11. Perez-Romasanta LA, Lozano-Martin E, Velasco-Jimenez J, Mendicote-León F, Sanz-Martín M, Torres-Donaire J, et al. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11(9): 615-21. PMID: 19776002
12. Curtis W, Khan M, Magnelli A, Stephans K, Tendulkar R, Xia P. Relationship of imaging frequency and planning margin to account for intrafraction prostate motion: analysis based on real-time monitoring data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(3): 700-6. PMID: 22795802. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.044

УДК 615.849:616.65-006.6

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПЛАНИРОВАНИЕМ ОБЪЕМА ОБЛУЧЕНИЯ
ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ**

Трофимов А. В., Старенький В. П., Свинарченко А. А.

Резюме. Одним из аспектов, усложняющим качество проведения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы является ее смещение в малом тазу между сеансами лечения. Интерфракционное движение является причиной ошибок при лечении простаты из-за систематических неточностей и анатомических изменений в малом тазу в результате физиологического наполнения полых органов. В данной статье представлены результаты применения метода индивидуализированного планирования лечения и контроля положения объема облучения при конформной лучевой терапии (3D CRT) местно-распространенного неметастатического рака предстательной железы. Данный метод предлучевой подготовки впервые апробирован в Государственном Учреждении «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» и используется для подготовки пациентов с местно-распространенным неметастатическим раком предстательной железы к курсу дистанционной лучевой терапии, а также для контроля положения облучаемого объема в интерфракционном периоде. Эффективность лечения оценивалась при помощи критериев Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1, 2009 г) по данным компьютерной томографии, путем оценки динамики ответа первичной опухоли, а также по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.00, 2018 г) в виде определения нежелательных эффектов метода конформной дистанционной лучевой терапии (изменения картины крови, нежелательные реакции со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, а также кожные нарушения). Сравнение проводилось с конвенциональным методом планирования лучевой терапии. Индивидуальный метод подготовки к конформной лучевой терапии показал значительное увеличение процента регрессии опухоли с 51,0% до 74,7%. Также, статистически достоверно зафиксировано снижение частоты наиболее распространенных и обременительных токсических последствий лечения — лучевых циститов и проктитов, 39,6% в исследуемой группе против 71,4% в контрольной.

Ключевые слова: рак предстательной железы, конформная лучевая терапия, предлучевая подготовка, объем облучения.

UDC 615.849:616.65-006.6

**Immediate Results of the Efficacy Evaluation
of Conformal Radiotherapy using Individual Planning
of the Treatment Volume for Locally Advanced Non-Metastatic Prostate Cancer**
Trofymov A., Starenkiy V. Svytnarenko A.

Abstract. Displacement of the prostate in the pelvis is one of the aspects that negatively affect the quality of external-beam radiotherapy for prostate cancer. The interfractional movement accounts for errors during the treatment of the prostate due to systematic inaccuracies and anatomical changes in the pelvis caused by the physiological filling of the hollow organs.

This article presents the results of personalized treatment planning and monitoring of the treatment volume position during conformal radiotherapy (3D CRT) of locally advanced non-metastatic prostate cancer.

Material and methods. This method of radiation treatment pre-planning was first tested at the State Institution "Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine" and is used for treatment planning in patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer undergoing a course of external-beam radiotherapy, as well as to monitor the position of the treatment volume in the interfractional period.

Results and discussion. Treatment efficacy was evaluated using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v.1.1, 2009) based on CT findings, by assessing the response dynamics of the primary tumor, by determining the adverse effects of conformal external-beam radiotherapy (changes in the blood count, gastrointestinal and urinary disorders, as well as skin disorders) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events toxicity scale (CTCA 5.00, 2018).

We considered specific negative reactions to radiation therapy from different organs and systems. Thus, in patients of the main group there was a slightly lower manifestation of hematological reactions in comparison with the control group: 9.5% in the main and 11.4% in the control. This difference, however, cannot be considered statistically significant, but it captures a certain trend. As for the radial epidermis, they did not develop infrequently in both groups (only 6.3% and 8.5% of cases). We should keep in mind that these undesirable effects

could not and cannot be considered a limiting factor for radiotherapy. Radiation proctitis was significantly less in the main group than in the control group. Thus, in the case of individualized conformal therapy in patients, 15.8% of radiation proctitis was observed, and in the case of traditional therapy, this figure reached 28.6%. The difference of about 1.8 times is quite indicative ($p = 0.0028$, CP).

Conclusion. The comparison was done with the method of conventional radiation therapy planning. Personalized conformal radiotherapy pre-planning demonstrated a significant increase in tumor regression from 51.0% to 74.7%. Besides, a significant decrease was recorded in the frequency of the most common and burdensome toxic effects of treatment – radiation cystitis and proctitis, 39.6% in the study group versus 71.4% in the control group.

Keywords: prostate cancer, conformal external beam radiation therapy, radiotherapy planning, target volume.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.211

УДК 616-053.4-099:543.395

Фролова Т. В., М'ясоєдов В. В., Атаманова О. В.,
Сіняєва І. Р., Стенкова Н. Ф.

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ПОБУТОВОЇ ХІМІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ПОВЕРХНЕВО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ (ЧАСТИНА І)

Харківський національний медичний університет, Україна

sinirina67@gmail.com

Засоби побутової хімії є безперечним досягненням сучасної цивілізації. Однак, суттєво недооцінюється шкода, яку ці хімічні сполуки здатні завдавати організму людини, особливо в дитячому віці. Відомо, що діти раннього віку мають найнижчу бар'єрну епідермальну функцію, саме тому мило та миючі засоби, які діють як поверхнево-активні речовини, можуть спровокувати пошкодження шкіри, викликаючи сухість, еритему та набряк. Метою дослідження було вивчення впливу засобів побутової хімії, що містять поверхнево активні речовини на стан здоров'я дітей.

За спеціально розробленими анкетами проведено моніторинг використання засобів побутової хімії, що містять поверхнево-активні речовини у 196 батьків практично здорових дітей віком від 1 міс до 6 років. За аналізом результатів анкетування встановлено, що 158 батьків (80,6 %) використовували звичайні засоби побутової хімії, 12 батьків (6,1 %), які застосовували екологічні та натуральні засоби органічного виробництва та 26 батьків (13,3 %), які користувалися лише альтернативними засобами (господарське мило, сода та/або гірчиця) при догляді за дитиною. Проте, результати анкетування свідчать, що алергічні реакції після використання, так званих «дитячих засобів» при догляді за дитиною мала кожна п'ята дитина. Так, було встановлено, що більшість батьків під час догляду за дітьми раннього віку використовують спеціальні «дитячі» миючі засоби, орієнтуючись при його виборі на виробника, реклама якого найбільш часто зустрічається в засобах масової інформації. При виборі засобу з догляду за дитиною батьки не звертають уваги на склад продукції, наявність сертифікату якості та термін його придатності.

Найбільш часто алергічні реакції на шкірі та/або слизових оболонках очей та носа виникають при використанні звичайних засобів побутової хімії.

Під час догляду за дитиною раннього віку рекомендується використовувати засоби, які мають в

своєму складі амфотерні поверхнево активні речовини, як менш агресивні до організму дитини. Помітка «дитячий» на засобі догляду не гарантує відсутності небажаних реакцій під час його використання, в тому числі й алергічних.

Ключові слова: діти, стан здоров'я, засоби побутової хімії, поверхнево активні речовини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведено в межах загальної планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Наукове обґрунтування медіко-соціальної клінічної концепції з охорони громадського здоров'я населення індустріального мегаполіса від екологічної патології хімічного ґенезу», № державної реєстрації 0115U000233, 2018-2020 рр.

Вступ. Засоби побутової хімії (ЗПХ) є безперечним досягненням сучасної цивілізації. Однак, суттєво недооцінюється шкода, яку ці хімічні сполуки здатні завдавати організму людини, особливо в дитячому віці. Це питання є надзвичайно актуальним в умовах сьогодення, оскільки в Україні ще й досі відсутні чіткі критерії для вибору небезпечних миючих засобів.

Основними компонентами засобів побутової хімії іноземного та вітчизняного виробництва є: фосфати, фосфонати, поверхнево активні речовини (ПАР) (син.: детергенти, сурфактанти), триклозани, хлор, нафтові дистилляти, феноли, формальдегіди, тощо. Відомості про їх токсичність обмежуються окремими дослідженнями, в яких переважно приділяється увага подразнюючому та алергенному потенціалу, тобто тим ефектам, які легко діагностувати візуально [1, 2]. Через застарілі стандарти безпеки, брак наукових досліджень та інформації щодо впливу цих компонентів на організм людини, відсутні вірогідні статистичні дані щодо поширеності захворюваності, яка обумовлена їх дією. У 2013 р. Постановою Кабінету Міністрів України було

затверджено нову редакцію Технічного регламенту мийних засобів в якій надані нормативи щодо вмісту ПАР у мийних засобах [3]. Основною метою прийняття нової редакції Технічного регламенту є приведення положень Технічного регламенту у відповідність до стандартів Регламенту Європейського Парламенту про мийні засоби, зокрема щодо обмеження використання фосфатів при виробництві мийних засобів [4]. З березня 2018 р. в Україні очікує розгляду законопроект «Про державне регулювання у сфері мийних засобів», норми якого мають заборонити застосування небезпечних фосфатовмісних та синтетичних миючих засобів.

Відомо, що організм дитини реагує навіть на невелику концентрацію токсичних речовин і підпадає під більш сильний вплив забруднювачів у повітрі, воді, їжі та хімічних складових косметичних засобів. Проте, в торгових мережах України більшість миючих засобів, які позиціонуються як «дитячі» містять фосфати та агресивні ПАР.

ПАР – це хімічні сполуки нафтохімічного синтезу, що зменшують поверхневе натягнення води та містяться в будь-якій миючій рідині. Молекула ПАР має сферичну форму, один полюс якої з'єднується з жирами (ліпофільний), а інший - вступає в зв'язок з молекулами води (гідрофільний). Відомо, що захисний шар шкіри є жировою плівкою, що піддається руйнівальній дії ПАР та після застосування миючого засобу за нормами ДСТУ повинен відновитися протягом 4 годин до, як мінімум, 60 %. Проте тривале використання ПАР викликає подразнення шкіри і призводить до її пошкодження різної ступені тяжкості. Після потрапляння в організм людини детергенти пошкоджують активність ферментів і, таким чином, порушують фізіологічні функції організму [5]. Є дані, що ПАР можуть поступово накопичуватися в мозку, печінці, серці, підшкірній клітковині, тим самим продовжуючи вплив на організм людини протягом досить тривалого часу [6]. Тобто вони впливають на людину не тільки на рівні шкіри, але й організму в цілому. Проблема ускладнюється також їх поступовим накопиченням у наслідок неспроможності значної більшості очисних споруд нашої країни до якісного видалення ПАР.

Залежно від хімічної природи ПАР виділяють: аніонні, катіонні, амфотерні і неіонні (неіоногенні).

Аніонні ПАР (АПАР) – найбільш широко використовуються в косметичних та миючих засобах. Основною їх перевагою є відносно невисока вартість, гарний миючий ефект як в холодній, так і в гарячій воді та хорошу розчинність та біорозкладність (на 80-98 %). Проте разом з цим вони є найбільш агресивними по відношенню до організму людини, і, навіть десятикратне полоскання в гарячій воді не звільняє від них повністю. Експеримен-

тально доведено, що вони здатні викликати порушення функції імунітету, алергічні реакції, ураження мозку, печінки, нирок та легень. З метою зменшення їх шкідливого впливу рекомендується використовувати засоби, в яких вміст ПАР не перевищує 5 %.

Катіонні ПАР (КПАР) – як миючі речовини слабші за аніонні; погано спінюються. Проте вони добре проявляють себе у якості кондиціонуючих речовин, знімають негативний заряд з волосся, чим забезпечують антистатичний ефект. КПАР найбільш часто зустрічаються в кондиціонерах і масках для волосся, так само їх можна зустріти в дитячих шампунях «без сліз», оскільки не викликають подразнення очей.

Амфотерні ПАР (АмфПАР) – менш агресивні, ніж АПАР з добрими мийними властивостями, тому їх використовують у складі очищувальних косметичних засобів для зниження подразнюючого потенціалу АПАР. В залежності від рН виділяють катіонні АмфПАР – при більш низьких значеннях рН та аніонні – при більш високих значеннях рН. Вони входять до складу шампунів для дітей, спеціальних шампунів для пошкодженого та тонкого волосся, окиснювачів, масок і кондиціонерів для волосся.

Неіонні ПАР (НПАР) останнім часом активно впроваджуються в рецептури косметичних засобів; мають слабкі очищуючі та піноутворюючі властивості, але є хорошими співемульгаторами, тобто підвищують мийні властивості інших сурфактантів, що дозволяє знизити рівень АПАР. Серед усіх ПАР вони найбільш «м'які» і мають менш подразнюючі властивості. Проте існують дані, що НПАР змінюють шар ліпідів шкіри більше ніж аніонні, оскільки можуть сольобілізувати жирні кислоти та холестерин шкіри [7]. Серед НПАР найбільш затребувані діетаноламіді жирних кислот та алкілполіглікозиди, які мають 100 % біорозкладність та входять практично у всі косметичні засоби з догляду за волоссям.

Фосфати та фосфонати – солі та ефіри фосфорних кислот, продукти нафтоперероблення, найдешевші та найефективніші компоненти для пом'якшення води та досягнення гарної мийної здатності. Входять до більшості пральних порошків у якості пом'якшувачів води. Що до впливу на здоров'я людини, фосфати посилюють здатність ПАР проходити через шкіру людини та потрапляти в кров, при цьому руйнуються дуже довго. Можуть сприяти виникненню онкологічних та дерматологічних захворювань. Також відомо, що фосфати та їх сполуки запускають процес цвітіння води, розвиток синьо-зелених водоростей (ціанобактерій), які під час своєї життєдіяльності утворюють токсини, що погіршують якість питної води, зменшують загальну тривалість життя та спричиняють патологічний

розвиток водних тварин та мікроорганізмів (один грам фосфатів сприяє росту 5-10 кг синьо-зелених водоростей) [8]. На тепер багато виробників відмовляються від введення в засоби побутової хімії фосфатних добавок, замінюючи їх більш екологічними речовинами – цеолітами і полікарбосилатами. Майже в усіх розвинених країнах світу заборонено використання фосфатів у миючих засобах або зведено до мінімуму їх використання (2-7 % у країнах Європи, проте як в Україні – 22 %).

Хлор – одна з найбільш небезпечних хімічних сполук, яка зазвичай використовується в засобах побутової хімії для дезінфекції. Відомо, що хлор (гіпохлорид натрію) незалежно від концентрації його у розчинах та під час довготривалого використання призводить до порушень роботи цитоподібної залози, захворювань серцево-судинної системи, сприяє виникненню атеросклерозу, гіпертонії, різних алергічних реакцій, руйнує білки в організмі людини, негативно впливає на волосся та шкіру й підвищує ризик розвитку онкологічних захворювань [9].

Відомо, що діти раннього віку мають найнижчу бар'єрну епідермальну функцію, саме тому atopічний дерматит вважається захворюванням зміненого епідермального бар'єру [10]. Трансепідермальна втрата води викликається зменшенням ліпідів у роговому шарі шкіри. Ліпідні шари складаються з керамідів, холестерину та жирних кислот з довгим ланцюгом і перешкоджають проникненню ліпофільних та гідрофільних речовин. Саме тому мило та миючі засоби, які діють як ПАР, можуть спровокувати пошкодження шкіри, викликаючи, сухість, еритему та набряк [11].

Існують вірогідні дані щодо загострення atopічного дерматиту після контакту з ПАР у складі миючих засобів і досягненні повної ремісії після відмови від їх використання [12]. Науковці припускають, що видалення ліпідів рогового шару шкіри ПАР у складі миючих засобів є тісно пов'язаним з патогенезом виникнення atopічного дерматиту. Відомо, що використання мила та миючих засобів призводить до підвищення рН рогового шару шкіри, а стійке підвищення рН посилює активність деградаційних протеаз і знижує активність ферментів, що синтезують ліпіди. Окрім того, нормальна мікрофлора шкіри сприяє підтримці поверхневого гомеостазу, який може порушуватися під впливом миючих та косметичних засобів.

Не зважаючи на те, що в практичній діяльності лікар-педіатр/сімейний лікар досить часто стикається з проявами контактного дерматиту у дітей, особливо раннього віку, в науковій літературі існують лише поодинокі роботи, що присвячені цьому важливому актуальному питанню сьогодення. На

нашу думку це пояснюється певними труднощами в визначенні тригерних факторів під час діагностики даного стану. Так, у 2013 було представлено результати клінічного спостереження за дітьми, які мали алергічний контактний дерматит в періоральній та періанальній ділянках внаслідок використання дитячих вологих серветок, у складі яких був methylisothiazolinone, який є консервантом та відноситься до «м'яких ПАР» [13, 14]. У 2013 р Американським товариством контактного дерматиту Methylisothiazolinone був визнаний алергеном року.

Все вищезазначене обумовило актуальність виконання даної роботи.

Мета дослідження: вивчення впливу засобів побутової хімії, що містять ПАР на стан здоров'я дітей.

Матеріал та методи дослідження. За спеціальними розробленими анкетами проведено моніторинг використання засобів побутової хімії, що містять ПАР у 196 батьків практично здорових дітей віком від 1 місяця до 6 років. Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH, згідно з біоетичними нормами, після підписання батьками форми інформованої згоди на участь у дослідженні.

Результати дослідження. За аналізом результатів анкетування встановлено, що при догляді за дитиною 158 батьків (80,6 %) використовували звичайні засоби побутової хімії, 12 батьків (6,1 %) – екологічні та натуральні засоби органічного виробництва та 26 батьків (13,3 %) користувалися лише альтернативними засобами (господарське мило, сода та/або гірчиця).

Аналіз результатів анкетування показав, що, під час придбання засобів побутової хімії батьки орієнтуються не на їхню безпеку, а, перш за все, на популярність бренду (92,0 % опитаних), рекламу в ЗМІ (62,8 %), ціну товару (86,2 %) та можливість придбання в магазинах "крокової доступності" (78,6 %). Про можливий негативний вплив ЗПХ не замислюються більш ніж 86,2 % опитаних батьків і більшість з них зазвичай не звертають уваги на склад цих засобів, 98,0 % батьків ніколи не запрошують сертифікат якості під час покупки того чи іншого засобу.

Особливої уваги заслуговує використання синтетичних миючих засобів (СМЗ) для прання білизни під час догляду за дітьми грудного та раннього віку. Занепокоєність викликає той факт, що 45 % батьків для прання дитячої білизни використовують популярний на вітчизняному ринку СМЗ, склад якого не відрізняється від складу професійного порошку для прання.

Виключно пральні порошки з поміткою «дитячі» використовували 96,2 % батьків протягом 1-го року життя дитини, 56,3 % – на 2-му році життя, 34,8 % – на 3-му році життя. Додаткове полоскання білизни використовували 73,4 % батьків, які застосовували звичайні засоби побутової хімії та 25,0 % опитаних батьків, які користувалися екологічними засобами органічного виробництва.

Для миття посуду 50,8 % родин використовують засоби з поміткою «дитячі», але про їх можливий токсичний вплив на дитину замислюються тільки 11,5 % опитаних. При догляді за дитиною "дитячі" шампуні та гелі для душу використовують 75,8 % батьків, 100,0 % опитаних – «дитяче» мило, з них 58,2 % – рідке мило.

«Дитячі» вологі серветки для догляду за дітьми використовують 73,5 % батьків, з них у 20,0 % дітей після їх використання виникають прояви ксерозу шкіри. Креми з поміткою «дитячий» регулярно наносять на шкіру дітей раннього віку 93,4 % батьків.

Проте, результати анкетування свідчать, що алергічні реакції після використання, так званих «дитячих засобів» при догляді за дитиною має кожну п'яту дитину.

Найбільш часто батьки пред'являють скарги на сухість та подразнення шкіри у дітей та реакцію слизової оболонки очей та носа відразу після купання звичайним милом – 20,3 %, органічним милом – 16,6 %, «дитячим» милом – 3 %; алергічний висип на шкірі після використання свіжовипраної білизни виникає у 5,1 % дітей опитаних, які застосовували звичайні засоби побутової хімії, з них 2,3 % з поміткою «дитячий»; 3,3 % дітей опитаних батьків, які користуються екологічними засобами

органічного виробництва, та 2,1 % – лише альтернативними засобами.

Цікавим є факт, що 27,2 % мам, які застосовують звичайні засоби побутової хімії відмічають почервоніння та свербіж шкіри після миття посуду, прасування та/або прибирання, 16,6 % мам, які користуються екологічними засобами органічного виробництва та 11,5% мам – при користуванні лише альтернативними засобами.

Висновки

1. Більшість батьків під час догляду за дітьми раннього віку використовують спеціальні "дитячі" миючі засоби, орієнтуючись при його виборі на виробника, реклама якого найбільш часто зустрічається в засобах масової інформації.
2. При виборі засобу з догляду за дитиною батьки не звертають уваги на склад продукції, наявність сертифікату якості та термін його придатності.
3. Найбільш часто алергічні реакції на шкірі та/або слизових оболонках очей та носа виникають при використанні звичайних засобів побутової хімії
4. Під час догляду за дитиною раннього віку рекомендується використовувати засоби, які мають в своєму складі амфотерні поверхнево активні речовини, як менш агресивні до організму дитини.
5. Помітка «дитячий» на засобі догляду не гарантує відсутності небажаних реакцій під час його використання, в тому числі й алергічних.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про гостру необхідність проведення подальших досліджень з метою диференціювання впливу різних видів ПАР на організм дитини та розробки профілактичних заходів щодо уникнення їх шкідливої дії з урахуванням існуючих сучасних експериментальних досліджень.

References

1. Yalovenko OI, Golichenkov OM, Rayetska OV. Toksykologichni vlastyvoli suchasnykh poverkhnevo-aktyvnykh rechovyh - skladovykh kosmetychnykh ochyshchuyuchykh zasobiv. *Gigiyena naselenykh mist.* 2014; 63: 123-32. [Ukrainian]
2. Yin S. Chemical and Common Burns in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017, May; 56(5 suppl): 8S-12S. doi: 10.1177/0009922817706975
3. *Tekhnichnyy reglament myynykh zasobiv, zatverdzhenny postanovoyu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 20.08.2008 № 717.* Ofitsiynyy veb-portal Verkhovnoi Rady Ukrainy. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/717-2008-%D0%BF> [Ukrainian]
4. *Reglament (YeS) № 648/2004 Yevropeyskogo Parlamentu ta Rady «Pro myyuchi zasoby» vid 31. 03. 2004.* Ofitsiynyy veb-portal Verkhovnoi Rady Ukrainy. Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_961 [Ukrainian]
5. Grabovska OS, Grabovskyy SS, Kaplinskyy VV. Vplyv poverkhnevo aktyvnykh rechovyh na zhyvyi organizm. *Lvivska politekhnika*. 2011; 5: 43-52. [Ukrainian]
6. Yuan CL, Xu ZZ, Fan MX, Liu HY, Xie YH. Study on characteristics and harm of surfactants. *J of Chem and Pharm Research*. 2014; 6(7): 2233-37.
7. Corazza M, Lauria MM, Zappaterra M, Lauriola M, Bianchi A, Virgili A. Surfactants, skin cleansing. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010; 24(1): 1-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03349.x
8. Kryzhanovskyy YeM, Gurko OV, Zhak AV. Doslidzhennya tendentsiy vykorystannya fosfatnykh myyuchykh zasobiv. *Materialy III-go Vseukr z'yizdu ekologiv z mizhnarodnoyu uchastyu.* Vinnytsya. 2011; 1: 216–19. [Ukrainian]
9. Sodium hypochlorite. Toxicological overview. 2014 Available from: http://www.hpa.org.uk/webc/hpawebfile/hpaweb_c/1194947380553

10. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J of Invest Dermatol*. 2009; 129(8): 1892–908. PMID: 19494826. DOI: 10.1038/jid.2009.133
11. Tsuruta D, Green KJ, Getsios S, Jones JC. The barrier function of skin: how to keep a tight lid on water loss. *Trends in Cell Biology*. 2002; 12(8): 355–57. PMID: 12191905
12. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 May; 10(3): 207–15. PMID: 29676067. PMCID: PMC5911439. DOI: 10.4168/aair.2018.10.3.207
13. Deguchi H, Aoyama R, Takahashi H, Isobe Y, Yutaka T. Harmful Effects of Synthetic Surface-Active Detergents against Atopic Dermatitis. *Dermatological Medicine*. 2015; 2015: Article ID 898262. doi: 10.1155/2015/898262
14. Chang M, Nakrani R. Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes). *Pediatrics*. 2014; 133(2): e434-38.
15. Marrero-Alemán G, Saavedra Santana P, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone. *Dermatitis*. 2018 Mar/Apr; 29(2): 77-80. PMID: 29494393. DOI: 10.1097/DER.0000000000000352

УДК 616-053.4-099:543.395

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ БЫТОВОЙ ХИМИИ, СОДЕРЖАЩИХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

**Фролова Т. В., Мясоедов В. В., Атаманова Е. В.,
Синяева И. Р., Стенковая Н. Ф.**

Резюме. Средства бытовой химии являются бесспорным достижением современной цивилизации. Однако существенно недооценивается вред, который эти химические соединения способны наносить организму человека, особенно в детском возрасте. Известно, что дети раннего возраста имеют самую низкую барьерную функцию эпидермиса, поэтому мыло и моющие средства, которые действуют как поверхностно-активные вещества, могут спровоцировать повреждения кожи, вызывая сухость, эритему и отёк. Целью исследования было изучение влияния средств бытовой химии, содержащих поверхностно-активные вещества на состояние здоровья детей.

По специально разработанным анкетам проведён мониторинг использования средств бытовой химии, содержащих поверхностно-активные вещества у 196 родителей практически здоровых детей в возрасте от 1 мес. до 6 лет. По анализу результатов анкетирования установлено, что при уходе за ребёнком 158 родителей (80,6 %) использовали обычные средства бытовой химии, 12 (6,1 %) – экологические и натуральные средства органического производства и 26 (13,3 %) – альтернативные средства (хозяйственное мыло, сода и / или горчица). Однако результаты анкетирования свидетельствуют, что аллергические реакции после использования, так называемых «детских средств» при уходе за ребёнком имел каждый пятый ребёнок. Так, было установлено, что большинство родителей во время ухода за детьми раннего возраста используют специальные «детские» моющие средства, ориентируясь при его выборе на производителя, реклама которого наиболее часто встречается в средствах массовой информации. При выборе средства по уходу за ребёнком родители не обращают внимания на состав продукции, наличие сертификата качества и срок его годности. Наиболее часто аллергические реакции на коже и / или слизистых оболочках глаз и носа возникают при использовании обычных средств бытовой химии.

Пометка «детский» на средстве ухода не гарантирует отсутствия побочных эффектов при его использовании, в том числе и аллергических. Таким образом, при уходе за ребёнком раннего возраста рекомендуется использовать средства, которые имеют в своём составе амфотерные поверхностно-активные вещества с менее агрессивными свойствами.

Ключевые слова: дети, состояние здоровья, средства бытовой химии, поверхностно-активные вещества.

UDC 616-053.4-099:543.395

The Effect of Household Chemicals Containing Surfactants on Children's Health

Frolova T., Myasoedov V., Atamanova O., Siniaieva I., Stenkova N.

Abstract. Household chemicals are the indisputable achievement of modern civilization. However, the harm that these chemical compounds can cause to human body, especially in childhood, is significantly underestimated. The main components of household chemicals of foreign and domestic production are: phosphates, phosphonates, surfactants, triclosans, chlorine, petroleum distillates, phenols, formaldehyde, etc. Information on their toxicity is limited and mainly focuses on irritant and allergic effects that are easy to diagnose visually.

It is known that young children have the lowest barrier function of the epidermis, so soaps and detergents that act as surfactants can cause skin damage, causing dryness, erythema and edema. Despite the fact that in practice, the pediatricians / family physicians are often faced with manifestations of contact dermatitis in children, especially at an early age, in the scientific literature there are only a few works dealing with this important pressing issue of today. In our opinion, this is due to some difficulties in determining the trigger factors during the diagnosis of this condition.

The purpose of the work was to study the effect of household chemicals containing surfactants on children's health.

Material and methods. Using specially designed questionnaires, the use of household chemicals containing surfactants was monitored in 196 parents of healthy children from 1 month of age up to 6 years.

Results and discussion. The analysis of the survey results showed that when caring for a child, 158 parents (80.6 %) used conventional household chemicals, 12 (6.1 %) used natural organic products, and 26 (13.3 %) used alternative means (laundry soap, soda and / or mustard). However, the results of the survey indicated that every fifth child had allergic reactions after using the so-called "children's products" when caring for the child. Thus, it was proved that most parents used special "children's" detergents when caring for young children, focusing on the manufacturer whose advertising was most often found in the media. When choosing a child care product, parents do not pay attention to the composition of the product, the availability of a quality certificate and expiration date. More often, allergic reactions to the skin and/or mucous membranes of the eyes and nose occurred when using conventional household chemicals.

Conclusion. Thus, when caring for a young child, it is recommended to use products that incorporate amphoteric surfactants with less aggressive properties. Marking "baby" on the care product does not guarantee the absence of side effects when using it, including allergy. The results showed an urgent need for further research to differentiate the effects of different types of surfactants on the child's organism and to develop preventive measures to avoid their harmful effects, taking into account current modern experimental studies.

Keywords: children, health condition, household cleaning products, surfactants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.217

УДК 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Антофійчук Т. М.,
Коцюбійчук З. Я., Гринюк О. Є., Кропива В. В.

СТАН СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ, ГОМЕОСТАЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ, ПЛАЗМОВОГО ТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

olhakuzminska@ukr.net

Мета дослідження – вивчити стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит в залежності від наявності коморбідної ішемічної хвороби серця.

Обстежено 120 хворих на неалкогольний стеатогепатит: 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням I-II ступеня (1 група), 90 хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ішемічну хворобу серця (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Середній вік обстежених хворих склав $56,81 \pm 8,38$ роки. В 1 групі чоловіків було 16 (53,37 %), жінок – 14 (46,63 %). В 2 групі чоловіків було 48 (53,35 %), жінок – 42 (46,65 %). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб віком від 40 до 60 років.

У переважної більшості хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння за коморбідності з ішемічною хворобою серця встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (сумарної ($p < 0,05$), ферментативної фібринолітичної активності ($p < 0,05$), посилення процесів згортання крові (достовірне зниження протромбінового часу ($p < 0,05$) та підвищення вмісту фібриногену ($p < 0,05$) в крові), дефіцит вмісту NO ($p < 0,05$), посилення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання спонтанної ($p < 0,05$) та індукованої агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$)).

Причиною виявлених порушень реології та зсідання крові при неалкогольному стеатогепатиті є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які створюють високий рівень ендотоксикозу, сприяють вивільненню біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвит-

ку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровотоку. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, процесів перекисного окиснення ліпідів з подальшим ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного кола патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, фібриноліз, протеоліз, агрегація тромбоцитів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в наш час визнана у всьому світі розповсюдженим хронічним захворюванням печінки [1-4]. У зв'язку з метаболічними факторами ризику, спільними для НАЖХП і кардіоваскулярних захворювань, у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) підвищений ризик розвитку і печінкової енцефалопатії, і кардіоваскулярної смерті [5-8]. НАЖХП є маркером патологічного накопичення ектопічного жиру в поєднанні з хронічним запаленням, що супроводжується низкою патофізіологічних процесів, включаючи аномальний обмін глюкози, жирних кислот та ліпопротеїнів, підвищення інтенсивності оксидативного стресу, порушення адипокінового профілю, гіперкоагуляцію, дисфункцію ендотелію

та прискорення прогресування атеросклерозу [1-3, 5, 7]. Незважаючи на значну кількість досліджень [2, 4, 9-13], присвячених вивченню ролі метаболічної інтоксикації, активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, стану систем фібринолізу та протеолізу, ендотеліальної дисфункції у патогенезі НАСГ, не до кінця залишаються з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Мета дослідження: вивчити стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазматичного та тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ в залежності від наявності коморбідної ІХС.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 120 хворих на НАСГ: 30 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня (1 група), 90 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ІХС (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Середній вік обстежених хворих склав $56,81 \pm 8,38$ роки. В 1 групі чоловіків було 16 (53,37 %), жінок – 14 (46,63 %). В 2 групі чоловіків було 48 (53,35 %), жінок – 42 (46,65 %). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 40 до 60 років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ІСН GCP (1996 p.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 p., згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного ґенезу, а також результатів ультрасонографічного дослідження (УСГ). Діагностику ІХС здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 p.).

Стан системи фібринолізу вивчали шляхом визначення сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності плазми; протеолітичну активність плазми крові (інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоказеїну (ІЛАК), азоколу (ІЛК)) вивчали за Н. Тіцом (1978).

Агрегаційну здатність тромбоцитів (Тр) вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації Тр (ІАТ) із використанням у якості індуктора АДФ в кінцевій концентрації 1,25 мкмоль/л, час розвитку повної агрегації, швидкість агрегації, кількість Тр, поріг чутливості Тр до індуктора та частоту випадків дезагрегації (А.Таскола et al., 1980). Вміст у крові монооксиду нітрогену (NO) вивчали за L.C. Green (1982).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних (t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера) та непараметричних методів (U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Уїлкоксона) варіаційної статистики. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на НАСГ як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ІХС, характерне підвищення реакцій протеолізу. У хворих досліджуваних груп встановлено статистично достовірне підвищення ІЛАА та ІЛАК ($p < 0,05$) (табл. 1). Так, ІЛАА у хворих 1 групи у 1,5 рази ($p < 0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих 2 групи – у 1,65 рази ($p < 0,05$) відповідно із вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Щодо ІЛАК спостерігалася подібна тенденція: у пацієнтів 1 групи даний показник у 1,4 рази ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів 2 групи – у 1,55 рази ($p < 0,05$) із статистично достовірною міжгруповою різницею показника ($p < 0,05$). При цьому типовим було зниження ІЛК хворих обох груп ($p < 0,05$): у пацієнтів 1 групи даний показник у 1,28 рази ($p < 0,05$) був нижчим від ПЗО, у пацієнтів 2 групи – у 1,6 рази ($p < 0,05$) відповідно з наявною вірогідною різницею показника між 1 та 2 групами ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів, більш вираженими зміни в системі протеолізу, зокрема підвищення ІЛАА та ІЛАК, були характерні для хворих з НАСГ та коморбідною ІХС. Це пов'язано з тим, що однією із патогенетичних ланок стресового ушкодження серця є порушення цілісності лізосомальних мембран з вивільненням з лізосом протеолітичних ферментів, які в сукупності з ефектами ліпідної тріади спричиняють ушкодження сарколеми, що в свою чергу призводить до больових відчуттів, характерних для ІХС (стенокардії) [10, 11, 13]. Зниження протеолітичної активності за колагеном у обох групах обстежених хворих є свідченням активного формування сполучної тканини у паренхімі

печінки та міокарді. Більш виражене зниження ІЛК в хворих з коморбідною ІХС свідчить про порушення обміну в сполучній тканині, що утворює сполучно-тканинну матрицю серця [11].

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що для хворих на НАСГ на тлі ожиріння як за ізольованого перебігу, так і за коморбідності з ІХС характерне достовірне зниження СФА ($p<0,05$) внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки ($p<0,05$) (табл. 1). Так, показник СФА у пацієнтів 1 групи на 13,3 % ($p<0,05$) був нижчим від ПЗО, у пацієнтів 2 групи – на 19,7 % ($p<0,05$). ФФА у хворих 1 групи у 1,48 рази була нижчою від ПЗО ($p<0,05$), у хворих 2 групи – у 1,78 рази відповідно ($p<0,05$). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання НФА: у 1 групі – у 1,5 рази в порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), у 2 групі – у 1,6 рази ($p<0,05$). Виявлене в обстежених хворих на НАСГ зниження СФА, що відбувається переважно за рахунок ФФА, вказує на пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Дані зміни є особливо актуальними в контексті коморбідності НАСГ та ІХС, оскільки створюються сприятливі умови для формування мікротромбів з подальшим прогресування розладів мікроциркуляції, процесів атерогенезу, ішемії та виникнення дистрофічних змін в органах.

Аналіз коагулограм у пацієнтів з НАСГ виявив найбільш виражені відхилення у показниках фібриногену, ПТЧ, ПТІ. Результати дослідження 2-ї фази коагуляційного гемостазу показав, що ПТЧ був вірогідно знижений ($p<0,05$) у всіх групах спостереження (табл. 1). При дослідженні ПТІ виявлено вірогідне підвищення даного показника у хворих обох груп у порівнянні з ПЗО: у хворих 1 групи – у 1,4 рази ($p<0,05$), у хворих 2 групи – 1,45 раз ($p<0,05$).

Дослідження 3-ї фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові, який, крім того, є найважливішим маркером запалення, свідчить про вірогідне підвищення даного показника у всіх групах хворих: так, у 1 групі вміст фібриногену у 1,3 рази ($p<0,05$) перевищував відповідний показник у ПЗО, з максимальним підвищенням у 2 групі – у 1,5 рази ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,05$).

При вивченні функціональної активності Тр виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) підвищення САТ у хворих обох груп у порівнянні з ПЗО: у хворих 1 групи – у 2,3 рази ($p<0,05$), у хворих 2 групи – у 2,5 рази ($p<0,05$) із статистично вірогід-

Таблиця 1 – Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ в залежності від супутньої ІХС

Показник, од. вимірювання	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих	
		НАСГ (n=30)	НАСГ + ІХС (n=90)
ІЛАА, мкг/мл×год	2,37±0,06	3,58±0,03*	3,91±0,01*/**
ІЛАК, мкг/мл×год	2,09±0,04	2,95±0,02*	3,24±0,03*/**
ІЛК, мкг/мл×год	0,86±0,01	0,67±0,009*	0,54±0,009*/**
СФА, Е ₄₄₀ /мл×год	1,73±0,03	1,50±0,02*	1,39±0,016*/**
ФФА, Е ₄₄₀ /мл×год	1,24±0,025	0,84±0,01*	0,70±0,027*/**
НФА, Е ₄₄₀ /мл×год	0,49±0,018	0,66±0,004*	0,69±0,007*/**
НО, ммоль/л	17,32±1,23	30,59±1,4*	10,51±1,13*/**
Фібриноген, г/л	2,96±0,085	3,80±0,04*	4,45±0,037*/**
ПТЧ, с	16,5±0,30	14,30±0,27*	13,90±0,13*
ПТІ, %	81,7±2,61	115,4±4,15*	118,7±4,88*
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	271,6±8,39	258,5±7,64	254,1±8,62
Час рекальцифікації плазми, с	77,4±2,46	82,38±2,23	90,16±2,21*
САТ, %	2,14±0,41	4,92±0,08*	5,33±0,07*/**
ІАТ, %	18,1±2,37	56,15±1,96*	64,5±1,83*/**
Швидкість агрегації, %/хв	26,9±1,75	41,4±1,38*	55,6±1,54*/**
Час агрегації, с	137,5±12,61	79,7±7,13*	48,2±5,50*/**

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$).

ною міжгруповою різницею ($p<0,05$). Крім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок САТ із віком ($r=0,64$, $p<0,05$), вмістом глюкози крові ($r=0,58$, $p<0,05$), загальним ХС ($r=0,53$, $p<0,05$), зворотний – із вмістом ХС ЛПВЩ ($r=-0,67$, $p<0,05$), що дає підстави стверджувати, що САТ разом із загальноприйнятими чинниками ризику атеротромбозу (паління, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищення діастолічного АТ, гіперглікемії) виділяють як незалежний чинник серцево-судинного ризику.

При порівнянні ІАТ з додаванням АДФ у концентрації 1,25 мкмоль/л було встановлено підвищений ступінь агрегації Тр у пацієнтів обох груп. Так, у хворих 1 групи даний показник у 3,1 рази ($p<0,05$) перевищував такий у ПЗО. При цьому спостерігалось збільшення швидкості агрегації Тр у хворих 1 групи – у 1,54 рази у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), а також зменшення часу агрегації Тр – у 1,73 рази у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). Ступінь ІАТ у хворих 2 групи у 3,56 рази ($p<0,05$) перевищував такий у ПЗО. Крім того, у хворих даної групи спостерігалось достовірне збільшення швидкості агрегації Тр у 2,07 рази ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому відмічалось скорочення часу агрегації Тр у 2,85 рази ($p<0,05$).

Вивчення вмісту NO крові обстежених хворих показало різноспрямований характер змін даного показника у осіб з ізольованим перебігом НАСГ та при коморбідності з ІХС. Так, у пацієнтів 1 групи спостерігалось підвищення даного показника у 1,76 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих 2 групи характерним було вірогідне зниження вмісту NO у 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО.

Така різноспрямованість змін вмісту NO в обстежених хворих пояснюється тим, що при ізольованому перебігу НАСГ на тлі запального процесу в печінковій тканині зростає продукція NO лейкоцитами внаслідок активації NO-синтази. При надлишковій продукції NO в результаті його взаємодії з супероксиданіоном настає його цитотоксичний ефект: активація ВРОЛ з ушкодженням клітинних мембран, інгібування дихального ланцюга мітхондрій, індукція апоптозу. У хворих 2 групи при коморбідності ІХС та НАСГ відбувається зниження функціональної активності ендотелію, і, відповідно, продукція NO знижується. Дефіцит NO, виявлений у хворих на НАСГ із ІХС, сприяє прогресуванню запальних, гемокоагуляційних, гемодинамічних розладів, що призводять до формування хронічного стану «ішемії-реперфузії» печінки, сприяє посиленню процесів ПОЛ, прогресуванню НАСГ та ІХС [12, 13].

Висновки. Таким чином, аналіз результатів дослідження показав, що у переважної більшості

хворих з НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ІХС встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (СФА ($p < 0,05$), ФФА ($p < 0,05$), посилення процесів згортання крові (достовірне зниження ПТЧ ($p < 0,05$) та підвищення вмісту фібриногену ($p < 0,05$) в крові), дефіцит вмісту NO ($p < 0,05$), посилення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання САТ ($p < 0,05$) та ІАТ ($p < 0,05$)). Очевидно, причиною виявлених порушень реології та зсідання крові при НАСГ є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які створюють високий рівень ендотоксикозу, сприяють вивільненню біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стази, складж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровотоку. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, процесів ВРОЛ з подальшим ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного кола патогенезу прогресування НАСГ та ІХС.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження впливу L-карнітину та мельдонію дигідрату на стан системи фібринолізу та протеолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу, гомеостазу монооксиду нітрогену за коморбідності НАСГ із ІХС.

References

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012; 55(6): 2005-23. PMID: 22488764. doi: 10.1002/hep.25762
2. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43(8): 617-49. PMID: 21039302. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623
3. Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2014; 10(3): 184-6. PMID: 24829546. PMCID: PMC4014051
4. Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3(2): 121-37. PMID: 21180596. PMCID: PMC3002571. DOI: 10.1177/1756283X09359964
5. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J.* 2013; 6(6): 325-30. PMID: 23837080. PMCID: PMC3702137. DOI: 10.4066/AMJ.2013.1648
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
7. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2013; 167(4): 1109-17. PMID: 23141876. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzliff V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013; 59(4): 859-71. PMID: 23751754. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044
9. Babak OI. Hlutatyon v norme y pry patolohyy: byolohycheskaia rol y vozmozhnosty klynicheskoho prymerenye [Glutathione in health and disease: the biological role and possibilities of clinical use]. *Zdorovia Ukrainy. Tem nomer Gastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia.* 2015; 1: 1-3. [Russian]
10. Khukhlina OS, Drozd VYu. Optymizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia [Optimization of treatment of NASH in patients with obesity and coronary heart disease]. *Liky Ukrainy.* 2016; 9: 46-52. [Ukrainian]

11. Polyanskaya OS. Proteoliticheskaya aktivnost u bolnykh so stenokardiey. [The proteolytic activity in patients with angina pectoris]. *Kardiologiya: teoriya i praktika. Sbornik materialov mezhdunarodnogo nauchnogo e-simpoziuma. Rossiya, Moskva, 27-30 iyunya 2013.* 2013: 31-6. [Russian]
12. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Matushchak MV, Vivsyanuk VV. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 3(276): 71-6.
13. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk Ole, Smanduch VS. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiadomosci Lekarskie.* 2019; 4: 523-7.

УДК 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА, ГОМЕОСТАЗА МОНООКСИДА АЗОТА, ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Хухлина О. С., Кузминская О. Б., Антофийчук Т. Н.,
Коцюбийчук З. Я., Гринюк О. Е., Кропива В. В.**

Резюме. Цель исследования – изучить состояние системы фибринолиза и протеолиза, гомеостаза монооксида азота, плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от наличия коморбидной ишемической болезни сердца.

Обследовано 120 больных неалкогольным стеатогепатитом: 30 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I-II степени (1 группа), 90 больных неалкогольным стеатогепатитом с коморбидным ожирением I-II степени и ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК) (2 группа). Средний возраст обследованных больных составил 56,81±8,38 года. В 1 группе мужчин было 16 (53,37%), женщин - 14 (46,63%). В 2 группе мужчин было 48 (53,35%), женщин – 42 (46,65%). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 60 лет.

У подавляющего большинства больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения при коморбидности с ишемической болезнью сердца установлено снижение фибринолитического потенциала плазмы крови (суммарной ($p < 0,05$), ферментативной фибринолитической активности ($p < 0,05$)), усиление процессов свертывания крови (достоверное снижение протромбинового времени ($p < 0,05$) и повышение содержания фибриногена ($p < 0,05$) в крови), дефицит содержания NO ($p < 0,05$), повышение агрегационной способности тромбоцитов (вероятен рост спонтанной ($p < 0,05$) и индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$)).

Причиной выявленных нарушений реологии и свертывания крови при неалкогольном стеатогепатите является накопление в системном кровообращении токсических субстанций, которые создают высокий уровень эндотоксикоза, способствуют высвобождению биологически активных веществ, цитокинов, активации калликреин-кининовой системы, образование плазмина и тромбина с последующим нарушением равновесия между ними, развитию стаза, сладж-феномена, эритроцитарных агрегатов в расширенной портальной системе с низкой скоростью кровотока. Замедление кровообращения в печени за счет образования микротромбов в микроциркуляторном русле способствует углублению гипоксии органа, процессов пероксидного окисления липидов с последующим повреждением клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза прогрессирования неалкогольного стеатогепатита и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолиз, протеолиз, агрегация тромбоцитов.

UDC 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

The State of Fibrinolysis and Proteolysis System, Homeostasis of Nitrogen Monoxide, Plasma and Platelet Hemostasis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Comorbid Coronary Heart Disease

Khukhlina O., Kuzminska O., Antofiichuk T., Kotsiubiichuk Z., Hryniuk O., Kropyva V.

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease is now recognized worldwide as a common chronic liver disease. Due to metabolic risk factors common to non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, patients with non-alcoholic steatohepatitis are at increased risk of developing hepatic encephalopathy and cardiovascular death.

The purpose of the study was to investigate the state of fibrinolysis and proteolysis system, homeostasis of nitrogen monoxide, plasma and platelet hemostasis in patients with non-alcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid coronary heart disease.

Material and research methods. We examined 120 patients with non-alcoholic steatohepatitis: 30 patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity of I-II degree (group 1), 90 patients with non-alcoholic steatohepatitis and comorbid obesity of I-II degree and coronary heart disease (stable angina pectoris I-II) (group 2). The average age of the examined patients was 56.81 ± 8.38 years. There were 16 (53,37 %) men and 14 (46,63 %) women in group 1. In the group 2 there were 48 (53,35 %) men and 42 (46,65 %) women. The control group consisted of 30 practically healthy persons aged from 40 to 60 years.

Results and discussion. The vast majority of patients with non-alcoholic steatohepatitis and comorbid coronary heart disease showed a decrease in fibrinolytic potential of blood plasma (total ($p < 0.05$) and enzymatic fibrinolytic activity ($p < 0.05$), increased blood coagulation (a significant decrease of prothrombin time) ($p < 0.05$) and increased fibrinogen content ($p < 0.05$) in the blood, NO deficiency ($p < 0.05$), platelet aggregation capacity (significant increase of spontaneous ($p < 0.05$) and induced platelet aggregation ($p < 0.05$)).

Conclusions. The cause of revealed disorders of rheology and blood clotting at non-alcoholic steatohepatitis is accumulation in the systemic circulation of toxic substances, which create a high level of endotoxemia, contribute to the release of biologically active substances, cytokines, activation of kallikrein-kinin system, the formation of plasmin and thrombin with subsequent disturbance of equilibrium between them, development of stasis, erythrocyte aggregates in an extended portal system with low blood flow velocity. The slowing of blood circulation in the liver due to the formation of microthromboses in the microcirculatory system contributes to the deepening of organ hypoxia, processes of lipid peroxidation with subsequent damage of cell membranes and closure of the vicious circle of pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis and coronary heart disease progression.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, coronary heart disease, fibrinolysis, proteolysis, platelet aggregation.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs04.06.223

УДК 616.74–009.17–036.865

Кальбус О. І.

ОЦІНКА ІНВАЛІДИЗАЦІЇ ПРИ МІАСТЕНІЇ В УКРАЇНІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра неврології і офтальмології, Дніпро, Україна

kalbus.dp@gmail.com

Мета роботи – вивчити показники інвалідизації при міастенії серед дорослого населення в окремих регіонах України.

Для аналізу показників здоров'я населення, пов'язаного з міастенією, зокрема поширеності міастенії та інвалідності, використовувався медико-статистичний метод з розрахунком відносних загальних показників, стандартизованих показників і показників наочності. Дослідження поширеності міастенії та інвалідизації в Україні проводилося на вибірковій сукупності, що включала десять областей України.

За період дослідження (2014 рік) в Україні у десяти обстежених областях на міастенію хворіло 757 осіб; середньорічний рівень загальної захворюваності становив – 5,16 (95 % ДІ 4,79 – 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,09 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Миколаївській областях.

Щодо частоти інвалідності від міастенії на 1000 випадків виявленого захворювання, його середній рівень за обстеженими територіями складає 644,65 % (95 % ДІ 610,55–678,74) з певними коливаннями між територіями.

Загалом в середньому за всіма територіями рівень інвалідності був меншим у сільських мешканців порівняно з міськими на 10,96 % ($p=0,041$), у жінок порівняно з чоловіками – на 15,15 % ($p=0,029$), в старших вікових групах порівняно з віком до 60 років – на 45,84 % ($p<0,001$).

Значна кількість хворих на міастенію в Україні має встановлений діагноз тимоми (27,08%), проте, незважаючи на це, їм не проводилася тимектомія, що може значно впливати на тяжкість та перебіг міастенії.

Рівень інвалідності при міастенії за обстеженими територіями є високим та складає 644,65 % (95 % ДІ 610,55–678,74). Найвищий рівень інвалідності при міастенії зафіксовано у Запорізькій (841,58 % (95 % ДІ 770,38–912,79)) і Чернігівській (809,52 % (95 % ДІ 690,77–928,28)) областях, найнижчий – у Вінницькій (146,67 % (95 % ДІ 66,6–226,73)) області.

Ключові слова: міастенія, поширеність, інвалідизація, інвалідність, вікові групи, загальна захворюваність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № державної реєстрації 0114U000929. Прикладна. Ініціативна.

Вступ. Міастенія – відносно нечасте аутоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну або до специфічного ферменту – м'язово-специфічної тирозинкінази. Внаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність та слабкість скелетної мускулатури [2, 4, 8, 15].

У більшості випадків, міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [8, 14, 15].

За даними різних досліджень, захворюваність міастенією складає від 1,7 до 30 випадків на

100 тис. населення в рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення в рік. Поширеність захворювання за даними різних досліджень варіює, і складає в середньому від 10 до 20 випадків на 100 тис. населення в рік, поступово зростаючи протягом останнього десятиліття, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та покращенні прогнозу захворювання в цілому [10–14]. Офіційних даних щодо захворюваності та поширеності міастенії в Україні на даний час немає.

Міастенія, як і більшість хронічних захворювань, в цілому знижує якість життя хворих, що може бути пов'язане з психоемоційними змінами, а також з обмеженням побутової, професійної, соціальної активності, а також може призводити до інвалідизації [3, 8, 15].

Інвалідизація при міастенії в Україні вивчена недостатньо та потребує уточнення.

Метою даної роботи було вивчення показників інвалідизації при міастенії серед дорослого населення в окремих регіонах України.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використовувався біостатистичний метод для підтвердження репрезентативності вибіркової сукупності та статистичної обробки матеріалів дослідження.

Для аналізу показників здоров'я населення, пов'язаного з міастенією, зокрема поширеності міастенії та інвалідності, використовувався медико–статистичний метод з розрахунком відносних загальних показників, стандартизованих показників і показників наочності. Розрахунок зазначених показників проводили за загальновідомими класичними формулами [9].

Для вивчення особливостей поширеності міастенії в Україні використовувався епідеміологічний метод вивчення захворюваності. За дизайном проведено епідеміологічне дослідження можна віднести до описового кросс–секційного [5].

Дані щодо випадків міастенії, зареєстрованих на певній території були отримані шляхом запиту до відповідного обласного Департаменту (Управління) охорони здоров'я. Інформацію щодо середньорічної чисельності населення, загалом та за окремими групами, отримано за даними статистичного збірника Державної служби статистики України щодо розподілу постійного населення України за статтю та віком на 1 січня 2015 року (Держкомстат України, 2015).

Нерівномірність статевих складів порівнюваних груп елімінували за допомогою

прямого методу стандартизації [6]. Стандартизація показників за статтю проводилась прямим методом [6], відповідно до вікової структури української populacji станом на 2001 р. за даними Держкомстату України [1].

Для розподілу обстежених випадків на однорідні групи проводився кластерний аналіз за ієрархічним алгоритмом кластеризації з процедурою побудови дендрограм та за допомогою методу к–середніх. При проведенні кластерного аналізу використовувався алгоритм Варда з пошуком евклідової відстані.

Дослідження поширеності міастенії та інвалідизації в Україні проводилося на вибірковій сукупності, що включала десять областей України (**табл. 1**). Загальна кількість осіб, що проживали за даними офіційної статистики на обстежених територіях на 1 січня 2015 року (Держкомстат України, 2015) складала 14 594 929 осіб, що складає 34,13 % чисельності загальної populacji України.

При обсязі генеральної сукупності у 42 759 661 населення (чисельність населення України станом на 01.01.2015 р.) обсяг необхідної вибірки при припустимості 5 % похибки складає 400 осіб згідно підходу Паніотто В.І. та співав. [7].

При такому підході необхідна чисельність вибіркової сукупності при будь–якій частоті ознаки у генеральній сукупності розраховується за формулою [7]:

Таблиця 1 – Кількість хворих та рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні (2014 рік)

Області	Рівень загальної захворюваності на 100 тисяч населення (95 % ДІ)				Різниця (%) обл./серед.	P
	Абс.	на 100 тис. нас.	–95 % ДІ	+95% ДІ		
Вінницька	75	4,65	3,59	5,7	–9,98	0,365
Волинська	31	2,97	1,93	4,02	–42,36	<0,001
Дніпропетровська	220	6,70	5,81	7,58	29,79	0,002
Запорізька	101	5,70	4,59	6,82	10,52	0,364
Івано–Франківська	49	3,54	2,55	4,54	–31,31	0,003
Кіровоградська	47	4,78	3,41	6,14	–7,45	0,594
Миколаївська	71	6,09	4,67	7,5	17,96	0,214
Полтавська	87	5,99	4,73	7,24	15,98	0,217
Чернівецька	34	3,74	2,48	5	–27,54	0,033
Чернігівська	42	3,96	2,76	5,15	–23,31	0,060
Усього / середній рівень	757	5,16	4,79	5,53	–	–

Примітка: p – розбіжності між обласним та середнім показником за критерієм Ст'юдента для відносних величин.

$$n = \frac{1}{\Delta^2 + \frac{1}{N}}$$

де n – необхідний обсяг вибіркової сукупності;

N – розмір генеральної сукупності;

Δ – максимальна прийнятна похибка – 0,05 (5 %).

При значенні припустимої похибки у 0,001 (похибка 0,1 %, довірна ймовірність 99,99 %) обсяг необхідної вибіркової сукупності складе 977 148 осіб. Отже, залучена у дослідження вибірка сукупність є цілком достатньою і репрезентативною за кількісним складом для визначення закономірностей розповсюдженості міастенії та вивчення інвалідності при міастенії в Україні.

Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці котно представлені усі регіони України: Південна Україна – Запорізька, Миколаївська та частково Дніпропетровська області; Північна Україна – Чернігівська та частково Волинська області; Центральна Україна – Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська та Полтавська області; Західна Україна – Волинська, Чернівецька та Івано-Франківська області; Східна Україна – частково Дніпропетровська та Запорізька області.

Результати дослідження та їх обговорення. За період дослідження (2014 рік) в Україні у десяти обстежених областях на міастенію хворіло 757 осіб; середньорічний рівень загальної захворюваності становив – 5,16 (95 % ДІ 4,79 – 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,09 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Миколаївській областях (табл. 1).

Рівні поширеності міастенії мають високу варіабельність в залежності від території проживання хворих. Статистично значущі нижчі за середній рівень ($p < 0,05$) показники зафіксовано у Волинській

області (–42,36 %), Івано-Франківській (–31,31 %) та Чернівецькій (–27,54 %) областях; вищі – у Дніпропетровській області (+29,79 %).

При аналізі статеві-вікових закономірностей загальної захворюваності населення України на міастенію нами встановлено, що найвищий рівень показника спостерігається серед жінок віком 0–59 років – 7,38 (6,68 – 8,08) на 100 тис. населення, найменший серед чоловіків даної вікової групи – 2,16 (1,78 – 2,55) на 100 тис. населення ($p < 0,001$). У віці після 60-ти років за статтю розбіжностей не виявляється у усіх обстежених територіях ($p > 0,05$).

Щодо частоти інвалідності від міастенії на 1000 випадків виявленого захворювання, його середній рівень за обстеженими територіями складає 644,65 % (95 % ДІ 610,55–678,74) з певними коливаннями (табл. 2, рис. 1) – найбільший рівень

Таблиця 2 – Частота інвалідності від міастенії за окремими територіальними, віковими та статевими категоріями (показник на 1000 випадків міастенії з 95% ДІ; 2014 рік)

Області	Всього	За поселенням		За статтю		За віком	
		Місто	село	чол.	жінки	0–59 р.	60 і ст.
Вінницька	146,67 (66,6 – 226,73)	100 (–85,94 – 285,94)	153,85 (66,13 – 241,56)	136,36 (–7,04 – 279,76)	150,94 (54,56 – 247,32)	200 (83,13 – 316,87)	66,67 (–22,59 – 155,93)
Волинська	709,68 (549,89 – 869,46)	769,23 (540,2 – 998,26)	666,67 (448,89 – 884,44)	625 (289,53 – 960,47)	739,13 (559,68 – 918,59)	826,09 (671,18 – 980,99)	375 (39,53 – 710,47)*
Дніпропетровська	613,64 (549,29 – 677,98)	595,74 (525,59 – 665,89)	718,75 (562,97 – 874,53)	578,95 (450,77 – 707,12)	625,77 (551,48 – 700,06)	785,19 (715,91 – 854,46)	341,18 (240,39 – 441,97)*
Запорізька	841,58 (770,38 – 912,79)	808,82 (715,36 – 902,29)	909,09 (811,01 – 1007,17)	823,53 (695,39 – 951,67)	850,75 (765,42 – 936,07)	842,11 (760,13 – 924,09)	840 (696,29 – 983,71)
Івано-Франківська	632,65 (497,67 – 767,63)	705,88 (489,29 – 922,48)	593,75 (423,58 – 763,92)	625 (387,78 – 862,22)	636,36 (472,24 – 800,49)	690,48 (550,66 – 830,29)	285,71 (–48,94 – 620,37)*
Кіровоградська	680,85 (547,58 – 814,12)	636,36 (435,35 – 837,38)	720 (544 – 896)	250 (–50,06 – 550,06)	769,23 (637 – 901,46)*	729,73 (586,63 – 872,83)	500 (190,1 – 809,9)
Миколаївська	690,14 (582,58 – 797,71)	673,91 (538,44 – 809,38)	720 (544 – 896)	555,56 (326 – 785,11)	735,85 (617,15 – 854,54)	732,14 (616,16 – 848,13)	533,33 (280,87 – 785,8)
Полтавська	724,14 (630,22 – 818,06)	733,33 (621,44 – 845,23)	703,7 (531,47 – 875,94)	652,17 (457,53 – 846,82)	750 (643,91 – 856,09)	800 (706,3 – 893,7)	411,76 (177,81 – 645,72)*
Чернівецька	764,71 (622,12 – 907,29)	916,67 (760,29 – 1073,04)	681,82 (487,19 – 876,45)	800 (449,39 – 1150,61)	758,62 (602,88 – 914,36)	785,71 (633,73 – 937,7)	666,67 (289,47 – 1043,86)
Чернігівська	809,52 (690,77 – 928,28)	793,1 (645,67 – 940,54)	846,15 (650,02 – 1042,28)	666,67 (358,69 – 974,65)	848,48 (726,15 – 970,82)	885,71 (780,31 – 991,12)	428,57 (61,97 – 795,17)*
Усього / Середні рівні	644,65 (610,55 – 678,74)	673,12 (630,48 – 715,75)	599,32 (543,11 – 655,52)*	580 (511,6 – 648,4)	667,86 (628,75 – 706,98)*	738,57 (701,75 – 775,4)	400 (333,74 – 466,26)*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником порівняння (за поселенням, статтю чи віком).

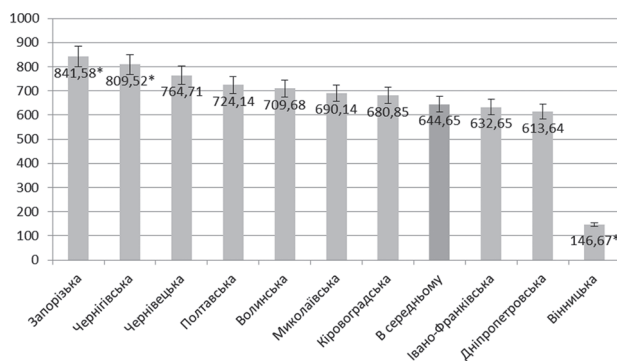


Рис. 1. Частота інвалідності від міастенії в досліджених областях України (показник на 1000 випадків міастенії з 95% ДІ; 2014 рік)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з середнім показником.

зафіксовано у Запорізькій (841,58 % (95 % ДІ 770,38–912,79)) і Чернігівській (809,52 % (95 % ДІ 690,77–928,28)) областях ($p < 0,01$ порівняно з середньообласним рівнем), найменший – у Вінницькій (146,67 % (95 % ДІ 66,6–226,73)) області ($p < 0,001$ порівняно з середньообласним рівнем).

Загалом в середньому за всіма територіями рівень інвалідності менший у сільських мешканців порівняно з міськими на 10,96 % ($p = 0,041$), у жінок порівняно з чоловіками – на 15,15 % ($p = 0,029$), в старших вікових групах порівняно з віком до 60 років – на 45,84 % ($p < 0,001$).

Розбіжності за віком щодо частоти інвалідності від міастенії зафіксовано майже у всіх обстежених областях, що може бути пов'язано, окрім інших чинників, з освідченням інвалідності переважно у працездатному віці.

Щодо частоти тимоми (одного зі значних факторів розвитку інвалідизації при міастенії, за даними даного дослідження вона спостерігається з частотою 270,81 випадків на 1000 випадків міастенії (95 % ДІ 239,15–302,46) з коливаннями від 93,33 % (95 % ДІ 27,5–159,17) у Вінницькій області до 580,65 % (95 % ДІ 406,94–754,35) у Волинській ($p < 0,01$). Майже у третини хворих – 205 (27,08 %) була наявна тимома, 224 (29,59 %) хворим проводилася тимектомія (в анамнезі).

Статистично значущі розбіжності серед усіх обстежених виявлено лише за віковими категоріями – у групі старших за 60 років цей показник нижчий, порівняно з віком 0 – 59 років, на 26,74 % ($p = 0,023$).

Щодо частоти тимектомії, за даними дослідження, її частота становить 295,9 випадків на 1000 випадків міастенії (95 % ДІ 263,39–328,42) з коливаннями від 93,33 % (95 % ДІ 27,5–159,17) у Вінницькій області до 547,62 % (95 % ДІ 397,09–698,15) у Чернігівській ($p < 0,01$).

Статистично значущі розбіжності серед усіх обстежених виявлено за статтю з перевищенням показника у жінок на 46,89 % ($p < 0,004$), за віком з перевищенням показника у групі до 60 років молодших обстежених на 53,39 % ($p < 0,001$).

Аналізуючи отримані дані, доходимо висновку, що інвалідизація при міастенії в Україні значно перевищує відповідні показники в інших країнах. Так, наприклад, показники інвалідизації при міастенії в провінції Онтаріо, Канада, є нижчими, ніж в Україні у більше, ніж 10 разів [12]. Подібні результати наводяться й за даними датського дослідження [16].

Висновки

1. Рівень інвалідності при міастенії на досліджених територіях є високим та складає 644,65 % (95 % ДІ 610,55–678,74).
2. Найвищий рівень інвалідності при міастенії зафіксовано у Запорізькій (841,58 % (95 % ДІ 770,38–912,79)) і Чернігівській (809,52 % (95 % ДІ 690,77–928,28)) областях, найнижчий – у Вінницькій (146,67 % (95 % ДІ 66,6–226,73)) області.
3. Рівень інвалідності був менший серед сільських мешканців порівняно з міськими (–10,96 %, $p = 0,041$), у жінок порівняно з чоловіками (–15,15 %, $p = 0,029$), в старших вікових групах порівняно з віком до 60 років (–45,84 %, $p < 0,001$).
4. Значна кількість хворих на міастенію в Україні має встановлений діагноз тимоми (27,08%), проте, незважаючи на це, їм не проводилася тимектомія, що може значно впливати на тяжкість та перебіг міастенії.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення первинної інвалідизації при міастенії внаслідок розвитку ускладнень міастенії (кризів).

References

1. Derzhavnyi komitet statystyky Ukrainy. Vseukrayinskyi perepys naselennya 2001 [State Statistics Committee of Ukraine. All-Ukrainian Population Census 2001] [Internet]. K: Derzhavnyi komitet statystyky Ukrainy; 2001 [cited 2019 Jul 20]. Available from: http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/general/sex_region/ [Ukrainian]
2. Kalbus OI. Kliniko–imunologichni spivstavlennya u khvorykh na miastenyu [Clinical and immunological comparisons in patients with myasthenia]. *Ukr journal medicine, biol and sport*. 2018; 3(1): 135–8. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.01.135
3. Kalbus O. Otsinka yakosti zhyttya u khvorykh na miastenyu [Assessment of quality of life in patients with myasthenia]. *ScienceRise. Medical Science*. 2018; 2(22): 24–7. [Ukrainian] doi: 10.15587/2519–4798.2018.124132
4. Kulikova SL. Antytela k atsetylkholynovym retseptoram v dyagnostyke razlychnykh form myasteny [Antibodies to acetylcholine receptors in the diagnosis of various forms of myasthenia gravis]. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2014; 1(21): 73–82. [Russian]

5. Lekhan VN, Voronenko YuV, Maksimenko OP, Zyukov OL, Gubar IA. *Epidemiologicheskiye metody izucheniya neinfektsionnykh zabolevaniy: uchebnoye posobiye* [Epidemiological methods for the study of noncommunicable diseases: a training manual]. K: Sphera; 2005. 204 p. [Russian]
6. Moskalenko VF, Ed. *Biostatystyka* [Biostatistics]. K: Knyga plyus; 2009. 184 p. [Ukrainian]
7. Paniotto VI, Maksimenko VS, Kharchenko NM. *Statystychnyi analiz sotsiologichnykh danykh* [Statistical analysis of sociological data]. K: Kyievo–Mogylyanska akademiya; 2004. 270 p. [Ukrainian]
8. Sanadze AG. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy: rukovodstvo* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes: a guide]. M: GEOTAR–Media; 2017. 256 p. [Russian]
9. Shkolnyk VM, Kalbus OI, Baranenko OM, Pogorielov OV. Miasteniya: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Myasthenia gravis: modern approaches to diagnostic and treatment]. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014; 2: 12–7. [Russian]
10. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2014; 198: 26–31. PMID: 24588503. doi: 10.1111/ane.12233
11. Blum S, Lee D, Gillis D, McEniery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22(7): 1164–9. PMID: 26021730. Doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.022
12. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016; 26(1): 41–6. PMID: 26573434. Doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.009
13. Breiner A, Young J, Green D, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K, et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology*. 2015; 44: 108–13. PMID: 25765451. Doi: 10.1159/000375463
14. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010; 10: 46. PMID: 20565885. PMCID: PMC2905354. doi: 10.1186/1471-2377-10-46
15. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur*. 2010; 17(7): 893–302. PMID: 20402760. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
16. Vinge L, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness and functional disability in patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2018; 59(2): 218–223. Doi: 10.1002/mus.26356

УДК 616.74–009.17–036.865

ОЦЕНКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ МИАСТЕНИИ В УКРАИНЕ

Кальбус А. И.

Резюме. Цель работы – изучить показатели инвалидизации при миастении среди взрослого населения в отдельных регионах Украины.

Для анализа показателей здоровья населения, связанного с миастенией, в частности распространенности миастении и инвалидности, использовался медико–статистический метод с расчетом относительных общих показателей, стандартизированных показателей и показателей наглядности. Исследование распространенности миастении и инвалидизации в Украине проводилось на выборочной совокупности, включающей десять областей Украины.

За период исследования (2014) в Украине в десяти включенных в исследование областях миастенией болело 757 человек; среднегодовой уровень общей заболеваемости (распространенности) составил – 5,16 (95% ДИ 4,79–5,53) на 100 000 населения и имел колебания от 2,97 до 6,09 на 100 тыс. населения соответственно в Волынской и Николаевской областях.

По частоте инвалидности (по причине миастении) на 1000 случаев выявленного заболевания, средний уровень на обследованных территориях составляет 644,65 % (95% ДИ 610,55–678,74) с определенными колебаниями между территориями.

Всего в среднем по всем территориям уровень инвалидности был меньше среди сельских жителей по сравнению с городскими на 10,96% ($p = 0,041$), у женщин по сравнению с мужчинами – на 15,15% ($p = 0,029$), в старших возрастных группах по сравнению с группой в возрасте до 60 лет – на 45,84% ($p < 0,001$).

Значительное количество больных миастенией в Украине имеет установленный диагноз тимомы (27,08%), однако, несмотря на это, им не проводилась тимэктомия. Это может значительно влиять на тяжесть и течение миастении.

Уровень инвалидности при миастении на обследованных территориях является высоким, и составляет 644,65 % (95% ДИ 610,55–678,74). Наиболее высокий уровень инвалидности при миастении зафиксирован в Запорожской (841,58% (95% ДИ 770,38–912,79)) и Черниговской (809,52 % (95% ДИ 690,77–928,28)) областях, самый низкий – в Винницкой (146,67% (95% ДИ 66,6–226,73)) области.

Ключевые слова: миастения, распространенность, инвалидизация, инвалидность, возрастные группы, общая заболеваемость.

UDC 616.74–009.17–036.865

Evaluation of Disability as a Result of Myasthenia Gravis in Ukraine

Kalbus O. I.

Abstract. *The purpose of the work was to study the indicators of disability in adults with myasthenia gravis in the selected regions of Ukraine.*

Material and methods. For the analysis of the health indicators of the population associated with myasthenia gravis, including the prevalence of myasthenia gravis and disability, a medical and statistical methods were used to calculate relative common indicators, standardized indicators, and visual indicators. The study of the prevalence of myasthenia gravis and disability in Ukraine was conducted in a sample population comprising ten regions of Ukraine.

Results and discussion. During the study period (2014) in Ukraine, in the 10 surveyed areas 757 people had myasthenia gravis; the average annual prevalence was 5.16 (95% CI 4.79–5.53) per 100 thousand population and varied from 2.97 to 6.09 per 100 thousand population respectively in Volyn and Mykolaiv regions.

The prevalence of myasthenia gravis had high variability depending on the area of the patient's residence. Significantly lower than average ($p < 0.05$) indicators were recorded in the Volyn region (–42.36%), Ivano–Frankivsk region (–31.31%) and Chernivtsi region (–27.54%); higher indicators were fixed in the Dnipropetrovsk region (+29.79%).

With respect to the incidence of myasthenia–related disability per 1,000 cases of the disease detected, its average across the surveyed territories was 644.65% (95% CI 610.55–678.74) with some fluctuations between the territories.

Generally, on average across all territories, the level of disability was lower among rural residents by 10.96% ($p = 0.041$) compared to urban residents, by 15.15% among women compared to men ($p = 0.029$), in older age groups compared to those under the age of 60 years – by 45.84% ($p < 0.001$).

A significant number of myasthenia patients in Ukraine were diagnosed with thymoma (27.08%), but nevertheless they did not undergo thymectomy. This fact can significantly affect the severity and course of myasthenia gravis.

With regard to the frequency of thymoma (one of the significant factors in the development of disability in myasthenia gravis) according to this study, it was observed with a frequency of 270.81 cases per 1000 cases of myasthenia gravis (95% CI 239.15–302.46) with fluctuations from 93.33% (95 % CI 27.5– 159.17) in the Vinnitsa region to 580.65 ‰ (95% CI 406.94–754.35) in the Volyn region ($p < 0.01$).

Almost one third of all patients from general sample 205 (27.08 %) had thymoma, 224 (29.59%) patients underwent thymectomy (in history).

Conclusion. The incidence of myasthenia disability in the surveyed territories is high and amounts to 644.65% (95% CI 610.55–678.74). The highest level of disability in myasthenia gravis was recorded in the Zaporizhzhia region (841.58% (95% CI 770.38–912.79)) and in the Chernihiv region (809.52% (95% 690.77–928.28)), the lowest was recorded in the Vinnitsa region (146.67 ‰ (95% CI 66.6– 226.73)). Disability rates were significantly lower among rural residents compared to urban residents, among women compared to men, in the older age groups compared to those under 60 years of age.

Keywords: myasthenia gravis, prevalence, disability, age groups, general incidence.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.229

УДК 378.147:316.6

Трефаненко І. В.¹, Соловйова О. В.², Гречко С. І.¹,
Гордійчук Д. О.³, Рева Т. В.¹

ВПЛИВ НАУКОВО–ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ НА СОЦІАЛЬНО–ПСИХОЛОГІЧНУ АДАПТАЦІЮ СТУДЕНТІВ

¹ ВНДЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна² Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Україна³ Харківський національний медичний університет, Україна

ira.trefanenko@gmail.com

Теоретичною основою поняття «адаптація» є уявлення про неї як про постійний процес активного пристосування індивідуума до умов навколишнього середовища, який торкається всіх рівнів функціонування людини. Робота в студентській науковій групі, залучення студентів до виконання науково–дослідної роботи відіграє велику роль в соціально–психологічній адаптації студента. Метою нашої роботи стало порівняти соціально–психологічну адаптацію у студентів, які приймали активну участь в роботі гуртків та виконували науково–дослідні роботи під час навчання в університеті зі студентами, які не були залучені до цього виду роботи. В результаті дослідження було виявлено, що адаптація у студентів обох груп більше 80%. Цей результат не наближений до 100%, тому що, незважаючи на 6 рік навчання в університеті, студенти мають ряд особливостей в цей період, які впливають на їх адаптаційний рівень. В 1–й групі ми отримали цей показник незначно вищим на 7% за контрольну групу. Це можна пояснити тим, що відсоток студентів, які активно залучались до науково–дослідної роботи, визначились з подальшою спеціалізацією та вже працюють в тому напрямку. В дослідній групі адаптовані студенти частіше проявляють інтернальність, сприймають всі зміни, що відбуваються з ними, як результат власної діяльності (входження в режим роботи, самостійне складання графіка навчання, здатність встигати додатково навчатися та виконувати науково–дослідну роботу). Лише 9% в цій групі студентів сприймають події, які відбуваються, як вплив інших сил (судьба, випадок та інше). У контрольній групі цей відсоток вищий в два рази, це може проявлятися в житті студента у вигляді порушення самоорганізації.

Емоційна комфортність в групі студентів, які займаються НДР значно вища. Так в першій групі показник складає 85% [75,48–94,52] на відміну від другої групи 67% [60,53–73,47] ($p \leq 0,05$). Перевага позитивних емоцій, відчуття благополуччя пов'язана

на з визначенням подальшого напрямку навчання, отриманням, за рахунок науково–дослідної роботи в гуртках, перших професійних перемог, позитивною самореалізацією у вибраному напрямку. В контрольній групі більше 1/3 студентів переживає емоційний дискомфорт на цьому рівні навчання, що значно обтяжує процес навчання.

Отриманні дані в контрольній групі свідчать про майже однаковий відсоток рівня самосприйняття та сприйняття інших. Студенти демонструють дружнє відношення до своїх сокурсників, що свідчить про прийняття оточення, схвалення їх життєвої позиції, в цілому позитивного відношення до себе оточуючих. У студентів дослідної групи виявляється позитивний полюс самосприйняття, що відображає ступінь доброзичливості до себе та відображає здатність оцінювати свої сильні та слабкі сторони. Так в першій групі показник складає 84% [74,22–93,78] на відміну від другої групи 68% [63,34–72,66] ($p \leq 0,05$).

Показник «прагнення до домінування» в першій групі складає 38% [25,06–50,94] на відміну від другої групи 54% [44,33–63,66] ($p \leq 0,05$). Більш низький показник прагнення до домінування в групі студентів, які відвідували гурток обумовлений напевно більшою здатністю роботи в команді.

Отже, ми бачимо, що студенти, які відвідують гуртки, додатково виконують НДР більше використовують свої адаптаційні можливості.

Ключові слова: соціально–психологічна адаптація, студент, студентський науковий гурток

*Ефективна психічна адаптація
є однією з передумов до успішної
професійної діяльності.*

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Теоретичною основою поняття «адаптація» є уявлення про неї як про постійний процес активного пристосування індивідуума до умов навколишнього середовища, який торкається всіх рівнів функціонування людини, що змінюються чи вже змінилися [1, 2]. Соціально–психологічна адаптація студента в групі чи колективі проходить завдяки функціонуванню певної системи механізмів: рефлексії, емпатії, прийому соціального зворотного зв'язку тощо [4]. Успішність соціальної адаптації залежить від характеристики середовища і суб'єкта [5]. Показниками успішної соціальної адаптації виступає високий соціальний статус особистості в певному середовищі, його психологічне задоволення цим середовищем і його найбільш важливими елементами, зокрема, задоволення роботою, її організацією, умовами і змістом тощо [6, 7]. Показниками низької соціальної адаптації є переміщення суб'єкта в інше соціальне середовище, відхилення у поведінці

Надзвичайно важливе значення для успішного навчання в ВУЗі має правильна організація самоосвітньої роботи студентів з розширення та заглиблення своїх знань. Навчальні заняття у ВНЗі мають по відношенню до процесу засвоєння знань лише установчий, орієнтуючий характер. Студент повинен сам активно здобувати знання різними шляхами. Відвідування гуртка, виконання науково–дослідної роботи (НДР) якраз можуть стати одними з таких форм активного навчання [8]. Систематичне відвідування студентських гуртків, активна співпраця з науковими керівниками, самостійне виконання НДР відповідає двом головним критеріям соціально–психологічної адаптації, по–перше – формування почуття задоволеності від перших самостійно отриманих результатів наукової роботи, по–друге – це так званий соціальний успіх, який полягає як в освоєнні нових умов життя, так і в завоюванні авторитету в студентському колективі і у викладачів вузу.

Метою даної роботи стало порівняти соціально–психологічну адаптацію у студентів, які приймали активну участь в роботі гуртків та виконували науково–дослідні роботи під час навчання в університеті зі студентами, які не були залучені до цього виду роботи.

Матеріал та методи дослідження. Для вивчення соціально–психологічної адаптації у студентів застосовували методику К. Роджерса, Р. Даймонда. Для вирішення поставленої мети було опрацьовано 154 заповнених анкети за анкетой К. Роджерса, Р. Даймонда. З них 100 анкет – це відповіді студентів, які не займалися в СНГ під час навчання в університеті та 54 анкети студентів, які активно займалися в гуртках.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожен студент підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності особистості.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за методом визначення довірчого інтервалу, за рівень вірогідності прийнята величина $p \leq 0,05$ [9].

Результати дослідження та їх обговорення.

Після обробки отриманих результатів слід відзначити, що достовірна різниця в адаптації студентів 6 курсу існує. Студенти цього курсу паралельно з навчанням переживають «третю кризу» в своєму студентському житті. А саме досить болюче постає питання розподілу, осмислення того, що з навчання треба перейти в самостійну роботу, співставлення об'єму своїх знань з тим об'ємом, який хотілось би мати в майбутньому. Досить актуальним залишається питанням матеріального забезпечення свого майбутнього, яке напряму залежить від обраної спеціальності. Отже адаптація їх сьогодення – це стартова адаптація їх майбутнього і вона залежить від багатьох чинників в тому числі відвідували вони СНГ чи ні. Ми отримали наступні результати.

У результаті дослідження було виявлено, що адаптація у студентів обох груп більше 80%. Цей результат не наближений до 100%, тому що, незважаючи на 6 рік навчання у ВУЗі, студенти мають ряд особливостей в цей період, які впливають на їх адаптаційний рівень. А саме зовсім новий розклад занять. Якщо на попередніх курсах студенти мали розклад на тиждень, то на 6 курсі він складається з тривалих циклів на одній базі. В цей період «гостро постає» питання розподілу. Студент знаходиться в останньому (третьому) кризовому періоді свого навчання, отже наші результати співпадають з даними літературних джерел. В 1–й групі ми отримали цей показник незначно вищим на 7% за контрольну групу. Це можна пояснити тим, що відсоток студентів, які активно залучались до НДР, визначились з подальшою спеціалізацією та вже працюють в тому напрямку (**таблиця**).

У дослідній групі адаптовані студенти частіше проявляють інтернальність, сприймають всі зміни, що відбуваються з ними, як результат власної діяльності (входження в режим роботи, самостійне складання графіка навчання, здатність встигати додатково навчатися та виконувати НДР). Лише

Таблиця – Характеристика структурних компонентів адаптованості студентів, які працюють в СНГ

Компоненти адаптованості	Показники адаптованості у студентів 6 курсу, які працюють в СНГ (1 група)	Показники адаптованості у студентів 6 курсу, які не працюють в СНГ (2 група)
Адаптація (А)	89%	82%
Самосприйняття (S)	84%	68%
Сприйняття інших (L)	72%	67%
Емоційна комфортність (Е)	85%	67%
Інтернальність (І)	93%	82%
Прагнення до домінування (D)	38%	54%

9% в цій групі студентів сприймають події, які відбуваються, як вплив інших сил (судьба, випадок та інше). В контрольній групі цей відсоток вищий в два рази, це може проявлятися в житті студента у вигляді порушення самоорганізації (**таблиця**).

Емоційна комфортність в групі студентів, які займаються НДР значно вища. Так в першій групі показник складає 85% [75,48–94,52] на відміну від другої групи 67% [60,53–73,47] ($p \leq 0,05$). Перевага позитивних емоцій, відчуття благополуччя пов'язана з визначенням подальшого напрямку навчання, отриманням, за рахунок НДР в гуртках, перших професійних перемог, позитивною самореалізацією у вибраному напрямку. В контрольній групі більше 1/3 студентів переживає емоційний дискомфорт на цьому рівні навчання, що значно обтяжує процес навчання (**таблиця**).

Отриманні дані в контрольній групі свідчать про майже однаковий відсоток рівня самосприйняття та сприйняття інших. Студенти демонструють дружнє відношення до своїх сокурсників, що свідчить про прийняття оточення, схвалення їх життєвої позиції по відношенню до себе, в цілому позитивного відношення до себе оточуючих. У студентів дослідної групи виявляється позитивний полюс самосприйняття, що відображає ступінь доброзичливості до себе та відображає здатність оцінювати свої сильні та слабкі сторони. Так в першій групі показник складає 84% [74,22–93,78] на відміну від другої групи 68% [63,34–72,66] ($p \leq 0,05$).

Показник «прагнення до домінування» в першій групі складає 38% [25,06–50,94] на відміну від другої групи 54% [44,33–63,66] ($p \leq 0,05$). Більш низький показник прагнення до домінування в групі студентів, які відвідували гурток обумовлений напевно більшою здатністю роботи в команді.

Отже ми бачимо, що студенти, які відвідують гуртки, додатково виконують НДР більше використовують свої адаптаційні можливості.

Висновки. Робота в студентському науковому гуртку, залучення студентів до виконання науково-дослідної роботи відіграє велику роль в соціально-психологічній адаптації студента. Вона допомагає сформувати індивідуальну творчу особистість, яка вміє працювати в команді, брати на себе відповідальність, що значною мірою буде допомагати їм в подальшій медичній практиці.

Перспективи подальшого дослідження. Цікаво було би в подальшому розробити нові методологічні підходи для роботи в СНГ для підвищення адаптованості студентів медиків.

References

1. Kuzminskyi AI. *Pedahohika vyshchoi shkoly* [Pedagogy of high school]. Kyiv: Znannya; 2005. 486 p. [Ukrainian]
2. Melnychuk OB. Sotsialno-psychologichna adaptatsiya osobystosti yak chynnyk stanovlennya profesiynoho intelektu maybutnikh fakhivtsiv sotsialnoi sfery [Socio-psychological adaptation of personality as a factor of formation of professional intelligence of future specialists of social sphere]. *Naukovyi visnyk Khersonskoho derzhavnoho universytetu*. 2015; 4: 121–6. [Ukrainian]
3. Lopes PN, Salovey P, Côté S, Beers M. Emotion regulation ability and the quality of social interaction. *Emotion*. 2005; 5(1): 113–8. PMID: 15755224. DOI: 10.1037/1528-3542.5.1.113
4. Mestre JM, Rocío Guil, Lopes PN, Salovey P, Paloma Gil-Olarte Emotional intelligence and social and academic adaptation to school. *Psicothema*. 2006; 18: 112–7. PMID: 17295967
5. Lopes PN, Brackett MA, Nezlek JB, Schütz A, Sellin I, Salovey P. Emotional intelligence and social interaction. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2004; 30(8): 1018–34. PMID: 15257786. DOI: 10.1177/0146167204264762
6. Maksymets SM. *Vplyv empatynosti na sotsialno-psychologichnu adaptatsiyu maybutnikh uchyteliv* [Impact of empathy on social and psychological adaptation of future teachers]. Abstr. PhD. (Psych.). Odesa; 2000. 20 p. [Ukrainian]
7. Levkivska HP, Sorochnytska VYe, Shtyfurak VS. *Adaptatsiya pershokursnykiv v umovakh vyshchoho zakladu osvity* [Adaptation of freshmen in higher education]. Kyiv: Lybid; 2001. 128 p. [Ukrainian]
8. Chornovol-Tkachenko OO. Naukovo-doslidnytska diyalnist studentiv u VNZ Ukrainy: zmist ta zavdannya [Research activities of students at Ukrainian universities: content and tasks]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu im VN Karazina*. 2009; 59(866): 123. [Ukrainian]

9. Hur'yanov VH, Lyakh YuYe, Pariy VD, Korotkyi OV, Chalyi OV, Chalyi KO, ta in. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen v paketi EZR (R-statistics)* [A guide to biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR package (R-statistics)]. Kyiv: Vistka; 2018. 208 p. [Ukrainian]

УДК 378.147:316.6

ВЛИЯНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ НА СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ СТУДЕНТОВ

Трефаненко И. В., Соловьева О. В., Гречко С. И.,

Гордийчук Д. А., Рева Т. В.

Резюме. Теоретической основой понятия «адаптация» является представление о ней, как о постоянном процессе активного приспособления индивида к условиям окружающей среды. Работа в студенческом научном кружке, привлечение студентов к выполнению научно-исследовательской работы играет большую роль в социально-психологической адаптации студента. Целью данной работы стало сравнить социально-психологическую адаптацию студентов, которые принимали активное участие в работе кружков и выполняли научно-исследовательские работы во время учебы в университете, со студентами, которые не были привлечены к этому виду работы. В результате исследования было выявлено, что адаптация студентов обеих групп более 80%. Этот результат не приближен к 100%, потому что, несмотря на 6 лет обучения в университете, студенты имеют ряд особенностей в этот период, которые влияют на их адаптационный уровень. В 1-й группе данный показатель незначительно выше (на 7%), чем у контрольной группы. Это можно объяснить тем, что студенты, которые активно привлекались к научно-исследовательской работе, определились с дальнейшей специализацией и уже работают в данном направлении. В опытной группе адаптированные студенты чаще проявляют интернальность, воспринимают все изменения, происходящие с ними, как результат собственной деятельности. Лишь 9% студентов этой группы воспринимают происходящие как влияние других сил (судьба, случай и т.д.). В контрольной группе этот процент выше в два раза, что проявляется в жизни этих студента в виде нарушения самоорганизации.

Эмоциональная комфортность в группе студентов, занимающихся научно-исследовательской работой, значительно выше. Так в первой группе показатель составляет 85% [75,48–94,52] в отличие от второй группы – 67% [60,53–73,47] ($p \leq 0,05$). Преобладание положительных эмоций, ощущение благополучия связано с определением дальнейшего направления обучения, получением, за счет научно-исследовательской работы в кружках, первых профессиональных побед, положительной самореализации в выбранном направлении. В контрольной группе более 1/3 студентов переживает эмоциональный дискомфорт на этом уровне обучения, что значительно усложняет процесс обучения.

Полученные данные в контрольной группе свидетельствуют о почти одинаковом проценте уровня самовосприятия и восприятия других. Студенты демонстрируют дружеское отношение к своим сокурсникам, что свидетельствует о принятии окружения, одобрении их жизненной позиции и в целом позитивного отношения к себе окружающих. У студентов исследуемой группы выявлен положительный полюс самовосприятия, что отражает степень доброжелательности к себе и способность оценивать свои сильные и слабые стороны. Так, в первой группе данный показатель составляет 84% [74,22–93,78], в отличие от второй группы – 68% [63,34–72,66] ($p \leq 0,05$).

Показатель «стремление к доминированию» в первой группе составляет 38% [25,06–50,94], в отличие от второй группы – 54% [44,33–63,66] ($p \leq 0,05$). Более низкий показатель стремления к доминированию в группе студентов, посещавших кружок, обусловлен, вероятно, большей способностью к работе в команде.

Студенты, которые посещают студенческие кружки, дополнительно выполняют научно-исследовательскую работу и в большей мере используют свои адаптационные возможности.

Ключевые слова: социально-психологическая адаптация, студент, студенческий научный кружок.

UDC 378.147:316.6

Scientific Research Work Influence on Social and Psychological Adaptation of Students

Trefanenko I., Soloviova O., Grechko S., Gordiychuk D., Reva T.

Abstract. The correct approach to organization of student's self-learning process is of uppermost importance for successful higher education. Classroom work in higher education institutions aims at setting and giving direction functions of a teaching/learning process, and it is a student who is responsible for active knowledge acquisition through different means. Participating in different students' societies and carrying out scientific re-

search work may become the most appropriate forms of active acquisition. Systematic work in students' societies performing research independently as well as in close cooperation with scientific advisors satisfies two main criteria of social and psychological adaptation: satisfaction from independently obtained results of scientific research and social success, which presupposes conquering new life conditions and gaining respect from fellow students and teaching staff.

The theoretical basis of the concept of adaptation is the idea of a continuous process of active adaptation of the individual to the environment that concerns all levels of human functioning. Participation in student scientific groups plays a major role in the student's socio-psychological adaptation.

Results obtained in the course of our research proved that there was statistically valid difference in 6th-year students' adaptation. It should be pointed out that the 6th-year is the time of the so-called "third crisis" of higher education. It appears due to the issue with work allocation and transition from studying to working lifestyle, also comparing possessed and desired knowledge and skills may bring a certain dissonance into student's self-perception. Students consider the influence of their profession on their future welfare. All these issues can be dealt with easier in case of students who have attended scientific societies and groups, who have tried their hands in practical aspects and improved their knowledge. The results of our analysis are the following.

The purpose of the paper lies in comparing psychological and social adaptation of students who participate in scientific groups and are engaged in scientific research with that of students who refrain from such activities.

Material and methods. To study social and psychological adaptation 154 students were asked to fill in a questionnaire based on the K. Roger and R. Dimond's methodology.

Results and discussion. We find that the adaptation in the group of students engaged in the research activity is much higher. Thus, in the first group, the index of emotional comfort is 85%, while the second group has the index of 67%. Researches evaluated the statements about a person, about the way of professional life, experiences, thoughts, habits, behavioral styles on a six-point scale: Adaptation, Self-Perception, Perception of Others, Emotional Comfort, Internality, Domination. Considerable difference between control and experiment groups is established for internality, emotional comfort, and self-perception and perception of others.

Conclusion. The obtained results proved that participation in scientific societies increased students' ability for adaptation and helped to develop a socially and psychologically healthy professional with such grounded qualities as self-respect, self-understanding, independence and assertiveness.

Keywords: socio-psychological adaptation, student, student scientific circle.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.234

УДК 616.12-007.61: 616.127: 796.015: 796.071

*Атаман Ю. О., Жаркова А. В.,
Дудко Ю. С., Рощупкін А. А.*

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ СИСТОЛИ СЕРЦЯ У ПРОФЕСІЙНИХ СПОРТСМЕНІВ З ОЗНАКАМИ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДУ ТА СИНДРОМОМ РАННЬОЇ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ШЛУНОЧКІВ

Медичний інститут Сумського державного університету,
науково-методичний центр спортивної медицини, Суми, Україна

sportmed@med.sumdu.edu.ua

Розповсюджений у професійних спортсменів синдром ранньої реполяризації шлуночків останнім часом розглядається як можливий предиктор розвитку гострих фатальних аритмій. Відомо, що для цієї категорії молодих людей також характерний розвиток компенсаторної гіпертрофії міокарда камер серця.

Метою нашого дослідження було встановлення наявності взаємозв'язку між гіпертрофією міокарду та частотою виникнення синдрому ранньої реполяризації шлуночків у професійних спортсменів.

До дослідження увійшли 28 легкоатлетів, які мали регулярні фізичні навантаження високої інтенсивності протягом принаймні останніх шести місяців. Діагностика синдрому ранньої реполяризації шлуночків була проведена за результатами ЕКГ на підставі реєстрації висоти J-точки на рівні 1,0 мм або вище ізоелектричної лінії в нижніх або бічних відведеннях. Діагностику ознак гіпертрофії міокарда здійснено шляхом оцінки результатів електрокардіографічного та ехокардіографічного дослідження.

Незважаючи на високу розповсюдженість синдрому ранньої реполяризації шлуночків у професійних спортсменів, нами не було виявлено зв'язку між наявністю його ознак і гіпертрофією міокарду. Проте, поєднання цих двох синдромів у обстежених атлетів супроводжувалось статистично достовірним зменшенням тривалості коригованого інтервалу QT, який в свою чергу, за наявності певних анамнестичних даних може бути одним з факторів ризику фатальних аритмій.

Існує необхідність проведення подальших досліджень для визначення прогностичного значення синдрому ранньої реполяризації шлуночків і вкорочення інтервалу QT у спортсменів (особливо осіб з наявністю ознак гіпертрофії міокарду), а також вірогідної залежності цих змін від кількісних і якісних характеристик фізичної активності.

Ключові слова: синдром ранньої реполяризації, синдром короткого інтервалу QT, гіпертрофія міокарду, професійні спортсмени.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до плану НДР «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи», № держ. реєстрації 0117U002157.

Вступ. Достатня фізична активність є важливою складовою здорового способу життя. Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій кожна людина повинна дотримуватись режиму фізичної активності в обсязі 2-3 години на тиждень [1]. У той же час, рівень фізичного навантаження професійних спортсменів перевищує зазначений поріг в 5-10 разів [2]. Така інтенсивна фізична робота призводить до значного збільшення навантаження на серцево-судинну систему, яка виражається у формуванні структурних і функціональних змін в серці, які об'єднуються в загальне поняття «спортивне серце». У теперішній час процес встановлення діагностичних критеріїв для цього синдрому продовжується, особливо щодо пошуку маркерів пошкодження серцевого м'яза і факторів ризику розвитку органічної серцевої

патології, а також предикторів розвитку раптової серцевої смерті. Слід зауважити, що випадки раптової серцевої смерті більш поширені серед молодих спортсменів, ніж серед осіб, які не займаються спортом професійно. Згідно результатів раніше опублікованих досліджень, відносний ризик фатальних серцевих подій у професійних атлетів молодого віку вищий більше ніж у осіб, які спортом не займаються, у 2,5 рази [3].

У осіб середнього і старшого віку проблема раптової серцевої смерті переважно викликана гострим коронарним синдромом, а у молодих людей на перше місце виходять гіпертрофічна кардіоміопатія та функціонування додаткових шляхів провідної системи серця і порушення функції іонних каналів (каналопатії) [2]. Діагностика цих патологічних станів є однією з основних проблем спортивної кардіології, оскільки захворювання виникають, як правило, без виражених клінічних симптомів. Відомими предикторами небезпечних для життя тахіаритмій у спортсменів є такі ЕКГ-феномени як синдром Brugada, синдроми короткого і подовженого інтервалу QT. Проте, останнім часом з'являється все більше даних, які визначають важливе значення синдрому ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) як можливого предиктора фатальних аритмій [4]. Враховуючи те, що поширеність СРРШ у спортсменів-легкоатлетів у кілька разів вища, ніж у загальній популяції [5], ми провели аналіз особливостей електрокардіографічних та ехокардіографічних параметрів для встановлення можливої асоціації ознак СРРШ з іншими змінами в структурному та функціональному стані серця.

Мета дослідження. Встановити наявність взаємозв'язку між гіпертрофією міокарду та частотою виникнення синдрому ранньої реполяризації шлуночків у професійних спортсменів.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження було залучено 28 спортсменів – членів національної збірної команди України з легкої атлетики, яким було проведено комплексне медичне обстеження в центрі спортивної медицини Сумського державного університету. Серед обстежених 10 осіб (35,7 %) – жінки, 18 (64,3 %) – чоловіки, середній вік спортсменів склав $23,2 \pm 0,73$ роки (жінок – $22,7 \pm 1,03$ роки, чоловіків – $23,44 \pm 0,99$ роки). Основним критерієм включення до дослідження було підтримання обсягів фізичного навантаження на рівні не менше 12 годин на тиждень, принаймні протягом 6 місяців до початку обстеження. На момент огляду було встановлено, що

середня тижнева тривалість фізичних вправ учасників дослідження становила $17,07 \pm 0,54$ год (у чоловіків – $18,0 \pm 0,54$ год, у жінок – $15,40 \pm 0,99$ год).

Дослідження серцевої діяльності проводилось такими методами: загально-клінічне обстеження, електрокардіографія, шестигодинний Холтер-моніторинг ЕКГ, ехокардіографія. За результатами обстеження всі спортсмени були визнані здоровими або практично здоровими і допущені до участі у змаганнях. Всі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Відповідно до наявності/відсутності ознак гіпертрофії міокарду всі суб'єкти дослідження були розподілені на дві групи. Основна група (ОГ) складалася з молодих людей, які мали вищезазначені ознаки, порівняльна (ПГ) – з осіб, у яких не було виявлено гіпертрофії міокарду (табл. 1). Відповідно до даних, представлених в таблиці, групи були репрезентативними за цими параметрами.

Діагностика СРРШ проводилася на підставі реєстрації висоти J-точки на рівні 1,0 мм або вище відносно до ізоелектричної лінії в нижніх або бічних відведеннях. Випадки ізольованих змін у відведеннях V_1 - V_3 не розглядалися як рання реполяризація, внаслідок можливих аналогічних змін, характерних для фізіологічних особливостей функції серця, реципрокних змін при гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, дисплазії правого шлуночка та синдрому Brugada.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час дослідження в першу чергу було проведено аналіз параметрів, що характеризують основні показники діяльності серця спортсменів при рутинному дослідженні ЕКГ (табл. 2).

Таблиця 1 – Основні характеристики обстежених спортсменів в основній та порівняльній групі

Група	Кількість осіб	Вік	Кількість жінок	Фізична активність (годин на тиждень)	Середній відсоток анаеробних вправ у загальному навантаженні
ОГ	14	$23,71 \pm 0,87$	3 (21%)	$17,29 \pm 0,77$	$62,5 \pm 4,62$ %
ПГ	14	$22,62 \pm 1,18$	7 (50%)	$16,86 \pm 0,78$	$62,5 \pm 3,58$ %
p		0,472	$0,237$ ($\chi^2 = 1,4$)	0,698	1,000

Таблиця 2 – Результати ЕКГ-дослідження спортсменів

Групи	ЧСС (уд. за хв)	Частота порушень ритму і провідності (%)	Індекс Соколова-Лайона	Корнельський вольтажний індекс	СРРШ (%)
ОГ	$55,07 \pm 2,10$	78,6 (11 осіб)	$30,71 \pm 2,32$	$21,07 \pm 1,96$	57,1 (8 осіб)
ПГ	$60,64 \pm 2,98$	50,0 (7 осіб)	$21,07 \pm 1,81$	$11,71 \pm 1,72$	28,6 (4 осіб)
p	0,138	$0,237$ ($\chi^2 = 1,4$)	0,003	0,0014	$0,252$ ($\chi^2 = 1,313$)

Виявлені зміни були типовими для спортсменів з високою інтенсивністю фізичного навантаження – досить низька частота серцевих скорочень, порушення ритму і провідності серця були виявлені в 64,3 % обстежених, у 8 осіб були виявлені ЕКГ-ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (у інших шести представників групи гіпертрофія міокарду була виявлена шляхом ультразвукового дослідження). При порівнянні досліджуваних груп було виявлено, що статистично важливі відмінності були пов'язані виключно зі значеннями розрахованих показників (Корнельський вольтажний індекс та індекс Соколова-Лайона), що є зрозумілим, адже ці індекси є критеріями діагностики гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, яка і була підставою для поділу спортсменів на групи.

Звертає на себе увагу висока поширеність СРПШ у спортсменів – число осіб з цим синдромом становило 12 (42,1 % від загальної кількості обстежених). У своїй роботі M. Haïsaquerre et al. [4] зазначає, що поширеність цього синдрому у дорослих становить 1-5 %, але існують й інші дані. Більшість авторів вважають, що поширеність СРПШ залежить від професії, віку, раси, супутніх симптомів і підходів до визначення наявності/відсутності СРПШ. Підводячи підсумки даних з семи перспективних когортних досліджень і трьох досліджень "Випадок-контроль" R. Serra-Grima et. al. дійшли до висновку, що поширеність СРПШ у загальній популяції становить 0,9-31,0 %, але може досягати 45,0 % у професійних спортсменів [5]. Раніше вважалось, що СРПШ – це виключно доброякісний ЕКГ-феномен, який не має діагностичної цінності. Зокрема, деякі вчені вважали ранню реполяризацію шлуночків у спортсменів, поряд з підвищеним вольтажем основних зубців ЕКГ та змінами в сегменту ST у відведеннях V₁-V₃, одним із симптомів ремоделювання міокарду [6]. Проте, дані мета-аналізу, проведеного в останні роки, показали, що особи з СРПШ мають підвищений ризик раптової серцевої смерті від фатальних аритмій [7]. При цьому особливо несприятливими критеріями вважається елевація сегмента ST горизонтальної або низхідної форми [8].

Нами були проаналізовані особливості ЕКГ, які є важливими за наявності СРПШ у

спортсменів, результати наведені в **таблиці 3**. Як показано в нашому дослідженні, хоча атлетів з СРПШ в ОГ виявилось вдвічі більше, ніж у ПГ, наявність гіпертрофії міокарда не є причиною елевації точки переходу шлуночкового комплексу в наступний сегмент ST ($p=0,3$), що ставить під сумнів причино-наслідковий зв'язок ремоделювання міокарду у процесі розвитку ранньої реполяризації.

Крім того, реєстрація несприятливого варіанту СРПШ з низхідною або горизонтальною формою сегменту ST спостерігається в рівних кількостях в обох групах і складає 7,1 % усіх випадків СРПШ. Коефіцієнт кореляції Пірсона між амплітудою точки J та тривалістю скоригованого інтервалу QT становив -0,455, і це вказує на те, що, незважаючи на існування певної тенденції до скорочення інтервалу QT у пацієнтів зі значним підйомом кінцевої точки QRS-комплексу, відносини між двома змінними можна оцінити як статистично слабкі.

Незначний вплив власне «спортивного серця» на процеси збудження і проведення імпульсів у міокарді підтверджується розрахунком коригованого інтервалу QT за формулою Базета (QTc): статистичні відмінності між середнім показником в обох групах були практично відсутні. Однак, враховуючи вагоме значення, яке цей показник має для прогнозування несприятливих серцевих подій серця та наявності інформації про те, що СРПШ може супроводжуватися змінами цього показника, ми вивчили значення QTc в групах, виділених залежно від наявності або відсутності СРПШ (**табл. 4**).

Таблиця 3 – Характеристики параметрів ЕКГ, асоційованих з СРПШ залежно від наявності ознак гіпертрофії міокарда

Групи	Елевація точки J (мм)	Ширина інтервалу QT (мс)	Висхідна форма сегмента ST (%)	Нисхідна або горизонтальна форма сегменту ST (%)	СРПШ (%)
ОГ	1,036± ±0,170	378,4±10,46	42,9	7,1	57,1 (8 осіб)
ПГ	0,714± 0,250	376,1±10,26	21,4	7,1	28,6 (4 особи)
p	0,300	0,88	0,418 ($\chi^2=0,655$)	1,0	0,252 ($\chi^2=1,313$)

Таблиця 4 – Тривалість QTc у спортсменів за наявності або відсутності СРПШ

Показник	СРПШ наявний			СРПШ відсутній		
	ОГ	ПГ	p	ОГ	ПГ	p
n	8	4		6	10	
Ширина інтервалу QT (мсек)	356,6± 11,02	351,0± 9,51	0,750	407,33± 11,94	387,2± 12,41	0,300
Загальна тривалість QTc	354,75±7,77			394,75±9,05*		

Примітка: * – $p=0,004$ при порівнянні загального значення QTc у спортсменів з наявністю та за відсутності СРПШ.

Так, ще у роботі Н. Watanabe et al. [9] було зазначено, що висока поширеність СРРШ у пацієнтів з синдромом короткого інтервалу QT може полегшити діагностику останнього патологічного стану, що дозволяє своєчасно виявляти пацієнтів з високим ризиком фатальних серцевих подій. Найважливішим результатом з представлених у **таблиці 4** та на **рисунку 1** є статистично значиме скорочення тривалості інтервалу QTс у осіб з СРРШ, у першу чергу за рахунок пацієнтів, які мають ознаки «спортивного серця». У пацієнтів, які не мають ознак збільшення серцевого м'яза, розвиток ранньої реполяризації не супроводжувався подібними змінами ($p=0,108$).

Отримані дані свідчать про те, що хоча СРРШ розвивається незалежно від гіпертрофії міокарду камер серця спортсменів, поєднання цих двох межових станів може супроводжуватись укороченням інтервалу QT. У нещодавно опублікованому огляді наведена інформація щодо складнощів діагностики синдрому короткого інтервалу QT, зокрема, представлені дані щодо мінімально допустимого значення QTс – від 300 до 360 мс, а також запропоновані критерії, які потрібно додатково ідентифікувати в діагностичному пошуку. Найбільш часто згадуються: наявність аритмії в анамнезі за відсутності інших захворювань, які могли призвести до її виникнення, наявність синдрому укороченого інтервалу QT або епізодів тяжких аритмій у найближчих родичів або в анамнезі пацієнта [10]. Саме перевірка цих даних спортивним лікарем у атлетів з СРРШ, особливо при прояві ознак гіпертрофічних процесів в міокарді, дозволить своєчасно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком несприятливих типів порушення серцевого ритму. У той же час, вклю-

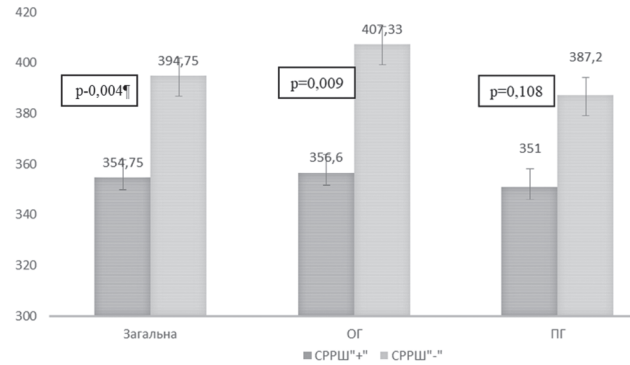


Рисунок 1. Порівняння значення QTс у спортсменів залежно від наявності гіпертрофії міокарду і СРРШ

чення в діагностичну програму комплексного обстеження спортсменів Холтер-моніторингу, а також оцінка показників ЕКГ в динаміці, може принести певну користь.

Висновки. Незважаючи на високу розповсюдженість СРРШ у професійних спортсменів, нами не було виявлено зв'язку між наявністю його ознак і гіпертрофією міокарду. Проте, поєднання цих двох синдромів у обстежених атлетів супроводжувалось статистично достовірним зменшенням тривалості коригованого інтервалу QT, який, в свою чергу, за наявності певних анамнестичних даних може бути одним з факторів ризику фатальних аритмій.

Перспективи подальших досліджень. Існує необхідність проведення подальших досліджень для визначення прогностичного значення СРРШ і вкорочення інтервалу QT у спортсменів (особливо осіб з наявністю ознак гіпертрофії міокарду), а також вірогідної залежності цих змін від кількісних і якісних характеристик фізичної активності.

References

- Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen JB. Dose of Jogging and Long-Term Mortality: The Copenhagen City Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65(5): 411-9. PMID: 25660917. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.023
- Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *European Heart Journal*. 2015; 36: 1445-53. PMID: 25839670. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv090
- Montagnana M, Lippi G, Franchini M, Banfi G, Guidi GC. Sudden cardiac death in young athletes. *Internal Medicine*. 2008; 47: 1373-8. PMID: 18670141. Doi: 10.2169/internalmedicine.47.1242
- Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(19): 2016-23. PMID: 18463377. Doi: 10.1056/NEJMoa071968
- Serra-Grima R, Donate M, Alvarez-Garcia J, Barradas-Pires A, Ferrero A, et al. Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *The American Journal of Medicine*. 2015; 128(2): 192e 1-9. PMID: 24979742. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.017
- Panhuyzen-Goedkoop NM, Jorstad HT, Smeets JLRM. A new consensus document on electrocardiographic interpretation in athletes: does it help to prevent sudden cardiac death in athletes. *Netherlands Heart Journal*. 2018; 26: 127-32. PMID: 29392521. PMCID: PMC5818375. doi: 10.1007/s12471-018-1076-6
- Wu S-H, Lin X-X, Cheng Y-J, Qiang CC, Zhang J. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 645-50. PMID: 23290543. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.023

8. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*. 2012; 9(2): 225-9. PMID: 21914497. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.012
9. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 647-52. PMID: 20206319. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.012
10. Rabkin SW. Criteria for short QT interval based on a new QT-heart rate adjustment formula. *Journal of Arrhythmia*. 2017; 33(5): 525-7. PMID: 29021866. PMCID: PMC5634756. doi: 10.1016/j.joa.2017.04.004

УДК 616.12-007.61: 616.127: 796.015: 796.071

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ С ПРИЗНАКАМИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И СИНДРОМОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

Атаман Ю. А., Жаркова А. В., Дудко Ю. С., Рощупкин А. А.

Резюме. Распространенный у профессиональных атлетов синдром ранней реполяризации желудочков в последнее время рассматривается как возможный предиктор острых фатальных аритмий. Известно, что этой категории молодых людей также характерно развитие компенсаторной гипертрофии миокарда.

Целью исследования было изучить особенности развития ранней реполяризации желудочков у профессиональных атлетов в зависимости от наличия признаков гипертрофии сердца. В исследование было включено 28 легкоатлетов, которые имели регулярные интенсивные физические нагрузки на протяжении как минимум полугода. Диагностика синдрома ранней реполяризации желудочков проводилась на основании ЭКГ-регистрации элевации J-точки на 1 мм и более выше изоэлектрической линии в нижних или боковых отведениях. Диагностику признаков гипертрофии миокарда проводили путем оценки результатов электрокардиографического и эхокардиографического обследования. На фоне высокой распространенности синдрома ранней реполяризации желудочков у профессиональных спортсменов, нами не было выявлено связи между его наличием и гипертрофией миокарда камер сердца. Однако, сочетание этих двух синдромов у обследованных атлетов сопровождалось статистически значимым укорочением скорректированного интервала QT, что при наличии определенных анамнестических данных может быть одним из факторов риска развития фатальных аритмий. Последнее обуславливает как необходимость более глубокого обследования таких пациентов и наблюдения за ними, так и важность дальнейшего научного изучения проблемы ранней реполяризации желудочков у профессиональных атлетов.

Ключевые слова: синдром ранней реполяризации, синдром укороченного интервала QT, гипертрофия миокарда, профессиональные атлеты.

UDC 616.12-007.61: 616.127: 796.015: 796.071

Peculiarities of Electrical Heart Systola in Professional Athletes with Signs of Myocardial Hypertrophy and Early Repolarization Syndrome

Ataman Yu. O., Zharkova A. V., Dudko Yu. S., Roshchupkin A. A.

Abstract. A syndrome of early repolarization, common in professional athletes, has recently been considered a possible predictor of acute fatal arrhythmias. It is known that for this category of young people the development of compensatory cardiac is common as well.

The purpose of the study was to investigate the features of early ventricular repolarization in professional athletes, depending on the presence of signs of cardiac hypertrophy.

Material and methods. The study involved 28 high-level competition athletes who had regular intensive physical activity for at least six months. Syndrome of early repolarization was diagnosed by the electrocardiogram registration, detected in case of elevation of the J-point on 1 mm and more above the isoelectric line in the lower or lateral leads.

Results and discussion. The cardiac hypertrophy diagnosis was established by electrocardiography and echocardiography. We did not reveal the statistically significant relationship between high prevalence of early repolarization syndrome and cardiac hypertrophy in professional athletes. However, the combination of these two syndromes in the examined athletes was accompanied by a statistically significant shortening of the corrected QT interval. The latter may be one of the risk factors for acute fatal arrhythmias in case of certain anamnestic data presence.

Conclusion. This necessitates a deeper examination of such patients and their monitoring. Further studies are needed to determine the prognostic value of early repolarization in athletes with cardiac hypertrophy.

Keywords: early repolarization syndrome, short QT syndrome, cardiac hypertrophy, professional athletes.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.239

УДК 616.716-001.5-089.22.23

*Матоліч У. Д.¹, Уштан С. В.¹, Назаревич М. Р.¹,
Камінський М. В.², Камінський В. І.³*

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ТРАВМАТИЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У м. ЛЬВОВІ В ПЕРІОД ЗА 2016-2018 РОКИ

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

² Ужгородський національний університет, Україна

³ КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», Львів, Україна

ulyanam23@gmail.com

Проблема травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки не втрачає своєї актуальності, про що свідчить зростання кількості хворих даної нозології у 2016-2018 рр. Результати ретроспективного дослідження показали наступне: було госпіталізовано 1928 хворих із приводу травматичних пошкоджень, що склало 26,2 % у структурі щелепно-лицевої патології. Більшість з них – чоловіки (n=1704; 88,4 %) та міські мешканці (n=1181; 61,3 %). Основна кількість травм припадала на осіб працездатного віку, що має негативне економічне та соціальне значення. Побутові травми (84,1 %) переважали над іншими видами травм. У 1527 (79,2 %) хворих діагностовано перелом нижньої щелепи, перелом верхньої щелепи – у 115 (5,9 %) хворих, переломи верхньої і нижньої щелепи – у 30 (1,6 %) хворих, виличних дуг і виличних кісток – у 239 (12,4 %) хворих, перелом кісток носа – у 19 (0,9%) хворих. У пацієнтів із переломами нижньої щелепи діагностовано переломи різної локалізації: по середній лінії нижньої щелепи – 68 (4,5 % у структурі травматичних пошкоджень нижньої щелепи) випадків, у ментальній ділянці – 235 (15,4 %) випадків, у ділянці тіла нижньої щелепи – 309 (20,2 %) випадків, кута – 648 (42,4 %) випадків, гілки – у 55 (3,6 %) випадків, вінцевого відростка – у 38 (2,5 %) випадків, виросткового відростка – у 174 (11,4 %) випадків. За період дослідження суттєво збільшилася кількість хворих із переломами в ділянці кута і виросткового відростка.

Лікування переломів кісток лицевого черепа

виконували консервативний (ортопедичним), хірургічним, комбінованим (хірургічно-ортопедичним) методами. Ортопедичні методи лікування переломів застосовано у 48,2 % пацієнтів. З метою досягнення найкращого функціонального та анатомічного відновлення кістки використовували по показаннях хірургічний менеджмент переломів, який забезпечував ретельну репозицію та фіксацію кісткових фрагментів. Констатували динамічне зростання оперативної активності (2016 р. – 26,5 % випадків; 2017 р. – 33,4 % випадків; 2018 р. – 40,1 % випадків). При хірургічно-ортопедичному методі перед оперативною фіксацією кісток виконували індивідуальні назубні шини, виготовлені лабораторним способом у 16,2 % пацієнтів. Регіональні дослідження пошкоджень щелепно-лицевої ділянки є важливим методом оцінки проблем травматизму та раціонального планування лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: щелепно-лицева ділянка, травматичні пошкодження, переломи кісток лицевого черепа.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом комплексної наукової теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій щелепно-лицевої ділянки», № державної реєстрації 0115U000046.

Вступ. Як відомо, хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія (ЩЛХ) вивчає хірургічні захворювання органів порожнини рота, голови та шиї, кісток лицевого скелету. Комплекс хірургічної спеціалізованої медичної допомоги виконується у стаціонарах, у відділеннях ЩЛХ, де і зокрема, надається допомога хворим із травматичними пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД). Пацієнти з травмами ЩЛД складають за даними літератури від 20% до 40% загальної кількості госпіталізованих у ЩЛХ [1, 2]. Переломи кісток лицевого скелету становлять до 88% усіх травматичних пошкоджень ЩЛД [3, 4]. Серед травм кісток лицевого скелету переважають переломи нижньої щелепи, на долю яких приходить 74-95% спостережень [5, 6]. Нижня щелепа – єдина рухома кістка лицевого черепа підковоподібної форми. Переломи нижньої щелепи можуть виникнути внаслідок прогинання, перегину, стиснення. І саме в результаті сили щелепа ламається у типових, «слабких» місцях: в області центральних різців, ікла, премоларів, кута нижньої щелепи, шийки виличного відростка.

Причинами травматизму є соціальна нестабільність, природні катаклізми, дорожньо-транспортні пригоди, порушення правил охорони праці, збільшення випадків агресивної поведінки людей [7, 8]. Варто зазначити, що в Україні збільшується число травм внаслідок дорожньо-транспортних пригод на відміну від європейських країн. Прогресивне старіння європейського населення, суворе трудове законодавство та заходи з безпеки дорожнього руху можуть бути причиною цієї відмінності [9]. Травматичні пошкодження ЩЛД становлять істотну економічну та медико-соціальну проблему, пов'язану із залученням ресурсів системи охорони здоров'я та фінансовими затратами на лікування та реабілітацію постраждалих [10].

Результати вивчення вітчизняної та зарубіжної фахової літератури щодо лікування переломів засвідчують, що хірургічний метод забезпечує анатомічну репозицію та стабільну фіксацію кісткових фрагментів, ранню функціональну мобілізацію м'язового апарату та скронево-нижньощелепного суглобу, повноцінне харчування, полегшення гігієнічного догляду за порожниною рота, оптимізацію умов для репаративної регенерації кісткової тканини [11, 12]. На даний час 46 % пацієнтів лікуються хірургічним шляхом, 48 % – консервативним методом, 6 % – комбінованим методом [13]. При цьому, як свідчать дані Murray і співавт., спостерігається тенденція до зростання застосування методу оперативного з'єднання кісткових фрагментів замість консервативного лікування, що веде до раннього відновлення функцій, стабільності відламків, комфорту пацієнта [14].

У структурі ускладнень травматичних пошкоджень переважають залишкові нейросенсорні розлади нижньощелепного (16,01 %) та підчочномкового нерва (15,5 %), порушення рухової функції лицевого нерва (2,3 %), диплопія (3,2 %), екзофтальм (1,88 %), а також запальні процеси (15,0 %) [15]. Розвиток ускладнень обумовлює значне подовження термінів стаціонарного лікування (в середньому в 1,5 рази) і його незадовільні результати [16].

Проблема травматизму є актуальною науково-медичною та соціально значущою темою. Системний аналіз структури травматичних пошкоджень ЩЛД є необхідною ланкою в удосконаленні діагностично-лікувальних заходів та оптимізації допомоги хворим.

Мета дослідження – проведення ретроспективного аналізу структури травматичних пошкоджень ЩЛД і методів лікування у хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях ЩЛХ, для удосконалення діагностично-лікувальних заходів, пошуку нових способів лікування і профілактики ускладнень.

Матеріал і методи дослідження. Вивчено архівні матеріали і проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із травматичними пошкодженнями ЩЛД, які знаходились на лікуванні у відділеннях щелепно-лицевої хірургії КНП «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» та Львівської обласної клінічної лікарні впродовж 2016-2018 років.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997).

Розрахунки виконані з використанням програми Microsoft Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення. Всім хворим виконувався комплекс діагностичних і лікувальних заходів у відповідності клінічним протоколам медичної допомоги МОЗ України. На стаціонарному лікуванні впродовж 2016-2018 років перебувало 7358 пацієнтів (2016 р. – 2353 пацієнтів, 2017 р. – 2505 пацієнтів, 2018 р. – 2500 пацієнтів), із них – 1928 хворих із приводу травматичних пошкоджень ЩЛД, що склало 26,2 % та корелює з даними інших авторів [8]. Питома вага травм у структурі щелепно-лицевої патології впродовж трьох років неухильно збільшувалася (598; 635; 695 хворих відповідно). Серед хворих було 1181 (61,3 %) мешканців міста, решта – 747 (38,7 %)

сільських жителів. Сезонних коливань росту захворювань не виявлено. Переважна більшість, 1704 (88,4%) пацієнтів – чоловіки, 224 (11,6 %) пацієнтів – жінки.

Результати аналізу вікового складу (згідно вікової класифікації ВООЗ) хворих із пошкодженнями ЩЛД представлені в **таблиці 1**. Основна кількість захворювань припадала на осіб працездатного віку, що за рахунок значного терміну втрати працездатності, тяжких функціональних та косметичних наслідків має негативне економічне та соціальне значення.

Серед причин пошкоджень ЩЛД превалювали побутові травми – 84,1 %, травми внаслідок дорожньо-транспортних подій – 12 %, спортивні травми – 2,6 %, виробничі – 1,3 %. За період дослідження можна відмітити зменшення виробничих травм та збільшення числа автотранспортних пригод. Гематоми обличчя діагностували у 67,4 % випадках, садни м'яких тканин – у 6,4 % випадках, рани шкіри і слизової оболонки порожнини рота – у 16,3 % випадках. Крім того, було госпіталізовано 1415 дітей, із них – 168 (11,9 %) хворих із травматичними пошкодженнями ЩЛД.

Травматичні пошкодження нижньої щелепи є однією з найпоширеніших патологій у клініці ЩЛХ. У 1527 (79,2 %) хворих діагностовано перелом нижньої щелепи, перелом верхньої щелепи – у 115 (5,9 %) хворих, переломи верхньої і нижньої щелепи – у 30 (1,6 %) хворих, виличних дуг і виличних кісток – у 239 (12,4 %) хворих, перелом кісток носа – у 19 (0,9 %) хворих, що відповідає показникам вітчизняних та зарубіжних авторів [9, 12].

Загалом, у хворих із переломами нижньої щелепи діагностовано переломи різної локалізації: по середній лінії нижньої щелепи – 111 (4,5 % у структурі травматичних пошкоджень нижньої щелепи) випадків, у ментальній ділянці – 278 (15,4 %) випадків, у ділянці тіла нижньої щелепи – 352 (20,2 %) випадків, кута – 691 (42,4 %) випадків, гілки – у 98 (3,6 %) випадків, вінцевого відростка – 81 (2,5 %) випадків, виросткового відростка – 217 (11,4 %) випадків. Серед них – одиночні переломи діагностовано у 863 (56,5 %) пацієнтів, подвійні (одно- та двобічні) – у 629 (41,2 %), множинні – у 35 (2,3 %). У 41,7 % випадків спостерігали переломи зі зміщенням кісткових фрагментів при одиночних переломах та у 64,3 % випадків при подвійних переломах.

Серед подвійних переломів найчастіше діагностували такі комбінації: кут щелепи та ментальна ділянка 36,7 %, перелом виросткового відростка та ментальної ділянки 22,7 %, переломи тіла щелепи та ментальної ділянки 5,9 %, переломи тіла щелепи і кута нижньої щелепи 3,4 %, переломи тіла і виросткового відростка 2,7 % тощо. За період дослідження суттєво збільшилася кількість хворих із переломами в ділянці кута і виросткового відростка. Частота переломів нижньої щелепи з іншою локалізацією залишилася стабільною. У хворих із переломами верхньої щелепи діагностовано: Ле Фор I у 37 (32,7 %) випадках, Ле Фор II у 36 (31,8 %) випадках, Ле Фор III у 8 (7,4 %) випадках, альвеолярний перелом у 35 (21,9 %) випадках. Доцільно відмітити динамічне збільшення кількості пацієнтів із подвійними переломами (2016р. – 25,6 %, 2017р. – 33 %, 2018р. – 41,4 %) та із зміщенням кісткових фрагментів при подвійних переломах (16,3 %; 21,4 %; 26,6 % відповідно).

Велика кількість хворих із травматичними пошкодженнями ЩЛД визначають актуальність пошуку нових методів лікування переломів щелеп. Лікування переломів кісток лицевого черепа виконували ортопедичним (консервативним), хірургічним, комбінованим хірургічно-ортопедичним методом. Рішення про вибір методики ведення пацієнта приймали індивідуально, на основі аналізу клінічної картини, оцінки даних рентгенологічних методів дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії.

За період 2016-2018 рр. переважав консервативний метод лікування хворих (найчастіше двощелепні назубні шини), основною ціллю якого є створення мандибуло-максиллярної фіксації за допомогою використання назубних індивідуальних і стандартних шин із зачіпними гачками. Це продиктовано тим, що при неускладнених переломах необхідно розпочинати лікування з використання найменш інвазивних методів. Ортопедичні методи лікування переломів застосовано у 48,2 % пацієнтів. Оскільки, оперативні втручання серед комплексу лікувально-профілактичних заходів є на сьогоднішній день провідними та клінічно обґрунтованими, то спостерігалось динамічне зростання оперативної активності (2016 р. – 26,5 % випадків; 2017 р. – 33,4 % випадків; 2018 р. – 40,1 % випадків). При хірургічному методу лікування фіксація кісткових

Таблиця 1 – Розподіл хворих за віком

Вік	18-24 років	Молодий вік 25-44 років	Середній вік 45-60 років	Похилий вік 61-75 років	Старечий вік 76-90 років	Всього
К-сть хворих						
Абс. число	368	756	694	102	8	1928
Питома вага, %	19	39	37	5	0	100

фрагментів здійснювалась згідно з рекомендаціями Всесвітньої Асоціації черепно-щелепно-лицевого остеосинтезу (АО СМФ). Лікування проводилося із застосуванням внутрішньо- і накісткових фіксацій. Саме до цієї групи відноситься спосіб стабільно-функціонально-компресійного остеосинтезу за допомогою пластин та гвинтів, який дозволяє пришвидшити відновлення функцій і форми кісток лицевого черепа. Основними перевагами способу є забезпечення ригідної фіксації, яка унеможливорює зміщення та рухомість кісткових фрагментів, майже вдвічі скорочуються терміни відновлення жувальної функції, зменшуються терміни тимчасової непрацездатності, розширення щелепи при потребі. При застосуванні принципів хірургічного менеджменту констатували відсутність інтра- та післяопераційних запальних ускладнень. Водночас потрібно ретельного дотримуватися техніки проведення остеосинтезу, яка попереджає пошкодження оточуючих нервів та судин, коренів зубів. При хірургічно-ортопедичному методі перед оперативною фіксацією кісток виконували індивідуальні назубні шини, виготовлені лабораторним способом у 16,2 % пацієнтів. Необхідність проведення допоміжної фіксації була обумовлена в більшості випадків тим, що під час оперативного втручання не вдавалося відновити дотравматичну оклюзію внаслідок відсутності технічної можливості зафіксувати достатню кількість пластин і гвинтів на фрагментах, а також при множинних і поєднаних травматичних ушкодженнях та значних зміщеннях кісткових фрагментів.

Незважаючи на застосування нових методів діагностики і лікування, рівень ускладнень за даними літератури залишається достатньо високим і складає 8%-40 % [16]. Гнійно-запальні процеси мали місце у 8,3 % хворих, у 12,4 % спостерігали сповільнену консолидацію фрагментів.

Обговорення отриманих результатів. Хоча травми ЩЛД поширені у всьому світі, їхні форми відрізняються в різних суспільствах. Отримані нами дані підтверджують збільшення частоти травматичних ушкоджень ЩЛД за останні роки. Епідеміологічні особливості щелепно-лицевих переломів залежать від екологічних, культурних та соціально-економічних факторів. У нашому дослідженні ми виявили, що міжособистісне насильство та дорожньо-транспортні пригоди є найпоширенішою причиною травм. У деяких частинах світу дорожньо-транспортні пригоди є домінуючим етіологічним фактором переломів.

За даними літератури, травми переважно отримують чоловіки молодого працездатного віку, і в абсолютній більшості випадків – внаслідок побоїв та бійок, що засвідчено і в нашій роботі. Гендерний

та віковий розподіл дуже схожий на результати досліджень інших авторів.

Наша робота підтвердила більшість досліджень, що перелом кута нижньої щелепи, за яким слідує тіло та виростковий відросток, є найбільш поширеними місцями переломів. У деяких країнах ці дані відрізняються, наприклад, в Австралії – на першому місці є перелом орбіти, у Швеції – перелом виросткового відростку.

Незважаючи на постійний розвиток і вдосконалення підходів та методів лікування травм ЩЛД, на сьогодні не існує єдиного алгоритму надання допомоги постраждалим. Для повноцінного відновлення функцій верхньої та нижньої щелеп необхідне проведення репозиції і фіксації кісткових відламків, створення найбільш сприятливих умов для розвитку репаративної регенерації. Вищевказане вимагає пошуку нових, більш ефективних шляхів та методів лікування травм ЩЛД та профілактики їх ускладнень. Варто зазначити, що за даними публікацій переломи щелеп лікують як хірургічним так і консервативним методом (46 % і 48 % відповідно) [12, 15]. У нашому дослідженні оперативне з'єднання кісткових фрагментів застосовувалося дещо менше (35,6 %).

Нами встановлено, що рівень ускладнень склав 20,75% та є нижчим показників інших досліджень (26,45 %). Найпоширеніші ускладнення пов'язані із встановленням конструкцій при остеосинтезі (15,4 %), за ним – інфекція (15,15 %) [17].

Висновки. Проблема травматизму ЩЛД не втрачає своєї актуальності, про що свідчить зростання кількості хворих даної нозології у 2016-2018 рр. За 3 роки було госпіталізовано 1928 хворих із приводу травматичних пошкоджень ЩЛД, що склало 26,2 % у структурі щелепно-лицевої патології. Травматичні пошкодження нижньої щелепи є однією з найпоширеніших патологій у клініці ЩЛХ (79,2 % хворих).

При лікуванні клінічні протоколи медичної допомоги дозволяють обирати адекватну тактику у кожному конкретному випадку, беручи до уваги кількість переломів, дентальний статус, характер зміщення фрагментів та наявність зубів у щілині перелому зокрема. Доцільною є потреба в більш широкому залученні у практику способів хірургічного лікування переломів. Аналіз травматизму ЩЛД спонукає до постійного моніторингу даної проблеми з метою перспективного планування та оптимізації допомоги хворим.

Перспективи подальших досліджень. Важливим завданням є розробка ефективних комплексних програм лікувально-профілактичних заходів щодо травматичних пошкоджень ЩЛД та організації невідкладної допомоги хворим.

References

1. Grigorov SN. Povrezhdeniya licevogo cherepa: struktura travm i analiz faktorov oslozhnjonnogo techeniya [Facial skeleton injuries: analysis of constitutional-biological factors, structure of traumas and factors of complicated course]. *World of Medicine and biology*. 2010; 4(27): 172-6. [Russian]
2. Lewis R, Hay G, Sivarajasingam V. The characteristics of facial injuries presenting to the oral and maxillofacial department at the University Hospital of Wales, United Kingdom: what has changed? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017; 46(1): 85-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.305>
3. Boffano P, Rocca F, Zavattoni E, Dedoli E, Uglesic V, Kovacic Z, et al. European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: A multicentre and prospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(1): 62-70. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.10.011
4. Vujcich N, Gebauer D. Current and evolving trends in the management of facial fractures. *Australian Dental Journal*. 2018; 63: S35-S47. DOI: 10.1111/adj.12589
5. Hassanein AG. Trends and Outcomes of Management of Mandibular Fractures. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019; 30(4): 1245-51. PMID: 30908439. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005469
6. Munante-Cardenas JL, Nunes PHF, Passeri LA. Etiology, Treatment, and Complications of Mandibular Fractures. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015; 26(3): 611-5. PMID: 25643329. DOI: 10.1097/SCS.00000000000001273
7. Aldwsari OM, Aldosari KH, Alzahrani MK, Alzahrani ZA, Alanazi AH, Alkhatlan KM, et al. Associated head injuries and survival rate of patients with maxillofacial fractures in road traffic accident: A prospective study in Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018; 7(6): 1548-54. PMID: 30613557. PMCID: PMC6293942. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_101_18
8. Adalarasan S, Mohan A, Pasupathy S. Prophylactic Antibiotics in Maxillofacial Fractures: A Requisite? *Journal of Craniofac Surg*. 2010; 21(4): 1009-11. PMID: 20613562. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e47d43
9. Ramadhan A, Gavelin P, Hirsch JM. A retrospective study of patients with mandibular fractures treated at a Swedish University Hospital 1999-2008. *Ann Maxillofac Surg*. 2014; 4(2): 178-81. PMID: 25593868. PMCID: PMC4293839. DOI: 10.4103/2231-0746.147119
10. Rybachuk AV, Mamonov RO, Malanchuk VO. Epidemiolohiya travmatychnykh perelomiv nyzhn'oyi shchelepy v period z 2005 po 2014 p. za materialamy kliniky kafedry [Epidemiology of traumatic mandibular fractures in the period from 2005 to 2014 by the clinic department materials]. *Kharkiv surgical school*. 2012; 1(76): 117-22. [Ukrainian]
11. Motamedi M, Dadgar E, Ebrahimi A, Shirani G, Haghighat A, Jamalpour M. Pattern of maxillofacial fractures: A 5-year analysis of 8,818 patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 77(4): 630-4. DOI: 10.1097/TA.0000000000000369
12. Pohranychna KhR. Pryntsyly likuvannya perelomiv nyzhn'oyi shchelepy: statisticheskiye tendentsii [Structure of traumatic injuries of maxillofacial area: statistical tendencies]. *Medytsyna transportu Ukrayiny*. 2013; 3: 86-90. [Ukrainian]
13. Cabalag M, Wasiak J, Andrew N, Tang J, Kirby JC, Morgan DJ. Epidemiology and management of maxillofacial fractures in an Australian traumacentre. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67(2): 183-9. PMID: 24200703. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.10.022
14. Murray JM. Mandible fractures and dental trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(20): 553-73. DOI: 10.1016/j.emc.2013.02.002
15. Gutta R, Tracy K, Johnson C, James LE, Krishnan DG, Marciani RD. Outcomes of mandible fracture treatment at an academictertiary hospital: a 5-year analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(3): 550-8. PMID: 24405632. DOI: 10.1016/j.joms.2013.09.005
16. Matolych UD. Kharakterystyka perebihu reparatyvnogo osteohenezu pry rannikh zapal'nykh uskladnennykh perelomiv nyzhn'oyi shchelepyy [Characteristic of the flow reparative osteogenesis the early complications of mandible fractures]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2012; 2(97): 256-8. [Ukrainian]
17. Ascani G, Di Cosimo F, Costa M, Mancini P, Caporale C. Maxillofacial fractures in the Province of Pescara, Italy: A retrospective study. *ISRN Otolaryngol*. 2014; Article ID 101370. DOI: 10.1155/2014/101370

УДК 616.716-001.5-089.22.23

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В г. ЛЬВОВЕ В ПЕРИОД С 2016-2018 ГОД

**Матолич У. Д., Уштан С. В., Назаревич М. Р.,
Каминский М. В., Каминский В. И.**

Резюме. Проблема травматических повреждений челюстно-лицевой области не теряет своей актуальности, о чем свидетельствует рост количества больных данной нозологии в 2016-2018 гг. Результаты ретроспективного исследования показали следующее: были госпитализированы 1928 больных по поводу травматических повреждений, что составило 26,2 % в структуре челюстно-лицевой патологии. Большинство из них – мужчины (n=1704; 88,4 %) и городские жители (n=1181; 61,3 %). Основное количество травм приходилось на лиц трудоспособного возраста, что имеет отрицательное экономическое и социальное значение. Бытовые травмы (84,1 %) преобладали над другими видами травм. У 1527 (79,2 %)

больных диагностировано перелом нижней челюсти, перелом верхней челюсти – в 115 (5,9 %) больных, переломы верхней и нижней челюсти – в 30 (1,6 %) больных, скуловых дуг и скуловых костей – в 239 (12,4 %) больных, перелом костей носа – у 19 (0,9 %) больных. У пациентов с переломами нижней челюсти диагностированы переломы различной локализации: по средней линии нижней челюсти – 115 (4,5 % в структуре травматических повреждений нижней челюсти) случаев, в ментальной области – 278 (15,4 %) случаев, в области тела нижней челюсти – 352 (20,2 %) случаев, угла – 691 (42,4 %) случаев, ветви – 98 (3,6 %) случаев, венечного отростка – 81 (2,5 %) случаев, суставного отростка – 317 (11,4 %) случаев. За период исследования существенно увеличилось количество больных с переломами в области угла и суставного отростка. Лечение переломов костей лицевого черепа выполняли ортопедическим (консервативный), хирургическим, комбинированным хирургически-ортопедическим методом. Ортопедические методы лечения переломов применили в 48,2 % пациентов. Для достижения наилучшего функционального и анатомического восстановления кости использовали по показаниям хирургический менеджмент переломов, который обеспечивал тщательную репозицию и фиксацию костных фрагментов. Мы констатировали динамичный рост оперативной активности (2016 г. – 26,5 % случаев; 2017 г. – 33,4 % случаев; 2018 г. – 40,1 % случаев). При хирургически-ортопедическом методе перед оперативной фиксацией костей выполняли индивидуальные назубные шины, изготовленные лабораторным способом в 16,2 % пациентов. Региональные исследования повреждений челюстно-лицевой области являются важным методом оценки проблем травматизма и рационального планирования лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: челюстно-лицевая область, травматические повреждения, переломы костей лицевого черепа.

UDC 616.716-001.5-089.22.23

Retrospective Analysis of the Structures of Traumatic Damages in the Maxillofacial Area in Lviv in the Period from 2016 to 2018

Matolych U. D., Ushtan S. V., Nazarevych M. R., Kaminsky V. I., Kaminsky V. I.

Abstract. The problem of injuries is a relevant scientific-medical and socially significant topics. Patients with injuries of maxillofacial area are according to the literature from 20 % to 40 % of the total number of hospitalized in of surgical dentistry. Fractures of the facial skeleton bones make up 88 % of all traumatic lesions of maxillofacial area. Among injuries of the bones of the facial skeleton, fractures of the mandible dominated by the fraction of 74-95 % of the observations.

The purpose of the study was to conduct a retrospective analysis of the structure of traumatic injuries of maxillofacial area in patients undergoing treatment in hospital for the determination of the priority directions of the development of surgical dentistry.

Material and methods. We studied the archival documents and conducted a retrospective analysis of the disease records of patients with traumatic injuries of maxillofacial area treated at the branches of the maxillofacial surgery of the MNE "Clinical Hospital of Emergency Medical Care" and the Lviv Regional Clinical Hospital during 2016-2018. The calculations were performed using the Microsoft Excel 2003 program.

Results and discussion. The results of a retrospective study showed the following: 1928 patients were hospitalized for traumatic injuries, which accounted for 26.2 % of the structure of maxillofacial pathology. Most of them were men (n=1704; 88.4 %) and city dwellers (n=1181; 61.3 %). Most of the injuries occurred in people of working age, who had negative economic and social significance. Household injuries (84.1 %) prevailed over other types of injuries. A mandibular fracture was diagnosed in 1527 (79.2 %) patients; a maxillary fracture was diagnosed in 115 (5.9 %) patients; a maxillary and mandibular fracture was diagnosed in 30 (1.6 %) patients; zygomatic arches and zygomatic bones were diagnosed in 239 (12.4 %) patients; the fracture of the bones of the nose was diagnosed in 19 (0.9%) patients. Treatment of fractures of the facial skull bones was carried out by orthopedic (conservative), surgical, combined surgical-orthopedic method. Orthopedic methods of treatment of fractures were used in 48.2 % of patients. In order to achieve the best functional and anatomical restoration of bone, surgical fracture management was used for indications, which provided careful repositioning and fixation of bone fragments. We noted the dynamic growth of operational activity (2016 – 26.5 % of cases, in 2017 – 33.4 % of cases, in 2018 – 40.1 % of cases). In the surgical-orthopedic method, before the operative fixation of the bones, individual nasal tire fabrics manufactured by the laboratory were performed in 16.2 % of patients.

Conclusion. The expedient is the need for wider involvement in practice of surgical treatment of fractures. The analysis of the traumatism of maxillofacial area leads to continuous monitoring of this problem with the aim of long-term planning and optimization of patient care.

Keywords: maxillofacial area, traumatic injuries, facial bone fractures.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.245

УДК 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

Мокрик О. Я.

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ МАРКЕРІВ АНТИСТРЕСОРНОГО ЗАХИСТУ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПЕРЕД ХІРУРГІЧНИМИ ВТРУЧАННЯМИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

zahn2008@ukr.net

Хірургічні втручання в щелепно-лицевій ділянці у більшості випадків супроводжуються появою стресорних реакцій. ГАМК–ергічна та опіатна системи відіграють ключову роль у розвитку психоемоційного стресу, в механізмах контролю болю. Однак на даний час залишаються ще недостатньо вивченими зміни цих біохімічних показників крові при хірургічному стресі у стоматологічних хворих в залежності від їх індивідуально–типологічних особливостей.

Мета роботи – дослідити в крові експресію нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма–аміномасляної кислоти, β –ендорфінів, лей–енкефалінів) у стоматологічних хворих із різними індивідуально–типологічними особливостями перед хірургічними втручаннями.

Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були проведені перед операційними втручаннями у 98 хірургічних стоматологічних хворих молодого та середнього віку. В них виявляли типи темпераменту та рівень нейротизму за методикою Г. Айзенка, психоемоційний стан визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Больову чутливість у пацієнтів вивчали шляхом електростимуляції підборідного нерва. В крові досліджували рівень гамма–аміномасляної кислоти, концентрацію β –ендорфінів і лей–енкефалінів. Результати дослідження обробляли статистично.

Виявлено певну закономірність та відповідний взаємозв'язок між динамікою вмісту у крові біохімічних маркерів антистресорного захисту у пацієнтів при психоемоційному стресі, їхніми показниками нейротизму та типами больової перцепції. Зокрема, в осіб із високими порогами больової чутливості та больової толерантності виявлено низький рівень нейротизму. У флегматиків перед початком операційних втручань спостерігалось статистично значуще зростання в крові гамма–аміномасляної кислоти ($p < 0,05$) та лей–енкефалінів ($p < 0,01$), а у сангвініків – статистично значуще зростання в крові β –ендорфінів ($p < 0,05$) та лей–енкефалінів

($p < 0,05$). Пацієнти, які мали низькі пороги чутливості до болю (1 тип больової перцепції), були емоційно лабільними – із високими рівнями нейротизму та реактивної тривожності. В умовах розвитку хірургічного стресу в них виявлено незадовільну динаміку зростання в крові всіх досліджуваних біохімічних маркерів антистресорного захисту ($p > 0,05$).

Вираженість клінічних проявів психоемоційного стресу (реактивна тривожність, депресивні розлади) у стоматологічних хворих перед операційними втручаннями залежить від наявного в них рівня нейротизму. В умовах психоемоційного стресу динаміка вмісту в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма–аміномасляної кислоти, β –ендорфінів, лей–енкефалінів) відрізняється у хворих із різними індивідуально–типологічними особливостями й тісно корелює із їх типами больової перцепції.

Ключові слова: гамма–аміномасляна кислота, ендogenous опіати, больова чутливість, темперамент, нейротизм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до плану науково–дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно–лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № державної реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15.

Вступ. Хірургічні втручання в щелепно – лицевій ділянці у більшості випадків супроводжуються появою стресорних реакцій [1–7]. Серед факторів, що визначають їх розвиток, виділяють психоемоційне напруження (страх, боязнь, реактивна тривожність), пошкодження тканин, біль, нейроендокринні порушення [8–10]. Встановлено, що поява психоемоційного стресу впливає на рівень больової чутливості у хворих [11–14]. Показник больової чутливості людини є генетично зумовлений, інтегративний

критерій, якісно характеризуючий і кількісно відображаючий ступінь індивідуальної реактивності організму до різних екзогенних впливів, специфіку організації гомеостазу організму [15–17]. Виявлено індивідуальні відмінності у сприйнятті болю пацієнтами в залежності від типу їх темпераменту, рівня нейротизму, гендерної приналежності [18–22]. Стан больової перцепції людини є результатом динамічного балансу активностей ноцицептивної й антиноцицептивної систем (АНС), які взаємодіють між собою й мають тісні анатомо-функціональні і нейрохімічні зв'язки. АНС–ендогенна система контролю і регуляції больової чутливості є багатоконпонентною й формується на різних рівнях ЦНС, складається з ГАМК–ергічної, опіоїд-ергічної, моноамінергічної (дофамін, серотонін) систем [23–25]. ГАМК–ергічна та ендogenous опіатна системи відіграють ключову роль у розвитку стресу, емоційних реакціях, в механізмах контролю болю [26–29]. Однак досі ще недостатньо вивчено як змінюється вміст у крові цих біохімічних показників при хірургічному стресі у стоматологічних хворих в залежності від їх індивідуально-типологічних особливостей (типу темпераменту, рівня невротизму, чутливості до болю), не з'ясовано який існує між ними зв'язок.

Мета дослідження – дослідити в крові експресію нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма-аміномасляної кислоти, β -ендорфінів, лей-енкефалінів) у стоматологічних хворих із різними індивідуально-типологічними особливостями перед хірургічними втручаннями.

Матеріал і методи дослідження. Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були проведені у 98 хірургічних стоматологічних хворих: 37 жінок і 61 чоловіків молодого та середнього віку (від 25 до 60 років, згідно з новою класифікацією ВООЗ), які були госпіталізовані в плановому порядку у відділення щелепно-лицевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні для проведення під місцевою потенційованою анестезією операцій атипичного видалення ретенуваних нижніх третіх молярів, видалення радикальних кіст великих розмірів (діаметром більше 3 см), гайморотомій, секвестр-ектомій, видалення мігруючих гранулом та доброякісних новоутворів (фібром, ліпом, атером) м'яких тканин обличчя. Типи темпераменту та рівень нейротизму у пацієнтів оцінювався шляхом їх тестування за методикою Г. Айзенка [30], де: 0–7 балів – низький рівень нейротизму, 8–11 – помірний нейротизм, 12–18 – високий рівень нейротизму, 19–24 – вкрай виражений нейротизм. Рівень тривоги визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) [31], де: 0–7 балів – норма, 8–10 балів – субклінічно виражені симптоми, більше 11 балів – клінічно виражені симптоми. Нейрофункціо-

нальні дослідження проводили на двоканальному електроміографі М–TEST (Україна). Больову чутливість у пацієнтів вивчали шляхом електростимуляції підборідного нерва. Визначали наступні показники: поріг больової чутливості (ПБЧ) – найменша інтенсивність електричної стимуляції, яку пацієнти сприймають як больове відчуття, поріг больової толерантності (ПБТ) – найвища інтенсивність больового впливу, який суб'єкт здатний терпіти (показник характеризує емоційний стан, больові якості людини) та діапазон больової чутливості (ДБЧ) – інтервал між порогом больової чутливості та толерантністю до болю. Діапазон больової чутливості визначає ступінь активації й швидкість мобілізації антиноцицептивної системи на різних рівнях (тригемінальний комплекс, підкіркові структури головного мозку, кора головного мозку) у відповідь на електричні стимули, досягаючи ПБТ. Перераховані показники специфічні для реакції людини й відображають не тільки больову чутливість, але й силу активного гальмування відповідних підкіркових та кіркових центрів головного мозку, з якими пов'язана витривалість до болю (ПБТ). За результатами алгометрії хворих розподіляли за типом їх больової перцепції згідно з класифікацією А.К. Сангайло [32]. Зокрема, до першого типу належать пацієнти, в яких спостерігається низький поріг больової чутливості, поріг больової толерантності (ПБТ) настає швидко після ПБЧ, а діапазон больової чутливості (ДБЧ) – короткий; до другого типу входять хворі із також низьким ПБЧ, але мають високу больову толерантність і тому значний діапазон больової чутливості; до третього типу зараховують осіб із високим ПБЧ, однак біль, що виникає, вони тяжко переносять, ДБЧ – короткий; до четвертого типу входять пацієнти із високими ПБЧ і ПБТ й відповідно значним діапазоном больової чутливості.

Рівень ГАМК в крові досліджували модифікованим методом визначення за флуоресценцією продуктів, що утворюються в реакції з офтальміном [33, 34]. Для цього використано флуоресцентний спектрофотометр HITACHI MPF–4 (Японія). Концентрацію β -ендорфінів і лей-енкефалінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реактивів компанії Peninsula Laboratories і Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (США). Забір крові у хворих для лабораторних досліджень проводили на етапі їх госпіталізації та за годину до початку в них операцій, перед введенням фармакологічних препаратів для премедикації.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією

(1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Отримано позитивний висновок комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 10 від 15.12.2014 p.) з приводу застосування даних методів. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стьюдента методів варіаційної статистики (за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 8»). З метою виявлення вірогідності та сили кореляційних зв'язків визначали коефіцієнт кореляції Пірсона χ^2 .

Результати дослідження. Серед екстравертів високий рівень нейротизму ($16,5 \pm 2,4$ бали) виявлено у 12 пацієнтів (типові холерики), середній рівень ($9,7 \pm 1,8$ бали) – у 34 осіб, серед них зустрічались слабо виражені холерики і сангвініки (табл. 1). Низький рівень нейротизму ($5,9 \pm 1,4$ бали) спостерігався тільки у яскраво виражених сангвініків (22 чоловіка). Серед екстравертів виявлено статистичну значимість відмінностей в розподілі частоти показників рівня нейротизму – $\chi^2 = 25,865$, $p < 0,001$. Результати психологічного тестування інтровертів показали, що у типових меланхоліків (10 хворих) встановлено високий рівень нейротизму ($17,1 \pm 1,9$ бали), у 8 осіб (слабо виражених меланхоліків) – середній рівень ($10,3 \pm 1,6$ бали). Водночас серед флегматиків переважали особи із низьким рівнем нейротизму (8 чоловік) – $\chi^2 = 13,714$, $p < 0,001$ (табл. 1). Перед початком операційного втручання у всіх хворих із високим рівнем нейротизму, незалежно від їх типу темпераменту, з'являлись клінічно виражені симптоми тривожності ($12,9 \pm 1,8$ бали за шкалою HADS). На тлі появи передопераційного психоемоційного стресу у 10 інтровертів (типових меланхоліків) крім того діагностовано субклінічні прояви депресії – за шкалою HADS $9,3 \pm 1,4$ бали. У 22 сангвініків із низьким рівнем нейротизму реактивна тривога проявлялась субклінічно ($10,2 \pm 1,6$ бали за шкалою HADS), а у 15 осіб із середнім рівнем нейротизму – клінічно виражені прояви. У більшості флегматиків перед початком хірургічного втручання з'явилось лише незначне психоемоційне напруження (рівень тривоги – $8,6 \pm 1,5$ бали за шкалою HADS).

Серед обстежуваних пацієнтів із різним типом темпераменту найвищий вміст ГАМК в плазмі крові

Таблиця 1 – Рівень нейротизму у хворих із різними типами темпераменту

Тип темпераменту	Рівень нейротизму			Коефіцієнт кореляції Пірсона (χ^2) Pearson Chi-square test
	Високий рівень нейротизму	Середній рівень нейротизму	Низький рівень нейротизму	
Холерики (n – 29)	12	17	Не виявлено	$\chi^2 = 25.865$ $p < 0,001$
Сангвініки (n – 37)	Не виявлено	15	22	
Меланхоліки (n – 18)	10	8	Не виявлено	$\chi^2 = 13.714$ $p < 0,001$
Флегматики (n – 14)	Не виявлено	6	8	

Примітка: Порівнювали частоту випадків наявності у хворих низького рівня нейротизму з випадками, коли пацієнти мали середній та високий рівні нейротизму.

виявлено у флегматиків із низьким рівнем нейротизму (рис. 1). В таких хворих на момент їх госпіталізації концентрація цього гальмівного нейромедіатора у крові становила $19,6 \pm 1,4$ мкг/мл. У 6 слабо виражених флегматиків, які мали середній рівень нейротизму, діагностовано менший його вміст в крові – $18,5 \pm 1,2$ мкг/мл, але різниця була статистично не значима ($p_1 = 0,567296$) у порівнянні із показниками у яскраво виражених флегматиків. Перед початком хірургічних втручання, на тлі помірно вираженого психоемоційного стресу (субклінічні прояви тривоги за шкалою HADS), у флегматиків із низьким рівнем нейротизму статистично вірогідно зростала концентрація в крові ГАМК – до $24,1 \pm 1,5$ мкг/мл, $p_2 = 0,047085$, а у слабо виражених флегматиків спостерігалась тенденція до зростання в крові цієї біохімічної речовини – до $21,9 \pm 1,3$ мкг/мл, $p_2 = 0,088717$. При дослідженні крові, взятої у меланхоліків із різним рівнем нейротизму, на етапі їх госпіталізації та перед початком

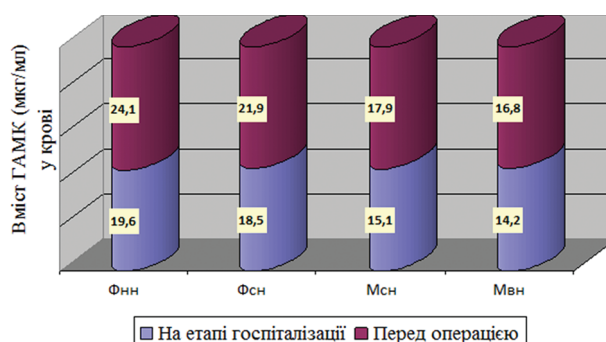


Рис. 1. Вміст гамма-аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів інтровертів із різним рівнем нейротизму

Примітки: Фнн – флегматики із низьким рівнем нейротизму, Фсн – флегматики із середнім рівнем нейротизму, Мсн – меланхоліки із середнім рівнем нейротизму, Мвн – меланхоліки із високим рівнем нейротизму.

операційних втручань виявлено статистично вірогідно нижчий ($p < 0,05$) вміст ГАМК у порівнянні із відповідними показниками у флегматиків (рис. 1).

Виявлено суттєву різницю концентрацій β – ендорфінів та лейцин–енкефалінів у пацієнтів інтровертів залежно від їх рівня нейротизму. При відсутності психоемоційного стресу найвищий рівень лей–енкефалінів діагностовано у крові яскраво виражених флегматиків – $155,1 \pm 4,7$ пг/мл, а β – ендорфінів у слабо виражених флегматиків – $13,15 \pm 1,3$ пг/мл, $p_1 = 0,855522$ (табл. 2). У типових флегматиків при появі реактивної тривожності статистично вірогідно зростає вміст у крові лей–енкефалінів до $172,6 \pm 6,2$ пг/мл, $p_2 = 0,042460$ та спостерігалась лише тенденція ($p_2 = 0,086987$) до зростання вмісту β – ендорфінів у крові – $16,84 \pm 1,6$ пг/мл. У всіх меланхоліків не залежно від їх психоемоційного стану був статистично вірогідно нижчий рівень ендогенних опіатів у крові у порівнянні із флегматиками. Цю відмінність нами виявлено вже на етапі їх госпіталізації. Зокрема, в осіб із високим рівнем нейротизму: β –ендорфіни у крові – $7,84 \pm 1,6$ пг/мл, $p_1 = 0,027009$; лей–енкефаліни – $106,3 \pm 5,4$ пг/мл, $p_1 < 0,001$ (табл. 2).

Дослідження гамма–аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів екстравертів показали суттєві відмінності ($p_1 = 0,018220$) вмісту цієї речовини в яскраво виражених холериків ($12,4 \pm 1,6$ мкг/мл) від типових сангвініків ($17,7 \pm 1,4$ мкг/мл). При відсутності стресових проявів статистично недостовірно ($p_1 = 0,327002$) відрізнялася концентрація ГАМК в крові сангвініків із середнім рівнем нейротизму ($15,8 \pm 1,3$ мкг/мл) від показників цього антистресорного маркера в осіб із аналогічним темпераментом, але низьким рівнем нейротизму (рис. 2). При появі

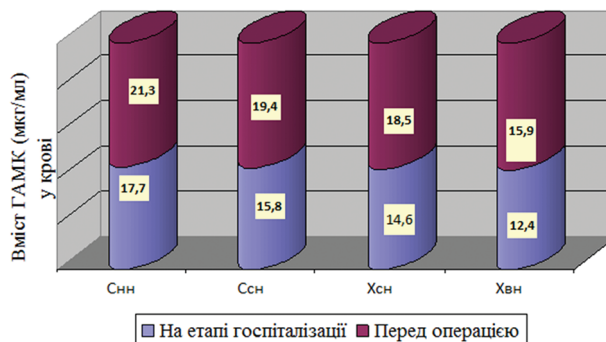


Рис. 2. Вміст гамма–аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів екстравертів із різним рівнем нейротизму

Примітки: Снн – сангвініки із низьким рівнем нейротизму, Ссн – сангвініки із середнім рівнем нейротизму, Хсн – холерики із середнім рівнем нейротизму, Хвн – холерики із високим рівнем нейротизму.

перед початком операцій психоемоційного стресу у сангвініків із низьким рівнем нейротизму (22 особи) статистично не значимо ($p_2 = 0,086811$) зростає вміст у крові цього гальмівного нейромедіатора ($21,3 \pm 1,5$ мкг/мл), а із середнім рівнем нейротизму (15 осіб) до $19,4 \pm 1,6$ мкг/мл, $p_2 = 0,092136$. В типових холериків на всіх етапах біохімічного дослідження концентрація ГАМК в крові була статистично значуще нижчою від сангвініків ($p_1 = 0,018220$). Поява у всіх холериків виражених клінічних проявів психоемоційного стресу супроводжувалась зростанням в крові ГАМК до $15,9 \pm 1,7$ мкг/мл, яке було статистично не значимим ($p_2 = 0,148696$), результати цього дослідження подано на рисунку 2.

У сангвініків із низьким рівнем нейротизму статистично вірогідно зростала концентрація β – ендорфінів до $23,18 \pm 1,7$ пг/мл, $p_2 = 0,025046$ та

Таблиця 2 – Вміст ендогенних опіатів в крові пацієнтів інтровертів із різним рівнем нейротизму

Тип темпераменту та рівень нейротизму		Рівень β – ендорфінів у крові (пг/мл)		Рівень лей–енкефалінів у крові (пг/мл)	
		На етапі госпіталізації	Перед початком операції	На етапі госпіталізації	Перед початком операції
Меланхоліки (n – 18)	високий рівень нейротизму (n – 10)	$7,84 \pm 1,6$ $*P_1 = 0,027009$	$10,12 \pm 1,5$ $**p_2 = 0,309336$	$106,3 \pm 5,4$ $*P_1 < 0,001$	$121,9 \pm 7,2$ $**p_2 = 0,096425$
	середній рівень нейротизму (n – 8)	$9,32 \pm 1,4$ $P_1 = 0,093736$	$12,63 \pm 1,7$ $P_2 = 0,176544$	$119,8 \pm 6,2$ $P_1 = 0,001079$	$135,2 \pm 4,1$ $P_2 = 0,077008$
Флегматики (n – 14)	середній рівень нейротизму (n – 6)	$13,15 \pm 1,3$ $P_1 = 0,855522$	$15,95 \pm 1,4$ $P_2 = 0,176805$	$141,2 \pm 5,1$ $P_1 = 0,079993$	$154,6 \pm 3,9$ $P_2 = 0,066491$
	низький рівень нейротизму (n – 8)	$12,78 \pm 1,5$	$16,84 \pm 1,6$ $P_2 = 0,086987$	$155,1 \pm 4,7$	$172,6 \pm 6,2$ $P_2 = 0,042460$

Примітки: $*p_1$ – порівнювали дані в групах, отримані на етапі госпіталізації хворих, із відповідними показниками у флегматиків із низьким рівнем нейротизму; $**p_2$ – порівнювали дані в групах, отримані перед початком операції із показниками, виявленими на етапі госпіталізації хворих.

лей–енкефалінів до $167,5 \pm 8,4$ пг/мл, $p_2 = 0,042231$. Динаміка зростання нейропептидів в крові холериків та сангвініків із середніми рівнями нейротизму в умовах психоемоційного стресу була подібною, статистично значимою ($p_2 = 0,039721$ та $p_2 = 0,048787$ відповідно), мало різнились показники вмісту у крові лей–енкефалінів – $134,7 \pm 4,3$ пг/мл

були у холериків та $139,2 \pm 5,1$ пг/мл – у сангвініків (табл. 3). У холериків із високим рівнем нейротизму на тлі вираженої психоемоційної напруги спостерігалась лише тенденція до зростання в крові ендорфінів: β – ендорфінів – $16,74 \pm 2,2$ пг/мл, $p_2 = 0,069361$; лей–енкефалінів – $120,3 \pm 5,9$ пг/мл, $p_2 = 0,065650$.

Таблиця 3 – Вміст ендорфінів в крові пацієнтів екстравертів із різним рівнем нейротизму

Тип темпераменту та рівень нейротизму		Рівень β – ендорфінів у крові (пг/мл)		Рівень лей–енкефалінів в крові (пг/мл)	
		На етапі госпіталізації	Перед початком операції	На етапі госпіталізації	Перед початком операції
Холерики (n – 29)	високий рівень нейротизму (n – 12)	$11,23 \pm 1,8$ $*p_1 = 0,028335$	$16,74 \pm 2,2$ $**p_2 = 0,069361$	$105,7 \pm 4,5$ $*p_1 = 0,004349$	$120,3 \pm 5,9$ $**p_2 = 0,065650$
	середній рівень нейротизму (n – 17)	$15,45 \pm 1,7$ $p_1 = 0,484721$	$21,59 \pm 2,3$ $p_2 = 0,039744$	$118,5 \pm 6,2$ $p_1 = 0,089344$	$134,7 \pm 4,3$ $p_2 = 0,039721$
Сангвініки (n – 37)	середній рівень нейротизму (n – 15)	$16,31 \pm 1,5$ $p_1 = 0,700207$	$22,67 \pm 1,8$ $p_2 = 0,011427$	$125,3 \pm 4,4$ $p_1 = 0,220314$	$139,2 \pm 5,1$ $p_2 = 0,048787$
	низький рівень нейротизму (n – 22)	$17,25 \pm 1,9$	$23,18 \pm 1,7$ $p_2 = 0,025046$	$138,6 \pm 9,7$	$167,5 \pm 8,4$ $p_2 = 0,042231$

Примітки: $*p_1$ – порівнювали дані в групах, отримані на етапі госпіталізації хворих, із відповідними показниками у сангвініків із низьким рівнем нейротизму; $**p_2$ – порівнювали дані в групі, отримані перед початком операції із показниками, виявленими на етапі госпіталізації хворих.

Проаналізувавши динаміку вмісту у крові біохімічних маркерів антистресорного захисту при психоемоційному стресі у пацієнтів, співставивши з їхніми показниками нейротизму та типами больової перцепції, нами виявлено, що існує певна закономірність та відповідний взаємозв'язок між вказаними факторами. Зокрема, пацієнти, які мали низькі пороги чутливості до болю (1 тип больової перцепції), були емоційно лабільними – із високими рівнями нейротизму та реактивної тривожності (яскраво виражені меланхоліки й холерики). В умовах розвитку хірургічного стресу в них виявлено незадовільну динаміку зростання в крові всіх досліджуваних нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту ($p_2 > 0,05$). У пацієнтів (сангвініків та холериків із середнім рівнем нейротизму), в яких діагностовано низькі пороги больової чутливості й великі ДБЧ (2 тип больової перцепції), в стресових умовах в крові статистично вірогідно збільшувався рівень β – ендорфінів ($p_2 = 0,011427$ та $p_2 = 0,039744$) та лей–енкефалінів ($p_2 = 0,048787$ та $p_2 = 0,039721$), що є проявами на нейрофізіологічному та біохімічно-

му рівнях стрес–індукованої анальгезії. Простежується тісний кореляційний зв'язок між вказаними факторами – $\chi^2 = 19,289$, $p < 0,001$ (табл. 4). Всі пацієнти із 3 типом больової перцепції були інтровертами (слабо виражені флегматики та меланхоліки). При відсутності впливу на психіку таких хворих стресогенного чинника (на етапі їх госпіталізації) в їх крові діагностували порівняно високий вміст ГАМК та лей–енкефалінів, однак при виникненні психоемоційного стресу, появи реактивної тривожності (за шкалою HADS – $12,6 \pm 1,8$ бали) в них не було виявлено статистично значимого

Таблиця 4 – Взаємозв'язки між типами больової перцепції та різними проявами динаміки зростання вмісту в крові маркерів антистресорного захисту у хворих при психоемоційному стресі

Тип больової перцепції за А.К. Сангайло	Статистично значуще зростання в крові маркерів антистресорного захисту		Коефіцієнт кореляції Пірсона (χ^2) p
	Зростання в крові рівня ГАМК та лей–енкефалінів (кількість випадків, типи темпераменту)	Зростання в крові рівня β – ендорфінів та лей–енкефалінів (кількість випадків, типи темпераменту)	
2 тип больової перцепції	відсутність випадків	32 випадки (17 холериків, 15 сангвініків)	$\chi^2 = 19,289$ $p < 0,001$
4 тип больової перцепції	14 випадків (8 флегматиків, 6 сангвініків)	16 випадків (сангвініки)	

($p_2 > 0,05$) зростання в крові ГАМК та ендogenous опіатів. В осіб із високими порогами больової чутливості та больової толерантності (4 тип больової перцепції) був низьким рівень нейротизму. Перед початком операційних втручань на тлі субклінічних проявів реактивної тривожності у крові флегматиків спостерігалось статистично значущі зростання ГАМК ($p_2 < 0,05$) та лей-енкефалінів ($p_2 < 0,01$), а у сангвініків – статистично значущі зростання в крові β – ендорфінів ($p_2 < 0,05$) та лей-енкефалінів ($p_2 < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Отримані нами результати психологічних, нейрофункціональних та лабораторних досліджень стоматологічних хворих доповнюють дані фахової літератури. Науковими дослідженнями підтверджено вплив ендogenous опіатів на формування темпераменту людини. Високий вміст лей-енкефалінів в організмі осіб із флегматичним типом темпераменту пояснюється найдовшим періодом напіврозпаду цього нейромедіатора в крові, внаслідок низької активності енкефаліндеградуючих ферментів [35]. Існують індивідуальні відмінності в реакції зв'язування ендogenous опіатів із опіатними рецепторами, а також їх щільністю розташування у відповідних центрах головного мозку, що проявляється в характері темпераменту й емоційних реакціях при стресі [36, 37]. Тривалість напівжиття лей-енкефалінів в плазмі крові дорослих людей позитивно корелює з рівнем особистісної тривожності, яка визначалася за тестом Спілбергера, і негативно корелює з показником «екстравертність», що визначався за тестом Айзенка [38]. Експресія мРНК енкефалінів в головному мозку та крові тісно пов'язана зі стійкістю або вразливістю людини до хронічного стресу в соціальних умовах. Зростання вмісту енкефалінів в організмі може сприяти покращенню адаптації поведінкових реакцій індивідуумів при хронічному психоемоційному стресі [39, 40]. В умовах експерименту виявлено, що тварини з ендogenous дефіцитом енкефалінів є більш чутливими до післятравматичних аверсивних стимулів й мають виражену тривогу й депресивні симптоми, що супроводжують післятравматичні стресові розлади [41]. Залежно від

характеру, тривалості та інтенсивності, стрес може чинити двонаправлений модулюючий вплив на біль – або зменшувати біль (стрес–індукована анальгезія), або посилювати його (викликана стресом гіперальгезія). Виявлено, що процес модуляції болю здійснюється не лише відповідними структурами в головному мозку, але й реалізується на спінальному рівні [42–44]. Значну роль у розвитку гіперальгезії, спричиненої стресом, відіграє ГАМК, яка на різних рівнях ЦНС бере участь в модуляції болю [44]. В центральній нервовій системі бета-ендорфіни зв'язують μ -опіатні рецептори й проявляють свою анальгетичну дію, однак пригнічують вивільнення ГАМК й стимулюють продукцію дофаміну [45]. Спираючись на власні дані біохімічних досліджень, можемо констатувати, що у емоційно стійких до болю (із високими порогами больової толерантності) пацієнтів при гострому психоемоційному стресі можуть відбуватися два статистично значимих типи нейро-гуморальних процесів у крові: одночасне зростання β – ендорфінів та лей-енкефалінів – характерні для екстравертів та одночасне зростання в крові ГАМК та лей-енкефалінів – властиві інтровертам.

Висновки. Вираженість клінічних проявів психоемоційного стресу (реактивна тривожність, депресивні розлади) у стоматологічних хворих перед операційними втручаннями залежить від наявних в них рівнів нейротизму. В умовах психоемоційного стресу динаміка вмісту в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма-аміномасляної кислоти, β -ендорфінів, лей-енкефалінів) відрізняється у хворих із різними індивідуально-типологічними особливостями й тісно корелює із їх типами больової перцепції.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дослідження в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма-аміномасляної кислоти, β -ендорфінів, лей-енкефалінів) дають підґрунтя для вдосконалення схем медикаментозної підготовки (премедикації) до операцій стоматологічних хворих із врахуванням їх індивідуально-типологічних особливостей.

References

1. Liao FL, Kok SH, Lee JJ, Kuo RC, Hwang CR, Yang PJ, et al. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jan; 105(1): 16-26. PMID: 17656135. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.03.015
2. Sirin Y, Yucel B, Firat D, Husseinova-Sen S. Assessment of dental fear and anxiety levels in eating disorder patients undergoing minor oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Aug; 69(8): 2078-85. PMID: 21496999. doi: 10.1016/j.joms.2010.12.050
3. Pani ShCh, AlGarni B, AlZain LM, AlQahtani NS. Assessment of the Impact of Stress and Anxiety on Pain Perception in Patients Undergoing Surgery for Placement of their First Dental Implant. *OHDM.* 2014 June; 13(2): 464-8.
4. Mufti N, Mufti S, Mufti Kh. Stress and Anxiety in Patients undergoing Dental Extraction. *International Journal Oral Care Res.* 2017; 5(1): 75-7. doi: 10.5005/jp-journals-10051-0087

5. Gadve VR, Shenoi R, Vats V, Shrivastava A. Evaluation of anxiety, pain, and hemodynamic changes during surgical removal of lower third molar under local anesthesia. *Ann Maxillofac Surg.* 2018; 8: 247-53. PMID: 30693240. PMCID: PMC6327800. doi: 10.4103/ams.ams_216_18
6. Sharma A, Pant R, Priyadarshi S, Agarwal N, Tripathi S, Chaudhary M. Cardiovascular Changes Due to Dental Anxiety During Local Anesthesia Injection for Extraction. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019 Mar; 18(1): 80-7. PMID: 30728697. doi: 10.1007/s12663-018-1085-4
7. Tarazona-Álvarez P, Pellicer-Chover H, Tarazona-Álvarez B, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J Clin Exp Dent.* 2019 Jan 1; 11(1): e27-e32. PMID: 30697391. PMCID: PMC6343986. doi: 10.4317/jced.55294
8. Pêgo JM, Sousa JC, Almeida OF, Sousa N. Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010; 2: 97-117. PMID: 21309108. doi: 10.1007/7854_2009_13
9. Astramskaitė I, Poškevičius L, Juodžbalys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec; 45(12): 1630-43. PMID: 27436789. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.019
10. Lyu J, Voegelé B, Nadeau R, Born D, Tu H. Evaluation of stress and well-being of oral and maxillofacial surgery residents. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017 March; 46(1): 370-1. doi: 10.1016/j.ijom.2017.02.1246
11. Wilson TD, McNeil DW, Kyle BN, Weaver BD, Graves RW. Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Mar; 117(3): 277-82. PMID: 24528789. doi: 10.1016/j.oooo.2013.11.489
12. Kyle BN, McNeil DW, Weaver B, Wilson T. Recall of Dental Pain and Anxiety in a Cohort of Oral Surgery Patients. *J Dent Res.* 2016 Jun; 95(6): 629-34. PMID: 26908629. doi: 10.1177/0022034516631977
13. Sakamoto E, Yokoyama T. Pain and Anxiety in Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery Focusing on the Relation between Pain and Anxiety. *Annals of Pain Medicine.* 2018; 1(1): 4.
14. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res.* 2018 Aug; 239: 121-77. PMID: 30314566. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.07.002
15. Mulik AB. Universalnyy metod otsenki urovnya obshchey nespetsificheskoy reaktivnosti organizma cheloveka i traditsionnykh vidov laboratornykh zhivotnykh [A universal method for assessing the level of general non-specific reactivity of the human body and traditional types of laboratory animals]. *Vestn Volgogr gos un-ta. Ser 11, Estestv nauki.* 2012; 2 (4): 11–5. [Russian]
16. Dadasheva KG, Allakhverdiev AR, Dadashev FG. Ekspress–otsenka obshchey nespetsificheskoy reaktivnosti cheloveka na osnove dinamiki sootnosheniy notsitseptivnoy i antinotsitseptivnoy sistemy [Rapid assessment of the general nonspecific reactivity of a person based on the dynamics of the ratios of the nociceptive and antinociceptive systems]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2015; 1(5): 39–43. [Russian]
17. Shatyr YuA, Bulatetskiy SV, Ulesikova IV, Mulik IG, Nazarova EV, Mulik AB. Tipologizatsiya sistemnoy adaptatsii organizma cheloveka. *Rossiyskiy mediko–biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova.* 2017; 25(3): 362–72. [Russian]
18. Patel R, Biros MH, Moore J, Miner JR. Gender Differences in Patient-described Pain, Stress, and Anxiety Among Patients Undergoing Treatment for Painful Conditions in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine.* 2014 Dec; 21(12): 1478-84. PMID: 25491710. doi: 10.1111/acem.12543
19. Vassend O, Røysamb E, Nielsen CS. Five-factor personality traits and pain sensitivity: a twin study. *Pain.* 2013 May; 154(5): 722-8. PMID: 23473786. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.010
20. Payne LA, Seidman LC, Lung KC, Zeltzer LK, Tsao JC. Relationship of neuroticism and laboratory pain in healthy children: does anxiety sensitivity play a role? *Pain.* 2013 Jan; 154(1): 103-9. PMID: 23158759. PMCID: PMC3533515. doi: 10.1016/j.pain.2012.09.013
21. Severyanova LA, Plotnikov DV, Kryukov AA, Dolgintsev ME. Perezhivanie boli pri razlichnykh aktsentuatsiyakh svoystv temperamenta [The experience of pain with various accentuations of temperament properties]. *Kurskiy nauchno–prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorove".* 2017; 1(5): 98–106. [Russian]
22. Shchelkova OYu, Stepanova YaV, Mazurok VA. Vzaimosvyaz vospriyatiya boli v perioperatsionnom periode i psikhologicheskikh kharakteristik patsientov [The relationship of perception of pain in the perioperative period and psychological characteristics of patients]. *Vestnik Yuzhno–Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya.* 2012; 45: 100–7. [Russian]
23. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Dec; 29: 159-64. PMID: 25064178. doi: 10.1016/j.conb.2014.07.010
24. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, Kerfeld MJ, Smith TA, Reisbig MD, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci.* 2015 Dec; 8(6): 848-56. PMID: 25962969. PMCID: PMC4641846. doi: 10.1111/cts.12282
25. Li MH, Suchland KL, Ingram SL. GABAergic transmission and enhanced modulation by opioids and endocannabinoids in adult rat rostral ventromedial medulla. *J Physiol.* 2015 Jan 1; 593(1): 217-30. PMID: 25556797. PMCID: PMC4293064. doi: 10.1113/jphysiol.2014.275701

26. Parin SB, Yakhno VG, Tsverov AV, Polevaya SA. Psikhofiziologicheskie i neyrokhimicheskie mekhanizmy stressa i shoka: eksperiment i model [Psychophysiological and neurochemical mechanisms of stress and shock: experiment and model]. *Vestn NNGU im NI Lobachevskogo*. 2007; 4: 190–6. [Russian]
27. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Chont M. What do plasma beta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? *European journal of pain*. 2012; 16(3): 370-80. PMID: 22337161. PMCID: PMC3786673. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00021.x
28. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *The European Journal of Neuroscience*. 2013; 37(8): 1357-67. PMID: 23368426. doi: 10.1111/ejn.12134
29. Henry MS, Gendron L, Tremblay M-E, Drolet G. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017; 2017: 1546125. PMID: 28781901. PMCID: PMC5525068. doi: 10.1155/2017/1546125
30. Ayzenk GYu. *Struktura lichnosti* [Personality structure]. SPb: Yuventa; 1999. 464 p. [Russian]
31. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-70. PMID: 6880820. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
32. Sangaylo AK, Vikhrieva MP. Metodika issledovaniya vliyaniya ataraktikov na emotsiyu strakha u cheloveka [A technique for studying the effect of ataractics on the emotion of fear in humans]. *Farmakol i toksikol*. 1967; 5(30): 633–5. [Russian]
33. Lingren S, Andren NE, Grabowska-Andren M. A fluorimetric method for determination of GABA in tissues following cation exchange chromatography and condensation with 7o 0–phthalaldehyde. *J Neural Transmis*. 1982; 55: 243–52. doi: 10.1007/BF01276579
34. Mishunina TM. Soderzhanie gamma–aminomaslyanoy kisloty i aktivnost glutamatdekarboksilazy v plazme krovi zdorovykh lyudey [The content of gamma-aminobutyric acid and the activity of glutamate decarboxylase in the blood plasma of healthy people]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1990; 2(36): 22–4. [Russian]
35. Gabaeva MV. *Sravnitelnyy analiz parametrov endogennoy opioidnoy sistemy u zhivotnykh s razlichnymi povedencheskimi kharakteristikami i u lyudey s razlichnym temperamentom* [Comparative analysis of endogenous opioid system parameters in animals with different behavioral characteristics and in people with different temperament]. Abstr. PhD. (Med.). M: Moskovskiy gosudarstvennyy universitet; 2005. 145 p. [Russian]
36. Trofimova I. Functionality versus dimensionality in psychological taxonomies, and a puzzle of emotional valence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Apr 19; 373(1744): 20170167. PMID: 29483351. PMCID: PMC5832691. Doi: 10.1098/rstb.2017.0167
37. Tuominen L, Salo J, Hirvonen J, Någren K, Laine P, Melartin T, et al. Temperament trait Harm Avoidance associates with μ -opioid receptor availability in frontal cortex: a PET study using [(11)C]carfentanil. *Neuroimage*. 2012; 61: 670-6. PMID: 22484309. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.063
38. Kost NV, Meshavkin VK, Zozulya AA. Neyropeptidy v regulyatsii trevogi [Neuropeptides in the regulation of anxiety]. *Psikhiatriya*. 2010; 4: 64-75. [Russian]
39. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *The European Journal of Neuroscience*. 2013; 37(8): 1357-67. PMID: 23368426. doi: 10.1111/ejn.12134
40. Bérubé P, Laforest S, Bhatnagar S, Drolet G. Enkephalin and dynorphin mRNA expression are associated with resilience or vulnerability to chronic social defeat stress. *Physiol Behav*. 2013 Oct; 122: 237-45. PMID: 23665402. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.04.009
41. Kung JC, Chen TC, Shyu BC, Hsiao S, Huang AC. Anxiety - and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *Journal of Biomedical Science*. 2010; 17: 29. PMID: 20406487. PMCID: PMC2867948. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
42. Mathilde S. Henry, Louis Gendron, Marie-Eve Tremblay, Guy Drolet. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017 Jul; 11: 1546125. PMID: 28781901. PMCID: PMC5525068. doi: 10.1155/2017/1546125
43. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res*. 2018 Aug; 239: 121-77. PMID: 30314566. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.07.002
44. Quintero L, Cardenas R, Suarez-Roca H. Stress-induced hyperalgesia is associated with a reduced and delayed GABA inhibitory control that enhances post-synaptic NMDA receptor activation in the spinal cord. *Pain*. 2011 Aug; 152(8): 1909-22. PMID: 21636214. doi: 10.1016/j.pain.2011.04.017
45. Adam S Sprouse-Blum, Greg Smith, Daniel Sugai, F Don Parsa. Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawaii Med J*. 2010 Mar; 69(3): 70-1.

УДК 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ АНТИСТРЕССОРНОЙ ЗАЩИТЫ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ

Мокрик О. Я.

Резюме. Хирургические вмешательства в челюстно–лицевой области в большинстве случаев сопровождаются стрессорными реакциями. ГАМК–эргическая и опиоидергическая системы играют ключевую роль в развитии психоэмоционального стресса, в механизмах контроля боли. Однако в настоящее время остаются еще недостаточно изученными изменения этих биохимических показателей крови при хирургическом стрессе в стоматологических больных в зависимости от их индивидуально–типологических особенностей.

Цель работы – исследовать в крови экспрессию нейрогуморальных маркеров антистрессорной защиты (гамма–аминомасляной кислоты, β –эндорфинов, лей–энкефалинов) у стоматологических больных с различными индивидуально–типологическими особенностями перед хирургическими вмешательствами.

Клинические наблюдения и лабораторные исследования были проведены перед операционными вмешательствами в 98 хирургических стоматологических больных молодого и среднего возраста. Типы темперамента и уровень нейротизма определяли по методике Г. Айзенка, психоэмоциональное состояние выявляли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Болевую чувствительность у пациентов изучали путем электростимуляции подбородочного нерва. В крови исследовали уровень гамма–аминомасляной кислоты, концентрацию β –эндорфинов и лей–энкефалинов. Результаты исследования обрабатывали статистически.

Обнаружено определенную закономерность и соответствующую взаимосвязь между динамикой содержания в крови биохимических маркеров антистрессорной защиты у пациентов при психоэмоциональном стрессе, их показателями нейротизма и типами болевой перцепции. В частности, у лиц с высокими порогами болевой чувствительности и болевой толерантности диагностирован низкий уровень нейротизма. У флегматиков перед началом операционных вмешательств наблюдался статистически достоверный рост в крови гамма–аминомасляной кислоты ($p < 0,05$) и лей–энкефалинов ($p < 0,01$), а у сангвиников – статистически достоверный рост в крови β –эндорфинов ($p < 0,05$) и лей–энкефалинов ($p < 0,05$). В условиях развития хирургического стресса в пациентов обнаружено неудовлетворительную динамику роста в крови всех исследуемых биохимических маркеров антистрессорной защиты ($p > 0,05$).

Выраженность клинических проявлений психоэмоционального стресса (реактивная тревожность, депрессивные расстройства) в стоматологических больных перед операционными вмешательствами зависит от имеющегося в них уровня нейротизма. В условиях психоэмоционального стресса динамика содержания в крови нейрогуморальных маркеров антистрессорной защиты (гамма–аминомасляной кислоты, β –эндорфинов, лей–энкефалинов) отличается у больных с различными индивидуально–типологическими особенностями и тесно коррелирует с их типами болевой перцепции.

Ключевые слова: гамма–аминомасляная кислота, эндогенные опиаты, болевая чувствительность, темперамент, нейротизм.

UDC 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

Research of Neurohumoral Markers of Anti–Stressor Protection in Dental Patients before Surgical Interventions

Мокрик О. Я.

Abstract. In most cases surgical interventions in the maxillofacial area are accompanied by the appearance of stress reactions. GABA–ergic and opioidergic systems play a key role in the development of psycho–emotional stress, in the mechanisms of pain control. However, changes in these blood biochemical parameters in surgical stress in dental patients, depending on their individual and typological features, remain to be unexplored at present.

The purpose of the study was to research the expression of neurohumoral markers of antistress protection (gamma–aminobutyric acid, β –endorphins, leu–enkephalins) in the blood of dental patients with different individual and typological features before surgery.

Material and methods. Clinical observations and laboratory studies were performed before surgery in 98 surgical dental patients of young and middle age. We identified the types of temperament and the level of neuroticism in these patients according to the method of G. Eysenck. We also determined psycho–emotional state using the hospital scale of anxiety and depression (HADS). Pain sensitivity in patients was studied by

electrostimulation of the mental nerve. GABA levels, concentrations of β -endorphins and leu-enkephalins were studied in the blood. The study results were statistically processed.

Results and discussion. A certain pattern and a correlation between the dynamics of blood content of biochemical markers of antistress protection in patients with psycho-emotional stress, their indicators of neuroticism and types of pain perception were revealed. In particular, low levels of neuroticism were found in individuals with high thresholds of pain sensitivity and pain tolerance. Phlegmatic patients had statistically significant increase in blood of GABA ($p < 0,05$) and leu-enkephalins ($p < 0,01$) before surgery, and in sanguine patients statistically significant increase in blood of β -endorphins ($p < 0,05$) and leu-enkephalins ($p < 0,05$). Patients who had low thresholds for pain sensitivity (type 1 pain perception) were emotionally labile with high levels of neuroticism and reactive anxiety. In the conditions of surgical stress development, they revealed unsatisfactory dynamics of all investigated markers of antistressor protection in blood ($p > 0,05$).

Conclusion. The severity of clinical manifestations of psycho-emotional stress (reactive anxiety, depressive disorders) in dental patients before surgery depends on the levels of neuroticism. Under conditions of psycho-emotional stress, the dynamics of the content of neurohumoral markers of antistress protection (gamma-aminobutyric acid, β -endorphins, leu-enkephalins) in the blood differs in patients with different individual and typological features and closely correlates with their types of pain perception.

Keywords. gamma-aminobutyric acid, β -endorphins, leu-enkephalins, pain sensitivity, temperament, neuroticism.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.255
 УДК 616.31-089:615.83:615.262.1

Патерега Н. І., Огоновський Р. З.

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФЛЮКТУОФОРЕЗУ АПРОТИНІНУ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
 Україна

npaterega@gmail.com

Розпрацьовано методику профілактики та лікування місцевих запальних ускладнень після хірургічних втручань у дистальних відділах нижньої щелепи. Пацієнтам основної групи упродовж перших 3-х днів після операції атипичного видалення ретенуваних нижніх третіх молярів (ОАВРНТМ) проводили на ділянку ураження сеанси зовнішньоротового флюктуофорезу апротиніну. Було використано прилад низькочастотної електротерапії «Радиус – 01» (Беларусь) і препарат на основі апротиніну - «Контривен», Біофарма, ПрАТ, м. Київ. Результатами дослідження встановлено, що поєднане застосування апротиніну та флюктуруючого струму у вигляді флюктуофорезу сприяло швидшому зменшенню проявів гострої запальної реакції, що клінічно проявлялось статистично достовірним зменшенням інтенсивності болю, набряку м'яких тканин, коефіцієнту запальної контрактури жувальних м'язів та місцевої температури. На 3-ю добу бальна оцінка болю зменшилась в основній групі на 41,3 %, проти 34,0 % у групі порівняння ($p < 0,05$). Показник приросту набряку м'яких тканин на боці ураження був на 18,7 % менший у основній групі, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$). Коефіцієнт запальної контрактури у пацієнтів основної групи зменшився на 40,3 %, проти 17,9 % ($p < 0,01$) у групі порівняння. Показник потовщення щоки на 5-у добу зменшився на 69 % у основній групі і на 31 % – у групі порівняння ($p < 0,01$). Аналіз показників локальної термометрії виявив статистично значущу відмінність між клінічними групами ($p < 0,01$), починаючи з 3-ої післяопераційної доби. Розпрацьована й апробована методика лікування сприяє швидшій ліквідації у ранньому післяопераційному періоді клінічних проявів гострої запальної реакції (біль, набряк м'яких тканин, тризм, місцева гіпертермія), є доступною та ефективною і може бути використана у практиці хірургів-стоматологів.

Ключові слова: флюктуофорез, апротинін, нижні моляри.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ЛНМУ імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № державної реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15.

Вступ. Операції, що проводяться у дистальних відділах нижньої щелепи, є доволі травматичними втручаннями, які зумовлюють розвиток гострого асептичного запального процесу навколишніх тканин. У пацієнтів після операції з'являються біль, набряк, запальна контрактура, невропатичні симптоми [1, 2]. Актуальним залишається пошук способів зменшення проявів гострої запальної реакції у ранньому післяопераційному періоді, зокрема після операції атипичного видалення ретенуваного нижнього третього моляра (ОАВ РНТМ) [3, 4]. Ця операція нами була обрана як модельний процес для розпрацьовання схеми ранньої післяопераційної реабілітації пацієнтів, що передбачає застосування медикаментозного та фізіотерапевтичного впливу із використанням препарату на основі апротиніну і флюктуруючого струму [5]. Від поєднаного застосування фізичних чинників та медикаментозних засобів, зокрема інгібітора кініногенезу апротиніну, який володіє протизапальними властивостями і виявляє позитивний вплив, усуваючи патофізіологічні ефекти кінінів, зменшуючи запалення, набряк і біль, покращуючи мікроциркуляцію і загоєння післяопераційних ран [6, 7], можна очікувати більшої клінічної ефективності. Протизапальний механізм апротиніну має полівалентний характер. Він зумовлений інгібуванням низки медіаторів запалення, зокрема, калікреїну, плазміну, тромбіну, оксидних радикалів, простагліну, і тому нормалізує такі запальні процеси як трансміграція лейкоцитів і трансплазмоз калікреїну, тромбіну, плазміну із кровоплину в ушкоджені тканини, набряк тканин, оксидний стрес, суперпродукцію кінінів [8].

Мета дослідження – дати оцінку клінічної ефективності поєднаного застосування апротиніну та флюктуруючого струму при лікуванні гострої запальної реакції, спричиненої хірургічними втручаннями у дистальних відділах нижньої щелепи.

Матеріал та методи дослідження. Проведено хірургічне лікування 30-ти пацієнтів віком 16-28 років з приводу ретенції нижніх третіх молярів (НТМ). Усім прооперованим призначали протизапальну терапію за традиційною схемою, місцево – холод впродовж 2 діб. Пацієнтам основної групи (15 осіб) впродовж перших 3-ох післяопераційних діб зовнішньоротово на ділянку набряклих м'яких тканин проводили сеанси флюктуофорезу препарату, основною діючою речовиною якого є апротинін. Для проведення флюктуофорезу було використано прилад низькочастотної електротерапії «Радиус – 01» (Беларусь) і препарат на основі апротиніну - «Контривен», Біофарма, ПрАТ, м. Київ. Пацієнти підгрупи порівняння отримували традиційне лікування без фізіотерапевтичного впливу.

У всіх прооперованих хворих визначали інтенсивність больового синдрому за VAS [9], набряк м'яких тканин [10], потовщення щоки [11], ступінь запальної контрактури жувальних м'язів [12] та локальну термометрію за допомогою термометра з інфрачервоним сенсором моделі "Medisana" FTD (77050) (Чехія). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Отримано позитивний висновок комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 4 від 18.01.2017 р.) з приводу застосування даних методів. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження. Як результат операційної хірургічної травми, у всіх прооперованих нами пацієнтів були больові відчуття різного ступеню вираженості в спокої і при відкриванні рота. Оцінюючи біль за даними VAS у хворих після ОАВ РНТМ на тлі прийому «Німесилу» виявлено, що у основній групі больові відчуття суттєвіше зменшувались відразу ж після першої процедури (табл. 1). Так, на 2-у

добу показник знизився на 23,9 % (у групі порівняння – на 19,1 %) ($p < 0,05$). Через 72 год. (3-я доба) більша оцінка болю зменшилась на 41,3 % і склала в основній групі ($2,7 \pm 0,6$) (менш, ніж слабкий біль), у групі порівняння – на 34,0 % – $3,1 \pm 0,26$ (слабкий біль) ($p < 0,05$). Через тиждень у пацієнтів основної групи оцінка болю в балах була ($0,8 \pm 0,41$), в той час, як у групі порівняння частина пацієнтів виявляла скарги на болі ($1,2 \pm 0,56$), особливо при рухах нижньої щелепи ($p < 0,05$).

Починаючи з 2-ої післяопераційної доби виявлялась достовірна відмінність у показниках приросту м'яких тканин між групами, оскільки у основній групі показник починав зменшуватися, а у групі порівняння – продовжував збільшуватися ($p < 0,01$). На 3-ю добу досліджуваний показник був на 18,7 % менший у основній групі, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$). Через тиждень після ОАВ РНТМ у основній групі досліджуваний показник був ($0,2 \pm 0,12$) см, а у групі порівняння – ($0,7 \pm 0,15$) см ($p < 0,05$).

Показник потовщення щоки продовжував збільшуватися за рахунок ексудації тканин до 2-ої післяопераційної доби лише у групі порівняння ($p < 0,01$). На 5-у добу спостерігалось його зменшення на 69 % у основній групі і на 31 % – у групі порівняння ($p < 0,01$). Через тиждень після хірургічного втручання показник у основній групі був ($0,1 \pm 0,07$) см, у групі порівняння – ($0,4 \pm 0,16$) см ($p < 0,01$).

Впродовж перших 3-х післяопераційних діб коефіцієнт запальної контрактури у пацієнтів основної групи зменшився на 40,3 %, у групі порівняння – на 17,9 % ($p < 0,01$) (табл. 2). Загалом,

Таблиця 1 – Результати суб'єктивної оцінки болю за VAS (в балах) ($M \pm \sigma$)

Група/ доба	1-а доба	2-а доба	3-я доба	5-а доба	7-а доба
Основна група (n=15)	$4,6 \pm 0,74$	$3,5 \pm 0,83$ λλ	$2,7 \pm 0,62^*$ λλ	$1,9 \pm 0,35^{**}$ λλ	$0,8 \pm 0,41^*$ λλ
Група порівняння (n=15)	$4,7 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,56$ λλ	$3,1 \pm 0,26$ λλ	$2,5 \pm 0,52$ λλ	$1,2 \pm 0,56$ λλ

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з групою порівняння, ** – достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з групою порівняння, λ λ – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з 1-ою добою, λ λ – достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з 1-ою добою.

Таблиця 2 – Коефіцієнт запальної контрактури жувальних м'язів (в %)

Група/ доба	1-а доба	2-а доба	3-я доба	5-а доба	7-а доба
Основна група (n=15)	$34,7 \pm 2,56$	$27,9 \pm 1,02^{**}$ λλ	$20,7 \pm 1,03^{**}$ λλ	$13,5 \pm 1,75^{**}$ λλ	$4,9 \pm 1,47^{**}$ λλ
Група порівняння (n=15)	$35,8 \pm 1,6$	$32,9 \pm 1,97$ λλ	$29,4 \pm 1,61$ λλ	$19,9 \pm 1,92$ λλ	$7,1 \pm 1,38$ λλ

Примітки: ** – достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з групою порівняння; λ λ – достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з 1-ою добою.

до 7-ої доби спостереження відбулось зменшення досліджуваного коефіцієнту в основній групі у 7,1 рази, а у групі порівняння – у 5,0 разів ($p < 0,01$).

Аналіз показників локальної термометрії виявив достовірну відмінність між групами ($p < 0,01$), починаючи з 3-ої післяопераційної доби, яка зберігалась впродовж усього часу спостереження. На 7-му добу у основній групі відбувалось повернення температури до доопераційного рівня.

Обговорення отриманих результатів. В результаті проведених досліджень у пацієнтів після ОАВ РНТМ виявлено у ранньому післяопераційному періоді достовірні різниці показників, які характеризують прояви гострої запальної реакції, у групах із традиційним лікуванням та при застосуванні флюктуофорезу апротиніну. Флюктуруючий струм виявляє протизапальну дію при різноманітних патологічних процесах [7]. При поєднаному застосуванні його з медикаментозними засобами посилюється цей позитивний вплив. Застосування препарату на основі апротиніну, який володіє антикінновими властивостями, зменшує запалення, набряк і біль, покращує мікроциркуляцію і загоєння післяопераційних ран є доцільним після проведення хірургічних втручань. Отримані нами результати співпадають з дослідженнями інших науковців, які вва-

жають апротинін цінною альтернативою у боротьбі з болем і набряклістю напротивагу дексаметазону з його ризиками і побічними ефектами [6, 13].

Отже, застосування флюктуофорезу апротиніну впродовж перших 3-х днів після ОАВ РНТМ має виражену протизапальну дію, що було підтверджено проведеними дослідженнями.

Висновки. Розпрацьована нами схема профілактики та лікування місцевих ускладнень після проведення хірургічних втручань у дистальних відділах нижньої щелепи, яка включає поєднане застосування апротиніну та флюктуруючого струму, сприяє зниженню больових відчуттів, зменшенню післяопераційного набряку та проявів запальної контрактури жувальних м'язів, знижує місцеву температуру, що було показано на прикладі хірургічного лікування ретенції НТМ.

Перспективи подальших досліджень. Після проведення хірургічних втручань у дистальних відділах нижньої щелепи застосування зовнішньоротового флюктуофорезу апротиніну сприяє швидшій ліквідації у ранньому післяопераційному періоді проявів гострої запальної реакції (біль, набряк м'яких тканин, тризм, місцева гіпертермія). Дана методика доступна та ефективна і може бути використана у практиці хірургів-стоматологів.

References

1. Aravena PC, Astudillo P, Miranda H, Manterola C. Reliability and validity of measuring scale for postoperative complications in third molar surgery. *BMC Oral Health*. 2018; 18(1): 25. PMID: 29466969. PMCID: PMC5822564. DOI: 10.1186/s12903-018-0486-6
2. Hohol AM, Pankevych AI, Kolisnyk IA. Vybir metodu atypovoho vydalennia tretikh nyzhnikh moliariv u zalezhnosti vid yikh polozhennia v aspekti profilaktyky pisliaooperatsiinykh sensorynykh porushen [Vibration to the method of atypical visualization of the third lower molars in the fallow area and the position in the aspect of the prevention of sensory sensor damage]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 1(128): 179-83. [Ukrainian]
3. Jawdekar AS, Vora M, Govalkar P, Pawar K. Clinical evaluation of efficacy of proteolytic enzymes: trypsin and chymotrypsin on post-operative sequelae following the extraction of impacted mandibular third molars. *Global Journal for research analysis*. 2017; 6: 71-3.
4. Khomych NM. *Kompleksne mistseve likuvannia pisliaooperatsiinykh uskladnen atypovoho vydalennia nyzhnikh tretikh moliariv* [Complex topical treatment of postoperative complications of atypical removal of the lower third molars]. Lviv: LNMU im Danyla Halytskoho; 2017. 20 s. [Ukrainian]
5. Paterega NI, Shamlian OV, Shevchuk LP. Eksperymentalne vyvchennia protyzapalnoho efektu aprotyninu ta fliuktu-ruiuchykh strumiv [Experimental study of the anti-inflammatory effect of aprotinin and fluctuating currents]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017; 3(141): 195-8. [Ukrainian]
6. Jegadeesan VV, Ponnaiyan D. Impact of Aprotinin - A Proteolytic Enzyme on Postsurgical Symptoms in Patients Undergoing Third Molar Surgeries. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(1): 18–22. PMID: 26894169. PMCID: PMC4740697. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15491.7056
7. Yakovenko NP, Samoilenko VB. *Fizioterapiia* [Physiotherapy]. Pidruchnyk dlia med VNZ I–III ra 2-he vyd, vypr. Zatverdzheno MOZ. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2018. 256 s. [Ukrainian]
8. Malyshev NA, Zhyrnov OP, Poiarkov SV. Antyvyrusnye y protyvovospalytelnye mysheny aprotynyna: perspektivy novoho yspolzovanyia. *Pulmonolohyia*. 2009; 3: 109–18.
9. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9; 2(7889): 1127-31. PMID: 4139420. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
10. *Patent 104391 Ukraine*. Sposib dynamichnoi otsinky pisliaooperatsiinooho nabriaku miakykh tkanyn u diliansi shchoky i kuta nyzhnoi shchelepy [Method for the dynamic evaluation of postoperative soft tissue edema in the area of the cheek and lower jaw] / Paterega NI, Ohonovskiy RZ, Mokryk OI, Vynarchuk-Patereha VV, Sorokivskiy IS, (UA); zayavnik i vlasnik patentu Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho (UA). zayavl 25.01.2016. [Ukrainian]

11. *Patent 104390 Ukraine*. Instrument dlia vymirivannia tovshchyny shchoky [Cheek thickness measuring tool] / Paterega NI, Mokryk Ola, Ohonovskyi RZ, Voloshkevych PP, (UA); заявник i vlasnik patentu Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho (UA). zayavl 25.01.2016. [Ukrainian]
12. Jovanović G, Burić N, Kesić L. Effect of low power laser on postoperative trismus. *FACTA UNIVERSITATIS, Series: Medicine and Biology*. 2004; 11(3): 136–8.
13. Arakeri G, Rai KK, Shivakumar HR, Jayade B. A randomized clinical trial to compare the efficacy of submucosal aprotinin injection and intravenous dexamethasone in reducing pain and swelling after third molar surgery: a prospective study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 Mar; 12(1): 73–9. PMID: 24431817. PMCID: PMC3589511. DOI: 10.1007/s12663-012-0364-8

УДК 616.31-089:615.83:615.262.1

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЮКТУОФОРЕЗА АПРОТИНИНА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Патерега Н. И., Огоновский Р. З.

Резюме. Разработана методика профилактики и лечения местных воспалительных осложнений после хирургических вмешательств в дистальных отделах нижней челюсти. Пациентам основной группы на протяжении первых 3-х дней после операции сложного удаления ретенированных нижних третьих моляров проводили на область отечных тканей сеансы внешнеротового флюктуофореза аprotинина. Были использованы аппарат низкочастотной электротерапии «Радиус – 01» (Беларусь) и препарат, основным действующим веществом которого является аprotинин - «Контривен», Биофарма, ПрАТ, г. Киев. Результатами исследования установлено, что совместное применение аprotинина та флюктуирующего тока в виде флюктуофореза способствовало быстрейшему уменьшению проявлений острой воспалительной реакции, что клинически проявлялось статистически достоверным уменьшением интенсивности боли, отека мягких тканей, коэффициента воспалительной контрактуры жевательных мышц и локальной температуры. На 3-е сутки балльная оценка боли уменьшилась в основной группе на 41,3 % против 34,0 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Показатель прироста отека мягких тканей на поврежденной стороне был на 18,7 % меньше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Коэффициент воспалительной контрактуры у пациентов основной группы снизился на 40,3 % против 17,9 % в группе сравнения ($p < 0,01$). Показатель утолщения щеки на 5-е сутки уменьшился на 69 % в основной группе и на 31 % – в группе сравнения ($p < 0,01$). Анализ показателей локальной термометрии выявил статистически значимое различие между клиническими группами ($p < 0,01$), начиная с 3-их послеоперационных суток. Разработанная и апробированная методика лечения способствует быстрейшей ликвидации в раннем послеоперационном периоде клинических симптомов острой воспалительной реакции (боль, отек мягких тканей, воспалительная контрактура, локальная гипертермия), является доступной и эффективной, она может быть использована в практической деятельности хирургов-стоматологов.

Ключевые слова: флюктуофорез, аprotинин, нижние моляры.

UDC 616.31-089:615.83:615.262.1

Evaluation of Clinical Efficacy of Using Aprotinin Fluctuophoresis after Dental Surgery

Paterega N., Ogonovsky R.

Abstract. Methods for prevention and treatment of local inflammatory complications after surgery in the distal segment of the mandible were developed.

The purpose of the study was to evaluate the clinical efficacy of the combined use of aprotinin and fluctuating current in the treatment of acute inflammatory response caused by surgery in the distal segment of mandible.

Material and methods. Surgical treatment of 30 patients aged 16-28 years for lower third molars retention was performed. Patients of the main group during the first 3 days after impacted lower third molars surgery were performed on the site of lesions of the external oral fluctuophoresis of aprotinin. A device of low-frequency electrotherapy "Radius - 01" (Belarus) and a drug on the basis of aprotinin called "Kontriven", Biopharma, PrAT, Kyiv were used.

Results and discussion. The results of the study showed that the combined use of aprotinin and fluctuating current in the form of fluctuophoresis contributed to a faster reduction of the manifestations of acute inflammatory reaction, which was clinically manifested by a statistically significant decrease in the intensity of pain, soft tissue swelling, the inflammatory contracture and local temperature. On the third day pain scores decreased in the main group by 41.3 %, against 34.0% in the comparison group ($p < 0.05$). The increase in soft tissue of edema on the lesion side was 18.7 % lower in the main group than in the comparison group ($p < 0.01$). The rate

of inflammatory contracture in the patients of the main group decreased by 40.3%, against 17.9 % ($p<0.01$) in the comparison group. Cheek thickening on the 5th day decreased by 69 % in the main group and by 31 % in the comparison group ($p<0.01$). Local thermometry analysis revealed a statistically significant difference between the clinical groups ($p<0.01$), starting from the 3rd postoperative day.

Conclusions. Fluctuating current has an anti-inflammatory effect, and when combined with its medication increases this positive effect. The use of aprotinin, which has anti-quinine properties, reduces inflammation, swelling and pain, improves microcirculation and healing of postoperative wounds, is advisable after surgery. The developed and tested treatment method promotes faster elimination in the early postoperative period of clinical manifestations of acute inflammatory reaction (pain, soft tissue swelling, trismus, local hyperthermia), is affordable and effective and can be used in the practice of dental surgeons.

Keywords: fluctuophoresis, aprotinin, lower molars.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.260

УДК 616. 314–073.75–036.22(477.54)

Слинько Ю. О., Соколова І. І., Удовиченко Н. М

ПОШИРЕНІСТЬ ДЕФЕКТІВ ЗУБНИХ РЯДІВ У ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

Харківський національний медичний університет, Україна

implant.eco@gmail.com

У статті представлено результати вивчення поширеності дефектів зубних рядів у дорослого населення Харківського регіону.

Мета – вивчення поширеності дефектів зубних рядів за віковою та гендерною ознаками у дорослого населення Харківського регіону за результатами аналізу ортопантомограм.

Було проаналізовано ортопантомограми 1269 пацієнтів, виконані на дентальному комп'ютерному томографі п'ятого покоління Vereviewepocs 3D R1-00 (Morita, Japan).

Формування груп дослідження за віком було проведено від 18 до 84 через кожні п'ять років (за виключенням 1-ї та 12-ї груп, які були сформовані шляхом об'єднання відповідно із наступною та попередньою для виконання вимог проведення епідеміологічних досліджень за рекомендаціями ВООЗ).

Із загальної кількості проаналізованих ортопантомограм 1269 осіб було встановлено, що у 676 з них (53,27 %) були малі дефекти зубних рядів (до 3-х зубів), у 199 (15,68 %) – великі дефекти (4 та більше зубів) і у 394 осіб (31,05 %) дефекти зубних рядів були відсутні. Лише у наймолодшій групі (з 18 до 24 років) переважала відсутність дефектів зубних рядів (83,48 %). Вже від 25 до 29 років кількість ортопантомограм без дефектів зубних рядів знизилась у 1,4 раза ($p < 0,05$) і становила 58,54 % випадків. Кількість малих дефектів зубних рядів зросла у 2,47 раза ($p < 0,001$) – 40,85 % випадків. Також у цій віковій групі на ортопантомограмі 1 особи вже було встановлено наявність великого дефекта (0,50 %). Аналіз наступних вікових груп підтвердив, що із збільшенням віку пацієнтів, зменшувалась кількість ортопантомограм з відсутністю дефектів зубних рядів, а кількість великих дефектів – навпаки, збільшувалась ($p < 0,05$).

У результаті проведено аналізу було встановлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням віку пацієнтів та кількістю дефектів зубних рядів ($r = 0,4207$, $p = 0,00$), та відсутність такого за гендерною ознакою.

Ключові слова: вторинна адентія, ортопантомограма, вікова поширеність, гендерна поширеність, доросле населення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (№ державної реєстрації 0116U004975), та науково-дослідної роботи кафедри стоматології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Формування та впровадження сучасних наукових підходів до діагностики, лікування і профілактики стоматологічної патології у дітей і дорослих» (№ державної реєстрації 0118U000939).

Вступ. Однією із найпоширеніших форм ураження зубощелепного апарату, особливо у дорослому віці, є дефекти зубних рядів (ДЗР). За даними ВООЗ поширеність ДЗР сягає 75%, а за даними різних українських авторів – від 70 до 95% [1, 2, 3, 4].

Вибір способу реабілітації пацієнтів з ДЗР залишається актуальною задачею стоматології. Його обмежено рядом об'єктивних та суб'єктивних причин, співвідношення яких, безумовно, з плином часу змінюється. Так, наприклад, удосконалення методик дентальної імплантації вимагає перерозподілу між показаннями до знімного та незнімного протезування [5].

Поширеність ДЗР є предметом уваги широкого кола дослідників різних регіонів України [6, 7, 8, 9, 10], через те, що саме цей показник є підґрунтям для планування розвитку різних векторів стоматологічної допомоги від її організації до розробки алгоритмів профілактики й лікування багатьох патологічних станів зубощелепної системи у пацієнтів різного віку та статі. Тому актуальним залишається дослідження поширеності й особливостей структури ДЗР у дорослого населення різних регіонів України.

Метою даної роботи було вивчення поширеності дефектів зубних рядів за віковою та гендерною ознаками у дорослого населення Харківського регіону за результатами аналізу ортопантомограм.

Матеріал та методи дослідження. Було проаналізовано ортопантомограми (ОПТГ) 1269 пацієнтів, які були скеровані до діагностичного центру WDE з метою проведення скрінінгового дослідження стану зубощелепного апарату з різних причин у

період з травня 2017 року по травень 2019 року. Цифрова панорамна 2D-діагностика була виконана на дентальному комп'ютерному томографі п'ятого покоління Vereviewers 3D R100 (Mogita, Japan).

Для більш детального аналізу поширеності ДЗР у дорослого населення Харківського регіону розподілення груп дослідження за віком було проведено наступним чином: 18–19 років, 20–24 роки, 25–29 років, 30–34 роки, 35–39 років, 40–44 роки, 45–49 років, 50–54 роки, 55–59 років, 60–64 роки, 65–69 років, 70–74 роки, 75–79 років та 80–84 роки. За класифікацією ВООЗ (2019) ці групи можна віднести до молодого віку (до 44 років), до середнього – від 45 до 59 років, до похилого – від 60 до 74 років та до старечого – від 75 до 90 років. Враховуючи невелику кількість ортопантограм, що належать особам у віці 18–19 років та 80–84 роки, зазначені групи було поєднано відповідно із наступною (20–24 роки) та попередньою (75–79 років). Це було зумовлено тим, що при визначенні величини вибірки з метою отримання статистично достовірних даних ми враховували рекомендації ВООЗ [11], згідно з якими при проведенні епідеміологічних досліджень мінімальний рекомендований обсяг груп обстеження повинен становити не менше 30 осіб одного полу. Загальна кількість груп спостереження у нашому дослідженні становила 12.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Отримані дані піддавалися статистичній обробці за допомоги програми Statistica 6.0. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях похибці $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед загальної кількості первинного матеріалу, що був підданий аналізу, 62,61 % ортопантограм належало жінкам (767 осіб) та 37,39 % (у 1,67 раза менше, $p < 0,05$) – чоловікам (502 особи) (табл. 1).

Кількість ОПТГ осіб жіночої статі перевищувала таку осіб чоловічої статі у всіх вікових групах відповідно у 1,67, 1,48, 1,65, 1,23, 1,59, 1,48, 1,23, 1,45, 1,35 та навіть 2,25 та 3,44 раза відповідно у гр.10 та гр.11 ($\chi^2 = 8,859$, $p = 0,012$). Лише в останній 12-ї групі розподіл матеріалу мав пропорційний вигляд – по 50,00% для осіб обох статей (табл. 1, рис.1).

Це, безумовно, свідчить про більшу відповідальність жінок за стан свого здоров'я, зокрема, й стоматологічного.

Найбільша кількість ОПТГ належала пацієнтам обох статей перших 6-х груп: 115 особам 1-ї групи

Таблиця 1 – Розподіл груп дослідження за віком і статтю, абс. / %

Групи	Вікова градація, роки	Загальна кількість, n=1269, абс. / %	Жінки, n=767, абс. / %	Чоловіки, n=502, абс. / %
Гр. 1	18 – 24	115 / 100	72 / 62,61	43 / 37,39
Гр. 2	25 – 29	164 / 100	98 / 59,76	66 / 40,24
Гр. 3	30 – 34	210 / 100	131 / 62,38	79 / 37,62
Гр. 4	35 – 39	141 / 100	78 / 55,32	63 / 44,68
Гр. 5	40 – 44	127 / 100	78 / 61,42	49 / 38,58
Гр. 6	45 – 49	107 / 100	64 / 59,81	43 / 40,19
Гр. 7	50 – 54	85 / 100	47 / 55,29	38 / 44,71
Гр. 8	55 – 59	91 / 100	54 / 59,34	37 / 40,66
Гр. 9	60 – 64	92 / 100	53 / 57,61	39 / 42,39
Гр. 10	65 – 69	65 / 100	45 / 69,23	20 / 30,77
Гр. 11	70 – 74	40 / 100	31 / 77,50	9 / 22,50
Гр. 12	75 – 84	32 / 100	16 / 50,00	16 / 50,00

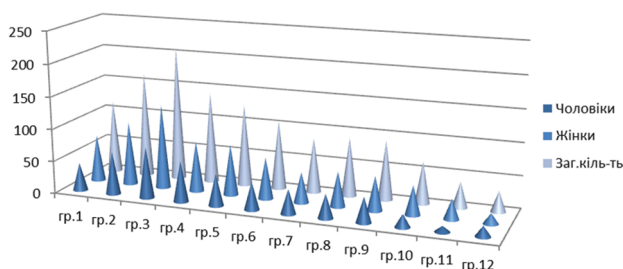


Рис. 1. Кількісний розподіл ОПТГ пацієнтів за віком та статтю, абс.

(9,06 %), 164 – 2-ї (12,92 %), 210 – 3-ї (16,55 %), 141 – 4-ї (11,11 %), 127 – 5-ї (10,01 %) та 107 – 6-ї (8,43 %). Кількість осіб в групах від 7-ї до 12-ї, ОПТГ яких було проаналізовано, не перевищувала 100 та заходила у межах від 92 до 32. І якщо у 7, 8 та 9 групах, де вік пацієнтів перебував у межах від 50 до 64 років, кількість ОПТГ становила 85 (6,70 %), 91 (7,17 %) та 92 (7,25 %) відповідно, то кількість осіб останніх 3-х груп, які звернулися для проведення рентгенологічного дослідження (з 65 до 84 років) була знано меншою й поступово знижувалася від 65 (5,12 %) до 40 (3,15 %) та 32 (2,52 %) (рис. 1).

Окреслена динаміка говорить про те, що, перше, для людей похилого віку їх власний соціальний статус, відображення якого у певній мірі є й також стан зубощелепного апарату, втрачає провідні позиції; по-друге, проблемі із станом здоров'я інших органів та систем змушують більше зосереджуватися саме на них, а стоматологічні захворювання поступаються загально соматичним; по-третє, більшість літніх людей може розраховувати лише на невідкладні заходи, а не підтримувати стоматологічний статус на рівні його зберігання.

Із загальної кількості проаналізованих ОПТГ 1269 осіб було встановлено, що у 676 з них (53,27 %) були малі ДЗР (до 3-х зубів), у 199 (15,68 %) – великі дефекти (4 та більше зубів) і у 394 осіб (31,05 %) дефекти зубних рядів були відсутні.

Якщо провести аналіз за віковими групами (табл. 2), то встановлено наступне. На ОПТГ наймолодшої 1-ї групи з 18 до 24 років (115 осіб) переважала відсутність ДЗР – 96 осіб (83,48%), малі дефекти були присутні у 19 осіб (16,52%), а великі – були взагалі відсутні (0,00%). У 2-й групі пацієнтів з 25 до 29 років (164 особи) кількість ОПТГ без ДЗР знизилась у 1,4 раза ($p < 0,05$) і була зафіксована у 96 пацієнтів, що склало 58,54%. Кількість малих ДЗР на ОПТГ 2-ї групи зросла у 2,47 раза ($p < 0,001$) і встановлена у 67 осіб (40,85%). Також у цій віковій групі на ОПТГ 1 особи (0,50%) було встановлено наявність великого ДЗР.

Аналіз наступних груп – з 3-ї до 12-ї, виявив зберігання тієї тенденції, що мала місце у попередніх двох групах. А саме, із збільшенням віку пацієнтів, що звернулися для проведення рентгенографічного дослідження, зменшувалась кількість ОПТГ з відсутністю ДЗР (за виключенням гр.10), а кількість великих ДЗР – навпаки, збільшувалась ($p < 0,05$) (табл. 2).

Щодо поширеності малих ДЗР у обраного контингенту осіб, то у пацієнтів молодого віку (до гр. 5) та перших двох періодів середньої вікової категорії – до 54 років (гр. 7) вона зростає у 4,20 раза – з 16,52 до 69,41% ($p < 0,001$), а з останньої третини середнього віку – з 55 років (гр.8) – починає зменшуватися, хоча й без статистичної значущості у порівнянні із попередньою групою ($p > 0,05$) (табл. 2). Але в цілому було встановлено прямий

кореляційний зв'язок між зростанням віку пацієнтів та кількістю ДЗР ($r = 0,4207$, $p = 0,00$).

Також динаміку поширеності малих та великих ДЗР у обраного контингенту пацієнтів за даними ОПТГ можна продемонструвати наступною ілюстрацією (рис. 2), яка підтверджує вищезазначені тенденції й наочно окреслює доцільність та особливу актуальність щодо відновлення малих ДЗР саме у осіб молодого й середнього віку.



Рис. 2. Динаміка стану зубних рядів обраного контингенту пацієнтів за даними ОПТГ та віковою ознакою, %

Стан зубних рядів в залежності від статі ілюструє рис. 4. Як видно з приведених даних, дефекти зубних рядів були відсутні у 34,2 % жінок та 26,3 % чоловіків; малі ДЗР були виявлені у 51,1 % жінок та 56,6 % чоловіків і великі ДЗР – у 14,7% жінок та 17,1 % чоловіків. Попри відсутність статистично достовірної різниці у зазначених показниках ($p > 0,05$), стан зубних рядів у жінок все ж таки був кращим через те, що на ОПТГ осіб жіночої статі у меншому відсотку випадків було зафіксовано наявність малих та великих ДЗР, а відсутність будь-яких дефектів – у більшому відсотку випадків (рис. 3).

Отже, отримані нами дані співзвучні із раніше проведеними дослідженнями. Так, результати вітчизняних епідеміологічних досліджень у різних регіонах України [7, 8, 9, 10, 12] свідчать про найбільший рівень

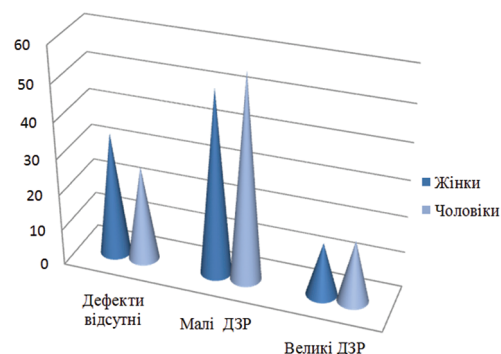


Рис. 3. Стан зубних рядів в залежності від статі, %

Таблиця 2 – Характеристика стану зубних рядів за віковими групами та даними ОПТГ, абс. / %

Групи	Вікова градація, роки	Кількість осіб, абс. / %	Відсутність ДЗР, абс. / %	Малі ДЗР, абс. / %	Великі ДЗР, абс. / %
Гр. 1	18 – 24	115 / 100	96 / 83,48	19 / 16,52	0 / 0,00
Гр. 2	25 – 29	164 / 100	96 / 58,54	67 / 40,85	1 / 0,50
Гр. 3	30 – 34	210 / 100	114 / 54,29	92 / 43,81	4 / 1,90
Гр. 4	35 – 39	141 / 100	34 / 24,11	98 / 69,50	9 / 6,38
Гр. 5	40 – 44	127 / 100	24 / 18,90	87 / 68,50	16 / 12,60
Гр. 6	45 – 49	107 / 100	19 / 17,76	72 / 67,29	16 / 14,95
Гр. 7	50 – 54	85 / 100	6 / 7,06	59 / 69,41	20 / 23,53
Гр. 8	55 – 59	91 / 100	4 / 4,40	54 / 59,34	33 / 36,26
Гр. 9	60 – 64	92 / 100	0 / 0,00	57 / 61,96	35 / 38,04
Гр. 10	65 – 69	65 / 100	1 / 1,54	39 / 60,00	25 / 38,46
Гр. 11	70 – 74	40 / 100	0 / 0,00	20 / 50,00	20 / 50,00
Гр. 12	75 – 84	32 / 100	0 / 0,00	12 / 37,50	20 / 62,50

поширеності малих дефектів зубних рядів саме у осіб молодого віку (від 70,0 % до 89,1 %), що зумовлено раннім видаленням зубів та суттєво погіршує клінічний стан усієї зубощелепної системи. Також, як і попередніми дослідженнями, чіткої різниці за гендерною ознакою встановлено не було.

Висновки. В результаті проведено аналізу було встановлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням віку пацієнтів та кількістю ДЗР. Аналіз поширеності ДЗР за гендерною ознакою попри від-

сутність статистичної достовірності все ж таки свідчить на користь осіб жіночої статі. Встановлений рівень поширеності дефектів зубних рядів, особливо у осіб молодого віку, потребує концентрації організаційних та лікувально-профілактичних заходів на всіх рівнях надання стоматологічної допомоги.

Перспективи подальших досліджень стосуються необхідності вивчення структурних та топографічних особливостей малих ДЗР у мешканців Харківського регіону.

References

1. Martyusheva MV, Mal'tseva OA. Stomatologicheskii status patsmentov, nuzhdayushchikhsya v proteticheskom lechenii. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2918; 1(57): 71–5. [Russian]
2. Akhmedova NA Mediko–sotsial'naya kharakteristika patsiyentov s chastichnoy vtorichnoy adentiyey, oslozhnennoy i ne orslozhnennoy zubochelyustnymi anomaliami. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018; 2(5): 114–20. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-12 [Russian]
3. Savchuk OV, Rad'ko VI. Potreba naselennya m. Kyieva v neznimnomu protezuvanni. *Halyts'kyi likarnyanyy visnyk*. 2005; 1(2): 86–7. [Ukrainian]
4. Dorubets' AD, Korol' MD, Korobeynikov LS. Poshirenist' defektiv zubnykh ryadiv ta potreba u vidnovlenni yikh bezper-ervnosti. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2007; 1: 55–7. [Ukrainian]
5. Khoury F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 14: 557–64.
6. Zablots'kyi YaV. Potreba ta svidchen' do zamishchennya vklyuchenykh defektiv zubnykh ryadiv neznimnimi protezamy z oporoyu na implantati zaleznykh vid stanu zubiv, Yaki yikh obmezhuut'. *Stomatolohichna implantatsiya. Osteointehratsiya*. 2006: 165–7. [Ukrainian]
7. Dmytrenko IA, Ozhohan ZR. Stan zuboshchelepnoyi systemy u khvorykh iz serednimi y velykymy defektamy zubnykh ryadiv. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2009; 3: 23–5. [Ukrainian]
8. Muntyan LM, Yur AM. Chastota Vynyknennya, poshirenist' vtorynna chastkova adentiy ta zuboshchelepnogo deformatsiy u osib molodoho viku. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2010; 5: 25–6. [Ukrainian]
9. Makheyev VF, Martinek HV. Chastota defektiv zubiv ta zubnykh ryadiv u patsiyentiv 13–17 rokiv zaleznykh vid viku. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2012; 4: 106–10. [Ukrainian]
10. Labunets' OV. Kompleksna kharakterystyka stanu stomatolohichnoyi ortopedichnoyi zakhvoryuvanosti ta dopomohy u osib molodoho viku. *Innovatsiyi v stomatolohiyi*. 2014; 4: 131–7. [Ukrainian]
11. *Epidemiolohiya, etiolohiya i profilaktichka khvorob parodonta. Dopovid' naukovoyi hrupy VOOZ*. Zheneva: VOOZ; 1988. [Ukrainian]
12. Labunets VA, Diyeveva TV, Semenov OI, Dyev EV, Kulykov MS, Leps'kyi vybukhovykh rechovyn toshcho. Poshyrenist', intensyvnist', struktura, tendentsiyi rozvytku malykh vklyuchenykh defektiv zubnykh ryadiv u osib molodoho viku i yikh uskladnen'. *Visnyk stomatolohiyi*. 2013; 1: 93–100. [Russian]

УДК 616. 314–073.75–036.22(477.54)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА Слинько Ю. А., Соколова И. И., Удовиченко Н. Н.

Резюме. В статье представлены результаты изучения распространенности дефектов зубных рядов у взрослого населения Харьковского региона.

Цель – изучение распространенности дефектов зубных рядов по возрастному и гендерному признакам у взрослого населения Харьковского региона по результатам анализа ортопантомограмм.

Были проанализированы ортопантомограммы 1269 пациентов, выполненные на денальных компьютерном томографе пятого поколения Vereviewepocs 3D R100 (Морита, Япон).

Формирование групп исследования по возрасту было проведено от 18 до 84 через каждые пять лет (за исключением 1-й и 12-й групп, которые были сформированы путем объединения соответственно с последующей и предыдущей для выполнения требований проведения эпидемиологических исследований по рекомендациям ВОЗ).

Из общего количества проанализированных ортопантомограмм 1269 человек было установлено, что у 676 из них (53,27%) были малые дефекты зубных рядов (до 3-х зубов), у 199 (15,68 %) – большие

дефекты (4 и более зубов) и у 394 человек (31,05 %) дефекты зубных рядов отсутствовали. Лишь в младшей группе (с 18 до 24 лет) преобладало отсутствие дефектов зубных рядов (83,48 %). Уже с 25 до 29 лет количество ортопантомограмм без дефектов зубных рядов снизилось в 1,4 раза ($p < 0,05$) и составило 58,54% случаев. Количество малых дефектов зубных рядов выросло в 2,47 раза ($p < 0,001$) – 40,85 % случаев. Также в этой возрастной группе на ортопантомограмме 1 человека уже было установлено наличие большого дефекта (0,50 %). Анализ следующих возрастных групп подтвердил, что с увеличением возраста пациентов, уменьшалось количество ортопантомограмм с отсутствием дефектов зубных рядов, а количество крупных дефектов – наоборот, увеличивалась ($p < 0,05$). В целом было установлено прямая корреляционная связь между возрастом пациентов и количеством дефектов зубных рядов.

В результате проведения анализа была установлена прямая корреляционная связь между возрастом пациентов и количеством дефектов зубных рядов ($r = 0,4207$, $p = 0,00$), и отсутствие такой по гендерному признаку.

Ключевые слова: вторичная адентия, ортопантомограмма, возрастная распространенность, гендерная распространенность, взрослое население.

UDC 616. 314–073.75–036.22(477.54)

The Prevalence of Dental Defects in the Adult Population of Kharkiv Region

Slinko Yu. O., Sokolova I. I., Udovichenko N. M.

Abstract. The article presents the results of studying the prevalence of dental defects in the adult population of Kharkiv region. The relevance of the chosen research direction is explained by the importance of this indicator for planning the development of different vectors of dental care.

The purpose of this work was to study the prevalence of dental defects by age and gender characteristics in the adult population of Kharkiv region based on the results of the analysis of orthopantomograms.

Material and methods. We analyzed orthopantomograms of 1269 patients performed on a fifth-generation Dental Verreviewepocs 3D R100 (Morita, Japan).

For a more detailed analysis of the prevalence of dentition defects in the adult population of the Kharkiv region, age distribution groups were conducted from 18 to 84 every five years (except for the 1st and 12th groups, which were formed by merging according to the following and the previous teams to meet the requirements of epidemiological research on WHO recommendations).

Results and discussion. From the 1269 analyzed orthopantomograms we found that 676 of them (53.27%) had small dentition defects (up to 3 teeth), 199 (15.68%) had large dentition defects (4 or more teeth) and 394 persons (31.05%) had no defects in the dentition. Analysis of orthopantomograms by age showed that only the youngest group (from 18 to 24 years) was dominated by the absence of defects in the dental rows (83.48%). From 25 to 29 years the number of orthopantomograms without defects in the dental rows decreased by 1.4 times ($p < 0.05$) and made up 58.54% of cases. The number of small defects in the dentition increased by 2.47 times ($p < 0.001$) and made up 40.85% of cases. In this age group, there was a large defect (0.50%) on the orthopantomogram of 1 person.

The analysis of the following age groups revealed the trend of the previous two groups. Namely, with increasing age of patients who applied for radiographic examination, the number of orthopantomograms with absence of defects of dental rows decreased, and the number of large defects, on the contrary, increased ($p < 0.05$). Overall, a direct correlation was found between the growth of patients' age and the number of defects in the dentition ($r = 0.4207$, $p = 0.00$).

The studies conducted generally coincide with the information of other researchers on the prevalence of age and gender-specific defects in dental areas in different regions of Ukraine.

Conclusions. The conducted analysis showed a direct correlation between the growth of patients' age and the number of dentition defects, and the absence of such on a gender basis.

Keywords: secondary adentia, orthopantomogram, age distribution, gender prevalence, adult population.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.265

УДК 340.6

Григорян Е. К.

КОНТЕНТ АНАЛІЗ СУДОВО–МЕДИЧНОЇ ОЦІНКИ ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ

Харківський національний медичний університет, Україна

8520148@gmail.com

Визначення давності настання смерті у більшості випадків судово–медичних експертиз є одним із найважливіших та найчастіших питань, що потребують вирішення лікарем судово–медичним експертом. Задля більш точного визначення післясмертного інтервалу можуть використовуватись комплексні методики, з урахуванням різноманітних критеріїв. Проте, у більшості досліджень такі критерії визначають лише для інтервалу від 1 до 3 діб, що, будучи використаними в практиці судово–медичних експертів, не зможуть у повній мірі задовольнити потреби слідчих органів – у розслідуванні випадків смерті, коли після настання смерті минуло більше цього часу.

У цьому дослідженні був проведений ретроспективний аналіз судово–медичної документації – експертиз трупів осіб. Були визначені інтервали між часом настання смерті та моментом оцінювання давності настання смерті судово–медичними експертами. Також були проаналізовані особливості опису навколишнього середовища на місці виявлення трупа, використані методи оцінки давності настання смерті, вираженість окремих трупних змін. Виявлені недоліки при визначенні давності настання смерті та запропоновані способи його вдосконалення. Обґрунтована необхідність розробки та використання методів визначення давності настання смерті для пізнього післясмертного періоду. За допомогою використання статистичного аналізу, також, були виявлені потенціальні критерії, що мали достовірну залежність від післясмертного інтервалу, і, при проведенні подальшого ретельного аналізу яких, могли б сприяти більш точному визначенню давності настання смерті. Ці потенціальні критерії, а саме: довжина тіла, ступінь вгодо-

ваності трупа особи, вік, та ступінь вираженості післясмертних змін внутрішніх органів, згідно з даними гістологічних висновків (наявність автолітичних змін одного або декількох з наступних органів: головного мозку, гіпофіза, серця, легень, печінки, нирок, селезінки, наднирників, підшлункової залози, передміхурової залози, матки), можуть бути у подальшому досліджені та впроваджені у практику судово–медичних експертів у якості як додаткових критеріїв до існуючих методик, так і для виокремленого вивчення, зокрема, автолітичних змін внутрішніх органів.

Ключові слова: судово–медична експертиза, давність настання смерті, танатологія, контент аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Судово–медичні діагностичні ознаки при експертному обґрунтуванні визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, давності та причини смерті», № державної реєстрації 0118U000951.

Вступ. Для вирішення питання про ДНС людини існує багато методів. Проте, до сих пір немає таких методів, які б достатньо точно забезпечили визначення часу, що минув після смерті особи. [1]. Із появою нових технологій, сучасні методи оцінки ДНС мають тенденцію набувати комплексного характеру із зростанням кількості даних, що враховуються при такій оцінці [2]. Однак, використання більшості з таких методів також може потребувати значного часу та досвіду задля отримання достовірного результату при оцінці ДНС [3]. Тому є спроби розробити якомога простіші експрес–методи визначення післясмертного інтервалу [4].

За допомогою більшості новітніх методів можливо визначити ДНС у межах лише 1–3 діб після настання смерті [5–9], тобто використання таких методів не може повністю задовольняти потреби слідчих органів при проведенні судово-медичних експертиз у випадках, коли з моменту настання смерті минуло більше цього часу, що може траплятися, наприклад, при експертизах трупів невстановлених осіб або осіб, які жили на самоті [10]. Також, у більшості досліджень, в яких вивчають біохімічні маркери та гістохімічні та інші зміни тканин та рідин організму, також не враховуються додаткові фактори [11–15]. Останнім часом є тенденція до розробки вченими методів визначення ДНС шляхом оцінки післясмертних змін внутрішніх органів [16–20], результати яких є досить точними та є перспективними в плані подальших досліджень та впровадження нових методів оцінки ДНС. Кореляція, зокрема, гістологічних змін внутрішніх органів із фактичною ДНС, була визначена у цьому дослідженні.

Метою дослідження стало визначення особливостей оцінки ДНС, виявлення недоліків при її оцінці та встановлення потенціальних критеріїв для покращення її визначення судово-медичними експертами.

Матеріал і методи дослідження. До аналізу ми включили експертизи трупів осіб, які померли ненасильницькою смертю, у віці >18 років. У дослідження було включено 745 експертиз 2018–2019 років. Були виключені з дослідження випадки смерті, що супроводжувалися масивною крововтратою, а також експертизи з невстановленим через гнилісні зміни діагнозом. Щоб проаналізувати критерії оцінки давності настання смерті, нами були переглянуті висновки експертів, протоколи огляду трупа на місці події, направлення на судово-медичну експертизу, акти прийому трупів черговими моргу. Таким чином, була включена інформація про стать, вік, судово-медичний діагноз, часовий інтервал з моменту настання смерті до судово-медичної оцінки; наявні трупні зміни та особливості навколишнього середовища на місці виявлення трупа.

Базуючись на даних документації, такі параметри, як вік, ступінь вгродованості (знижений, нормальний, підвищений), довжина тіла трупа, температура навколишнього середовища, місце знаходження трупа (у будівлі або на вулиці) були включені до аналізу.

Для перевірки якості оцінки часового інтервалу з моменту настання смерті до огляду трупа на місці виявлення судово-медичним експертом, були досліджені лише випадки смерті з вказаним часом настання смерті, згідно з даними супровідної документації, і лише у випадках ненасильницької смер-

ті, встановленої судово-медичним експертом. Була обчислена кореляція між потенціальним критерієм у порівнянні з відомими даними щодо часу настання смерті.

Результати представлені у кількісних (кількість випадків) та процентних показниках, коефіцієнті кореляції.

Дослідження проведено відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Результати дослідження. Вік померлих склав: у віці 18–30 років – 34 випадки (4,6%); 31–40 років – 81 (10,9%); 41–50 років – 93 (12,5%); 51–60 років – 183 (24,6%); 61–70 років – 151 (20,3%); 71–80 років – 145 (19,5%); 81 і більше років – 58 (7,8%). Від загальної кількості дослідних випадків (745), випадки ненасильницької смерті склали 598 випадків (80,3%), з яких 250 (33,6%) жінок, 348 (46,7%) чоловіків. Від загальної кількості випадків ненасильницької смерті: смерть від серцево-судинних захворювань була встановлена у 407 (68,1%), з яких 181 (30,3%) жінок та 226 (37,8%) чоловіків; від онкологічних захворювань – у 79 (13,2%), з яких 36 (6%) жінок та 43 (7,2%) чоловіків; від захворювань легень – у 52 (8,7%), з яких 13 (2,2%) жінок та 39 (6,5%) чоловіків; від захворювань печінки – 22 (3,7%), з яких 10 (1,7%) жінок та 12 (2%) чоловіків; від захворювань шлунково-кишкового тракту – 19 (3,2%), з яких 8 (1,3%) жінок та 11 (1,8%) чоловіків; інших захворювань – 19 (3,2%).

Місце виявлення трупа: у приміщенні 492 (82,3%), на вулиці – 86 (14,4%), інше 20 (3,3%). Протокол огляду трупа на місці його виявлення був наданий слідчими органами у 487 (81,4%), трупні зміни були описані у 479 (80,1%). Питання щодо визначення давності настання смерті судово-медичним експертом, у постанові про призначення судово-медичної експертизи, було у 493 (82,5%). Вимірювання температури навколишнього середовища на місці виявлення трупа було проведено у 297 випадках (49,7%). Час відновлення трупних плям при огляді трупа на місці його виявлення дорівнював: >15 секунд – 324 у випадках, 6–25 секунд – 211, 26–35 секунд – 97, 36–55 секунд – 81, >56 секунд – 32. Час від настання смерті до розтину у секційній залі дорівнював: <31 години – 34 випадки; 31–50 годин – 127; 51–70 годин – 186; 71–90 годин – 203; 91–110 годин – 143; більше 110 годин – 52. Згідно із судово-медичною документацією,

середній показник довжини тіла був 167,8 см. Вродованість: знижена у 129 (21,6%), нормальна у 370 (61,9%), підвищена у 99 (16,6%). При огляді у секційній залі трупні плями не змінювали свій колір у 541 (90,5%), змінювали колір по краях – 45 (7,5%), опис трупних плям був відсутній у 12 (2%) експертиз. Трупне залякнення було відсутнє у 415 (69,4%), слабо виражене – у 82 (13,7%), добре виражене – у 85 (14,2%), частково виражене у м'язах нижніх кінцівок – у 16 (2,7%). Пізні трупні зміни були відмічені у 373 (62,4%) випадків, у вигляді: зеленого кольору шкіри – 353 (59%) та/або гнильної венозної сітки – 137 (22,9%) та/або відшарування епідермісу – 117 (19,6%) та/або гнильної підшкірної емфіземи – 55 (9,2%); відсутні – у 225 (37,6%).

Використовуючи коефіцієнт кореляції Спірмена, був обчислений кореляційний зв'язок між відомою ДНС та ступенем вираженості післясмертних змін внутрішніх органів, згідно з даними гістологічних висновків (автолітичних змін головного мозку та/або гіпофіза та/або серця та/або легень та/або печінки та/або нирок та/або селезінки та/або наднирників та/або підшлункової залози та/або передміхурової залози та/або матки): 0,62 – достовірна середня позитивна кореляція ($p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Середній час від настання смерті до розтину у секційній залі в 745 судово-медичних експертизах склав 79 годин 21 хвилину, що перевищує загальноприйняті терміни, що використовуються у світовій практиці [21, 22]. Розвиток гнильного розпаду тканин у цей період зумовлює необхідність скоротити цей інтервал задля виключення впливу гнильних змін на судово-медичну діагностику [23, 24, 25].

Для оцінки ДНС переважно використовувався метод динамометрії, при використанні якого не можливо досить точно обрахувати ДНС через вплив багатьох факторів, зокрема, факторів навколишнього середовища, на результати динамометрії [26, 27, 28]. Необхідно запровадити додаткові методи визначення давності настання смерті, які зазнаватимуть меншого впливу таких факторів.

У протоколах огляду трупа на місці його виявлення не завжди були наявні відповідні виміри (температура навколишнього повітря, вологість, кількість шарів одягу на трупі, ложе трупа тощо), які могли б покращити точність оцінки ДНС. Впровадження цих вимірів у практику дозволить кори-

стати новітні методи при дослідженні ДНС [29, 30, 31, 32].

Гнилісні (пізні) трупні зміни були наявні більш ніж в половині досліджених випадків, а ДНС перевищувала 24 години. Зважаючи на це, використання динамометрії при проведенні автопсії є недоцільним і потребує розробки нових методик [26, 28, 33].

Статистичний аналіз ступеня вираженості післясмертних змін внутрішніх органів (автолітичних змін головного мозку та/або гіпофіза та/або серця та/або легень та/або печінки та/або нирок та/або селезінки та/або наднирників та/або підшлункової залози та/або передміхурової залози та/або матки) показав достовірну позитивну кореляцію з ДНС. Ці дані співпадають із даними інших вчених [16, 17, 18, 19] та в подальшому можливе використання ступеня вираженості післясмертних змін у практиці судово-медичних експертів для більш точної оцінки ДНС.

Висновки. Базуючись на вищенаведених даних, ми дійшли наступних висновків:

1. Середній час від настання смерті до розтину у секційній залі в 745 судово-медичних експертизах склав 79 годин 21 хвилину. Враховуючи це, необхідно впроваджувати методи визначення ДНС для такого терміну.
2. Для оцінки ДНС переважно використовувався метод динамометрії, при використанні якого не можливо досить точно обрахувати ДНС через вплив багатьох факторів.
3. У протоколах огляду трупа на місці його виявлення не завжди були наявні відповідні виміри, що могли б покращити точність оцінки ДНС.
4. Гнилісні (пізні) трупні зміни були наявні більш ніж в половині випадків, що, робить використання динамометрії при проведенні автопсії недоцільним і потребує розробки нових методик.
5. Ступінь вираженості післясмертних змін внутрішніх органів мав достовірну позитивну кореляцію з ДНС. Цей критерій потребує вивчення у більших вибірках для можливого подальшого використання у практиці судово-медичних експертів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на удосконалення методів визначення ДНС, зокрема шляхом подальшого вивчення та впровадження потенціального критерію з достовірним кореляційним зв'язком – ступеня вираженості післясмертних змін внутрішніх органів, в практику судово-медичних експертів.

References

1. Mishalov VD, et al. *Vyznachennya davnosti nastannya smerti u sudovo-medychniy ekspertyzi*. Metodichni rekomendatsiyi. Kyiv; 2016. 5 p. [Ukrainian]
2. Wang Q, Lin HC, Xu JR, Huang P, Wang ZY. Current Research and Prospects on Postmortem Interval Estimation. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2018 Oct; 34(5): 459–67. PMID: 30468046. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2018.05.002

3. Maile AE, Inoue CG, Barksdale LE, Carter DO. Toward a universal equation to estimate postmortem interval. *Forensic Sci Int*. 2017 Mar; 272: 150–3. PMID: 28183035. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.01.013
4. Garcia PT, Gabriel EFM, Pessôa GS, Santos Júnior JC, Mollo Filho PC, Guidugli RBF, et al. Paper-based microfluidic devices on the crime scene: A simple tool for rapid estimation of post-mortem interval using vitreous humour. *Anal Chim Acta*. 2017 Jun 29; 974: 69–74. PMID: 28535883. DOI: 10.1016/j.aca.2017.04.040
5. Campell ZK, Kwon I, Finley SJ, Lee Y, Javan GT. Talin: A potential protein biomarker in postmortem investigations. *J Forensic Leg Med*. 2016 Nov; 44: 188–91. PMID: 27825046. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.10.020
6. Wang H, Ma J, Xu H, Lyu Y, Tao L, Li W, et al. Early postmortem interval (EPMI) estimation using differentially expressed gene transcripts. *Leg Med (Tokyo)*. 2019 May; 38: 83–91. PMID: 31108272. DOI: 10.1016/j.legalmed.2019.04.008
7. Mihailovic Z, Atanasijevic T, Popovic V, Milosevic MB. The role of vitreous magnesium quantification in estimating the postmortem interval. *J Forensic Sci*. 2014 May; 59(3): 775–8. PMID: 24117843. DOI: 10.1111/1556-4029.12286
8. Li XN, Zheng JL, Hu ZG, Wang BJ. Relationship between corneal thickness and postmortem interval in rabbit. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2013 Aug; 29(4): 241–3. PMID: 24350535
9. Larpkrajang S, Worasuwanarak W, Peonim V, Udnoon J, Srisont S. The use of pilocarpine eye drops for estimating the time since death. *J Forensic Leg Med*. 2016 Apr; 39: 100–3. PMID: 26874433. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.01.008
10. Morita S, Nishi K, Furukawa F, Hitosugi M. A survey of solitary deaths in Japan for shortening postmortem interval until discover. *Prii (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015; 36(1): 47–51. PMID: 26076774
11. da Fonseca CAR, Paltian J, Dos Reis AS, Bortolatto CF, Wilhelm EA, Luchese C. Na⁺/K⁺-ATPase, acetylcholinesterase and glutathione S-transferase activities as new markers of postmortem interval in Swiss mice. *Leg Med (Tokyo)*. 2019 Feb; 36: 67–72. PMID: 30415194. DOI: 10.1016/j.legalmed.2018.11.003
12. Zhang J, Li B, Wang Q, Wei X, Feng W, Chen Y, et al. Application of Fourier transform infrared spectroscopy with chemometrics on postmortem interval estimation based on pericardial fluids. *Sci Rep*. 2017 Dec 21; 7(1): 18013. PMID: 29269843. PMCID: PMC5740144. DOI: 10.1038/s41598-017-18228-7
13. Kim BJ, Han C, Moon H, Kwon J, Jang IS, Lim SK, et al. Monitoring of post-mortem changes of saliva N-glycosylation by nano LC/MS. *Anal Bioanal Chem*. 2018 Jan; 410(1): 45–56. PMID: 29164281. DOI: 10.1007/s00216-017-0702-2
14. Meurs J, Krap T, Duijst W. Evaluation of postmortem biochemical markers: Completeness of data and assessment of implication in the field. *Sci Justice*. 2019 Mar; 59(2): 177–80. DOI: 10.1016/j.scijus.2018.09.002
15. Sener MT, Suleyman H, Hacimuftuoglu A, Polat B, Cetin N, Suleyman B, et al. Estimating the postmortem interval by the difference between oxidant/antioxidant parameters in liver tissue. *Adv Clin Exp Med*. 2012 Nov–Dec; 21(6): 727–33. PMID: 23457129
16. Babkina OP. Vyznachennya davnosti ushkozhen' selezinky histolohichnym metodom pri mekhanichnyy travmi v sudovo-medychniy praktytsi. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2019; 1: 31–8. [Ukrainian]
17. Konoval NS. Minlyvist' kryterial'nosti doslidzhennya davnosti smerti u rann'omu periodi. *Ukrayins'kyi zhurnal medyt-syny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 3(5): 231–6. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.05.231
18. Prieto-Bonete G, Perez-Carceles MD, Luna A. Morphological and histological changes in eye lens: Possible application for estimating postmortem interval. *Leg Med (Tokyo)*. 2015 Nov; 17(6): 437–42. PMID: 26593986. DOI: 10.1016/j.legalmed.2015.09.002
19. Li C, Li Z, Tuo Y, Ma D, Shi Y, Zhang Q, et al. MALDI-TOF MS as a Novel Tool for the Estimation of Postmortem Interval in Liver Tissue Samples. *Sci Rep*. 2017 Jul 7; 7(1): 4887. PMID: 28687792. PMCID: PMC5501804. DOI: 10.1038/s41598-017-05216-0
20. Humphreys MK, Panacek E, Green W, Albers E. Examination of histological samples from submerged carrion to aid in the determination of postmortem submersion interval. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013 Mar; 34(1): 75–9. PMID: 23361080. DOI: 10.1097/PAF.0b013e31827f1a70
21. Stöppler MC, Shiel WC. *Medical Dictionary: Your Guide to Symptoms, Diseases, Treatments, Pharmaceuticals, and More*. WebMD; 2008. p. 150–1.
22. Post-mortem: What happens during a post-mortem [Internet]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/post-mortem/>
23. Houck MM, Siegel JA. *Fundamentals of Forensic Science*. 3rd Edition. Academic Press; 2015. p. 97–102.
24. Tsokos M. *Forensic Pathology. Reviews*. Vol 3. Humana Press; 2005. p. 183–6.
25. Madea Burkhard. *Handbook of Forensic Medicine*. John Wiley&Sons Ltd.; 2014. p. 116–8.
26. Misyura EU, Hurov OM, Hladkykh DB, et al. Deyaki aspekty metodyky ta sudovo-medychnoi otsinky dynamometriyi trupnykh plyam. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2018; 2: 99–106. [Ukrainian]
27. Podolyako VP. Diagnosticheskiye vozmozhnosti pokazateley dinamometrii pri reshenii voprosa o davnosti nastupleniya smerti. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998; 1: 3–6. [Russian]
28. Buromskiy IV, Sidorenko ES, Yermakova UV. Sovremennoye sostoyaniye i puti dal'neyshego sovershenstvovaniya ustanovleniya davnosti nastupleniya smerti. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2018; 61(4): 59–62. [Russian]

29. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death in the early post-mortem period. *Forensic Sci Int.* 2004; 44: 167–75. PMID: 15364387. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.04.051
30. Matuszewski S. A general approach for postmortem interval based on uniformly distributed and interconnected qualitative indicators. *Int J Legal Med.* 2017; 131(3): 877–84. PMID: 28054103. PMCID: PMC5388707. DOI: 10.1007/s00414-016-1520-3
31. Gelderman HT, Boer L, Naujocks T, IJzermans ACM, Duijst WLJM. The development of a post-mortem interval estimation for human remains found on land in the Netherlands. *Int J Legal Med.* 2018; 132(3): 863–73. PMID: 29110084. PMCID: PMC5920129. DOI: 10.1007/s00414-017-1700-9
32. Li C, Wang Q, Zhang Y, Lin H, Zhang J, Huang P, et al. Research progress in the estimation of the postmortem interval by Chinese forensic scholars. *Forensic Sci Res.* 2016; 1(1): 3–13. PMID: 30483604. PMCID: PMC6197124. DOI: 10.1080/20961790.2016.1229377
33. Kononenko VI. Vremya vosstanovleniya okraski trupnykh pyaten (v sekundakh) posle dozirovannogo nadavlivaniya na nikh (tablitsa). [Internet]. [Russian] Available from: <https://www.forens-med.ru/book.php?id=392>

УДК 340.6

КОНТЕНТ АНАЛИЗ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОЦЕНКИ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

Григорян Э. К.

Резюме. Определение давности наступления смерти в большинстве случаев судебно-медицинских экспертиз является одним из важнейших и самых частых вопросов, требующих решения врачом судебно-медицинским экспертом. Для более точного определения постмортального интервала могут использоваться комплексные методики, с учетом различных критериев. Однако, в большинстве исследований такие критерии определяют только для интервала от 1 до 3 суток, и, будучи использованными в практике судебно-медицинских экспертов, не смогут в полной мере удовлетворить потребности следственных органов – в расследовании случаев смерти, когда после наступления смерти прошло больше этого интервала времени.

В этом исследовании был проведен ретроспективный анализ судебно-медицинской документации – экспертиз трупов. Были определены интервалы между временем наступлением смерти и моментом оценки давности наступления смерти судебно-медицинскими экспертами. Также были проанализированы особенности описания окружающей среды на месте обнаружения трупа, использованные методы оценки давности наступления смерти, выраженность трупных изменений. Выявлены недостатки при определении давности наступления смерти и предложены способы его совершенствования. Обоснована необходимость разработки и использования методов определения давности наступления смерти для позднего постмортального периода. При помощи использования статистического анализа, также был определен потенциальный критерий, имеющий достоверную корреляционную зависимость от постмортального интервала, и, при проведении дальнейшего тщательного анализа которого, мог бы способствовать более точному определению давности наступления смерти. Этот потенциальный критерий – степень выраженности постмортальных изменений внутренних органов (наличие аутолитических изменений одного или нескольких из нижеприведенных органов: головного мозга, гипофиза, сердца, легких, печени, почек, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, предстательной железы, матки), может быть, в перспективе, исследован и внедрён в практику судебно-медицинских экспертов в качестве как дополнительного критерия к существующим методикам, так и для обособленного изучения аутолитических изменений внутренних органов.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, давность наступления смерти, танатология, контент анализ.

UDC 340.6

Content Analysis of the Forensic Medical Assessment of Postmortem Interval

Grygorian E. K.

Abstract. In this study we conducted a retrospective analysis of forensic documentation on examination of human corpses.

Material and methods. Examinations of the human corpses who died nonviolently, aged >18 years, were included in the analysis. The study included 745 examinations conducted during 2018–2019. Cases of death, accompanied by massive blood loss, as well as examinations undiagnosed because of putrid changes, were excluded from the study. In order to analyze the postmortem interval assessing criteria, we reviewed experts' reports, protocols of on-scene examination of corpse, police protocols, and acts of taking corpses by on-duty

personnel in morgue. Thus, information on sex, age, and forensic diagnosis, time interval from the moment of death to the examination of the corpse, the available cadaveric changes and the environmental features at the place of detection of the corpse were included.

Results and discussion. The average time from death to the examination of the corpse at the scene was 6 hours 27 minutes; until taking corpses by on-duty personnel in morgue it was 9 hours 10 minutes. Place of detection of the corpse: in the premises – 492 cases (82.3%), on the street – 86 cases (14.4%), the other places – 20 cases (3.3%). The report of the inspection of the corpse at the place of its identification was provided by police in 487 cases (81.4%); corpse changes were described in 479 cases (80.1%). Forensic medical experts were asked to determine the postmortem interval, in the decision on the appointment of forensic examination, in 493 cases (82.5%). Ambient temperature was measured in 297 cases (49.7%) at the place of detection of the corpse. The average livor mortis recovery time on examination of corpse at the site of its detection was 19.6 seconds. The average time from death to the autopsy was 79 hours 21 minutes in the 745 forensic examinations. In view of this, it is necessary to introduce methods for postmortem interval determination for such term. In order to estimate postmortem interval, the dynamometry method was used in most cases, so that was not possible to estimate postmortem interval precisely enough, due to the influence of various factors. Appropriate measurements at the place of detection of the corpse were not always available at the place of detection of the corpse. Putrefactive cadaveric changes were present in more than half of the cases, which obviously make the use of dynamometry in autopsy impractical and require the development of new techniques.

Conclusion. We defined a potential criterion that had reliable correlation dependence with the postmortem interval, which, upon further thorough analysis, could contribute to a more accurate postmortem interval determination. This potential criterion was the 'Degree of severity of postmortem changes in the internal organs' (the presence of autolytic changes in one or more of the following organs: brain, pituitary gland, heart, lungs, liver, kidney, spleen, adrenal glands, pancreas, prostate, uterus) could be further researched and put into practice of forensic experts both as an additional criterion to existing methods and as a separate study.

Keywords: forensic examination, post-mortem interval, thanatology, content analysis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs04.06.271

УДК 616.71–018.3–002–08

Бадьїн І. Ю.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ, У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ХРЕБТА

ДУ «Інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, Україна

badyin2035@i.ua

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування плазми збагаченої тромбоцитами для функціонального відновлення у пацієнтів з вертебрoneврологічною патологією.

Дослідження виконано в клінічному відділенні ДЗ «Український науково–дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» впродовж 2016–2018 рр. Обстежено 115 хворих з проявами поширеного остеохондрозу хребта з переважним ураженням шийного та попереково–крижового відділу. Пацієнтів було розподілено на дві групи – основну ($n=85$), де застосовували лікування із використанням збагаченої тромбоцитами плазми і контрольну ($n=30$) із стандартним лікуванням за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (діклофенак 75 мг на добу, ін'єкційний шлях введення). Середній вік хворих включених у контрольну групу склав $35,6 \pm 0,9$ років. У групі було 18 (60,0 %) жінок та 12 (40,0 %) чоловіків. В основній групі у більш молодих пацієнтів віком 20–45 років ($n = 29$, середній вік $33,4 \pm 1,1$ років), було проведено одноразове введення ЗТП. Пацієнтам у віці від 45 років ($n = 56$, середній вік $52,2 \pm 0,8$ років) було проведено повторне введення збагаченої тромбоцитами плазми з інтервалом 7–10 днів між процедурами. За гендерним складом основна група була подібною до контрольної (жінок – 46 (54,1 %), чоловіків 39 (45,9 %), $p>0,05$).

У групі пацієнтів з лікуванням за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів через 3 дня спостереження відбулося зниження болю на $1,2 \pm 0,2$ балів за візуально–аналоговою шкалою, а в групі з застосування ЗТП–терапії інтенсивність болю зменшилася на $0,6 \pm 0,1$ балів порівняно з ви-

хідним рівнем. Через 2 тижні лікування в основній та контрольній групах виявлено значуще, порівняно з вихідним рівнем, зменшення вираженості больового синдрому за візуально–аналоговою шкалою у II групі на $2,1 \pm 0,2$ балів ($p<0,05$), а в I групі – на $1,6 \pm 0,2$ бали ($p<0,05$). Результати трьохмісячного спостереження за пацієнтами показали, що застосування терапії збагаченої тромбоцитами плазми сприяло зменшенню болю за візуально–аналоговою шкалою до $2,0 \pm 0,2$ балів, що на середньому на 4 бали було менше в порівнянні з вихідним рівнем ($p<0,05$).

Описані зміни супроводжувалися збільшенням рухливості хребта, а також у плечових суглобах, ці зміни були більш вираженими у пацієнтів, що отримували збагаченої тромбоцитами плазми. Відведення у плечовому суглобі при застосуванні збагаченої тромбоцитами плазми зросло з $78,6 \pm 4,3^\circ$ до $160,3 \pm 9,5^\circ$ у пацієнтів молодших 45 років та до $130,5 \pm 3,9^\circ$ у більш старших пацієнтів. Підйом руки вперед поліпшився з $45,5 \pm 3,1^\circ$ до $145,4 \pm 7,8^\circ$ та $127,3 \pm 3,8^\circ$, відповідно.

Отримані дані ілюструють поліпшення показників функціональних тестів хребта на тлі протизапальної терапії, причому в групі пацієнтів, що отримували терапію збагаченої тромбоцитами плазми продемонстрована більш стійка позитивна динаміка. Це дозволяє рекомендувати терапію збагаченої тромбоцитами плазми, для широкого застосування у пацієнтів з вертебрoneврологічною патологією.

Ключові слова: біль у спині, вертебрoneврологічна патологія, функціональне відновлення, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Розробка методичних підходів до зменшення шкідливого впливу транспорту на здоров'я працівників, населення та довкілля», № держ. реєстрації 0106U004968.

Вступ. Вертеброневрологічні захворювання в теперішній час є однією з найважливіших медико-соціальних проблем світу [1]. Зростання частоти ознак болю у спині в економічно розвинутих країнах, за даними експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, досягло розмірів неінфекційної епідемії. Ураження периферичної нервової системи, зумовлене остеохондрозом (ОХ) хребта, є однією з найчастіших причин стійкої втрати працездатності, тому медико-соціальна значущість вертеброневрологічних захворювань винятково висока [1, 2].

Грошові витрати на лікування болю в спині втричі перевищують витрати на лікування онкологічних хворих, причому 28 % населення у віці 20–69 років страждають через періодичний біль у спині, а 84 % переживають відносно тривалий епізод болю в спині хоча б раз протягом життя [1–3].

Показники поширеності вертеброневрологічної патології мають тенденцію до зростання, особливо щодо випадків дорсалгій у молодому віці, частих ускладнень процесу, збільшення кількості днів непрацездатності у зв'язку із загостренням захворювання [3, 4].

Відповідно до визначення ВООЗ, реабілітація (від лат. *Rehabilitatio* – відновлення) є комплексом координовано проведених заходів лікувального, фізичного, психічного, соціального, професійного та педагогічного характеру, спрямованих на максимально можливе для даного індивідуума відновлення здоров'я, фізичного, психічного і соціального (включаючи працездатність) статусів, втрачених внаслідок захворювання або травми, відновлення автономності, працездатності і здоров'я осіб з обмеженими фізичними і психічними можливостями в результаті перенесених (реабілітація) або вроджених (абілітація) захворювань або в результаті травм. Реабілітація – це процес і система медичних, психологічних, соціально-економічних заходів, спрямованих на усунення або можливо повну компенсацію обмеження життєдіяльності [5].

До сучасних методів лікування спрямованого на функціональне відновлення у хворих на патологію хребта належать як консервативні, так і оперативні. Понад 97 % пацієнтів в даний час лікуються консервативно і лише близько 3 % потребують оперативних втручань [4, 6]. Частота післяопераційного больового синдрому серед прооперованих складає 25–30 %, а 7–8 % з них, на жаль, потребують повторних втручань [9]. Серед консервативних

способів лікування больового синдрому при поперековому остеохондрозі (ПОХ) відомі методи, які передбачають локальне введення лікарських засобів, а також проведення немедикаментозної еферентної терапії, що впливає на весь організм в цілому [6, 7]. Останнім часом набуває популярності введення збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП), як паравертебрально так й внутрішньодисково [8, 9], однак наявна інформація щодо доцільності такого підходу є вельми суперечливою, і тому потребують проведення подальших досліджень.

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами для функціонального відновлення у пацієнтів з вертеброневрологічною патологією.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано в клінічному відділенні ДЗ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» впродовж 2016–2018 рр. Обстежено 115 хворих з проявами поширеного остеохондрозу хребта з переважним ураженням шийного та попереково-крижового відділу. Всі хворі були обстежені згідно стандартам обстеження МОЗ України, зокрема були виконані загальноклінічні дослідження, в тому числі тест Шобера та оцінка рухливості у плечовому суглобі), проведено загальний неврологічний огляд, загальний аналіз крові і сечі, проведена комп'ютерна томографія (КТ) на апараті "Siemens Somatom" (Німеччина), рентгенографія шийного та поперекового відділів хребта на апараті "GE Discovery XR656" (США). З метою підтвердження наявності порушень гемодинаміки в задніх мозкових, внутрішніх сонних і хребетних артеріях була виконана транскраніальна доплеросонографія (ТКДСГ) судин голови та шиї ("MSLCU28Z", Китай).

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи – основну (n=85), де застосовували лікування із використанням ЗТП і контрольну (n=30) із стандартним лікуванням за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (діклофенак 75 мг на добу, ін'єкційний шлях введення). Середній вік хворих включених у контрольну групу склав 35,6±0,9 років. У групі було 18 (60,0%) жінок та 12 (40,0%) чоловіків. В основній групі у більш молодих пацієнтів віком 20–45 років (n = 29, середній вік 33,4±1,1 років), було проведено одноразове введення ЗТП. Пацієнтам у віці від 45 років (n = 56, середній вік 52,2±0,8 років) було проведено повторне введення ЗТП з інтервалом 7–10 днів між процедурами. За гендерним складом основна група була подібною до контрольної (жінок – 46 (54,1%), чоловіків 39 (45,9%), p>0,05).

Залежно від віку, тривалості перебігу хронічного процесу, рівня іммобілізації, зниження обсягу

активних рухів у шийному та поперековому відділі хребта тривалість лікування у кожного конкретного пацієнта була індивідуальною. Середня тривалість лікування пацієнтів, які отримували локальне введення плазми, збагаченої тромбоцитами, до моменту зниження вираженості больового синдрому складала від 3 до 5 днів, до моменту настання стійкої ремісії – 9–11 днів. Протягом всього курсу лікування у пацієнтів, які отримували локальну ЗТП-терапію, не відзначалося побічних реакцій, явищ непереносимості застосовуваної терапії; пацієнти не потребували коригування або зміни схеми лікування.

Багату тромбоцитами плазму отримували наступним чином. У пацієнтів забирали цільну венозну кров в кількості 10 мл з кубітальної вени, центрифугували з подальшим відділенням плазми збагаченої тромбоцитами, додавали 0,04 мл 10 % розчину CaCl_2 для формування гелеподібного згустку-плазмогеля. Приготування ЗТП проводилося протягом двох годин після взяття крові. Ін'єкційним методом внутрішньом'язово паравертебрально у м'які тканини біля зони дегенеративно-дистрофічного ураження міжхребцевих дисків або в тригерні зони пацієнтам вводили до 2,5 мл ЗТП [10].

Для кількісної оцінки болю використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) [11]. Тест Шобера виконували за наступною методикою: Пацієнт стоїть прямо, спиною до дослідника, який проводить горизонтальну лінію, що сполучає задні верхні ості клубових кісток, і ставить мітку посередині цієї лінії. Від цієї мітки вгору відміряють 10 см і ставлять другу мітку. Потім пацієнта просять нахилитися вперед і знову вимірюють відстань між мітками. Різниця між вимірами становить значення тесту Шобера, яке в нормі повинно бути не менше 15 см [12]. Динаміку об'єму рухів в плечовому суглобі оцінювали за допомогою гоніометра [13].

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Програма дослідження схвалена ЛЕК Інституту медицини транспорту (протокол №12а від 11.09.2017).

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного аналізу застосуванням програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США) [14]. При описі одиниць спостереження використані значення середнього математичного та

його похибки ($M \pm m$). Нульова гіпотеза приймалася для $p > 0,05$.

Результати дослідження. У всіх пацієнтів при пальпації паравертебральних точок і остистих відростків тіл хребців відзначалася різка болючість, а також відзначалася болючість у точках Ерба, Вале та Хара. Позитивні симптоми натягнення відмічено у 83 (97,6 %) хворих. Обсяг активних рухів в шиї та попереку у всіх пацієнтів був знижений.

На рентгенограмах і КТ-сканах виявлялося зменшення розміру тіл хребців, зниження висоти міжхребцевих просторів, ознаки спондилоартрозу, сколіозу, ОХ з наявністю міжхребцевих гриж і циркулярних протрузій. В результатах загальних аналізів крові і сечі значущих змін, що вказують на наявність ознак запалення, не було.

За даними ТКДСГ виявлялося підвищення індексу пульсації, одно- або двосторонній вазоспазм в артеріях головного мозку, одно- або двостороннє зниження гемодинамічних показників в артеріях великого калібру.

Вихідний рівень вираженості больового синдрому за даними ВАШ у пацієнтів до моменту надходження на лікування знаходився в межах значень $6,3 \pm 0,4$ балів і $6,1 \pm 0,8$ балів в основній і контрольній групах пацієнтів, відповідно ($p > 0,05$). У групі пацієнтів з лікуванням за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) через 3 дня спостереження відбулося зниження болю на $1,2 \pm 0,2$ балів за шкалою ВАШ, а в групі з застосування ЗТП-терапії інтенсивність болю зменшилася на $0,6 \pm 0,1$ балів порівняно з вихідним рівнем.

Через 2 тижні лікування в основній та контрольній групах виявлено значуще, порівняно з вихідним рівнем, зменшення вираженості больового синдрому за шкалою ВАШ у II групі на $2,1 \pm 0,2$ балів ($p < 0,05$), а в I групі – на $1,6 \pm 0,2$ бали ($p < 0,05$). Результати трьохмісячного спостереження за пацієнтами показали, що застосування ЗТП-терапії сприяло зменшенню болю за шкалою ВАШ до $2,0 \pm 0,2$ балів, що на середньому на 4 бали було менше в порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,05$).

Лікування за допомогою НПЗП, за даними ВАШ, супроводжувалося достовірним зменшенням болю на $2,0 \pm 0,2$ бали відносно до вихідних значень ($p < 0,05$). Порівнюючи динаміку болю по ВАШ через 3 міс. лікування виявлено статистично значуща різниця у $2,2 \pm 0,2$ балів ($p < 0,05$) між даними у групах із ЗТП-терапією та НПЗП.

При аналізі даних тесту Шобера [12] було встановлено, що на початковому етапі дослідження (через 3 дні від початку лікування) цей показник достовірно не збільшувався в обох групах, але мав тенденцію до незначного перевищення у осіб, які отримують ЗТП-терапію (рис. 1).

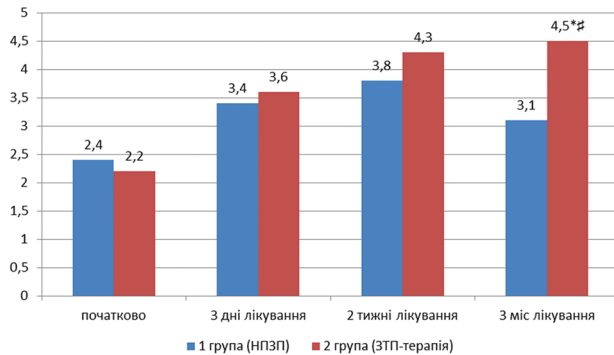


Рис. 1. Зміни значень тесту Шобера в групах пацієнтів у ході лікування:

– відмінність між даними у групах є достовірною ($p < 0,05$); # – відмінність порівняно з початковими значеннями є достовірною ($p < 0,05$)

Фармакологічний ефект при прийомі НПЗП проявлявся протизапальною, протинабряковою реакцією в тканинах міжхребцевого диска і сприяв поліпшенню рухливості хребта. Однак вже через 2 тижні лікування показник рухливості збільшувався майже в 2 рази в групі пацієнтів зі ЗТП–терапією, а в групі з прийомом нестероїдних протизапальних засобів даний показник збільшувався в 1,6 рази.

Через 3 місяці лікування в обох групах відзначалася позитивна динаміка. У групі пацієнтів, що приймали НПЗП спостерігалася зменшення рухливості хребта на 18,3 % порівняно з даними попереднього (двохтижневого) періоду дослідження, але ці дані не носили ознак чіткої достовірності ($p \geq 0,05$). Даний факт можна пояснити активацією запальної відповіді організму з альтераційним і ексудативним компонентами. Тобто, застосування НПЗП, спрямоване на пригнічення циклооксигенази–2, яка блокує синтез медіаторів запалення, не створює тривалого захисту і, найголовніше, не сприяє відновленню і регенерації пошкоджених тканин, що є відомим з наукової літератури фактом [8–10].

Клінічна ефективність ЗТП–терапії через 3 місяці спостереження виражалася в достовірному збільшенні показника рухливості хребта більш ніж удвічі порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$) у даній групі пацієнтів і на 145,2 % ($p < 0,05$) – порівняно з результатами у групі осіб, які лікувалися за допомогою НПЗП. Введення тромбоконтрату сприяло рухливості хребта в результаті відновлення еластичності і пружності тканин міжхребцевих дисків, що беруть участь в амортизації. Про стійкий клінічний ефект ЗТП–терапії свідчило відновлення показника рухливості хребта практично до нормальних значень.

При вивченні динаміки об'єму рухів в плечово-му суглобі за наявності ураження шийного відділу

хребта через 3 місяці від початку лікування відмічена позитивна динаміка як у пацієнтів контрольної групи із застосуванням НПЗП, так і в основній групі із ЗТП–терапією (табл. 1).

Таблиця 1 – Дані дослідження об'єму рухів у плечово-му суглобі до і після лікування у пацієнтів

Параметри дослідження	До лікування	Контрольна група (лікування НПЗП) (n=30)	Основна група (ЗТП–терапія) (n=85)	
			I група (n=29)	II група (n=56)
Відведення руки, градуси	78,6±4,3	112,6±6,6*	160,3±9,5*	130,5±3,9*
Підйом руки вперед, градуси	45,5±3,1	90,5±5,6*	145,4±7,8*	127,3±3,8*

Примітка: * – статистично значущі відмінності порівняно з даними до початку лікування достовірні ($p < 0,05$).

Згідно даних **табл. 1**, у всіх хворих до лікування реєструвались виражені порушення при відведенні руки, при підйомі руки вперед. Лікування дискпатії із застосуванням ЗТП–терапії супроводжувалося статистично достовірним збільшенням рухової активності в плечовому суглобі. Відведення й підйом руки покращувались у 2 рази в групі пацієнтів зі ЗТП–терапією, а при застосуванні НПЗП відновлення амплітуди рухів в 1,5 рази порівняно з вихідними даними. Слід зазначити що, введення ЗТП покращувало перебіг як у більш молодих пацієнтів, так й у осіб, старших 45 років.

Таким чином, біологічні ефекти ростових факторів тромбоцитарного концентрату проявляються як в купіюванні запальної реакції, так і в формуванні компенсаторно–приспосувальних механізмів клітинно–тканинних взаємодій, таких як проліферація і диференціювання фібробластів, хондробластів, ендотеліоцитів, що, можливо, беруть участь у відновленні пошкодженої тканини міжхребцевого диска [8].

Обговорення отриманих результатів. Проблема реабілітації хворих з вертеброгенними компресійними синдромами носить не тільки соціальний, а й економічний характер. Недостатня результативність відновного лікування і традиційної системи профілактичних заходів змушують вести пошук більш ефективних рішень в реалізації фізичної реабілітації при лікуванні хворих з вертеброгенною патологією. Патоморфологічну основу остеохондрозу складає комплекс ішемічних, дегенеративних і репаративних змін в хрящі, кістці і навколишніх м'яких тканинах [1, 4, 6, 7]. Дані структурно–функціональні зміни визначаються характером і

виразністю запальних і проліферативних процесів в зоні ураження. Застосування ЗТП було направлено на ефективну біостимуляцію процесів репарації, що включають клітинний розподіл, відновлення мікроциркуляторного русла, синтез остеогенних і хондрогенних глікопротеїнів і протеогліканів [9]. У стимуляції зазначених процесів задіяні ростові фактори ЗТП, що підсилюють рекрутинг, проліферацію, диференціювання і тканинну спеціалізацію клітин, залучених до процесу регенерації пошкоджених тканин [8, 9].

Висновки. Отримані дані ілюструють поліпшення показників функціональних тестів хребта на тлі протизапальної терапії, причому в групі пацієнтів, що отримували ЗТП-терапію продемонстрована більш стійка позитивна динаміка. Це дозволяє рекомендувати ЗТП-терапію, для широкого застосування у пацієнтів з вертеброневрологічною патологією.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку пов'язані з дослідженням реабілітаційного потенціалу пацієнтів з вертеброневрологічною патологією на різних етапах патоморфозу.

References

1. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun; 64(6): 2028–37. PMID: 22231424. DOI: 10.1002/art.34347
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22; 386(9995): 743–800. PMID: 26063472. PMCID: PMC4561509. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
3. Kigozi J, Konstantinou K, Ogollah R, Dunn K, Martyn L, Jowett S. Factors associated with costs and health outcomes in patients with Back and leg pain in primary care: a prospective cohort analysis. *BMC Health Serv Res.* 2019 Jun 21; 19(1): 406. PMID: 31226997. PMCID: PMC6588896. DOI: 10.1186/s12913-019-4257-0
4. Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *Int J Behav Med.* 2017 Feb; 24(1): 25–41. PMID: 27307013. DOI: 10.1007/s12529-016-9572-9
5. Tomchuk AG, Bogdanov AN. Reabylytatsyonnaya terapiya pry nevrologicheskikh syndromakh poyasnychnogo osteokhondroza [Rehabilitation therapy for neurological syndromes of lumbar osteochondrosis]. *Ynnovatsyy v nauke.* 2015; 41: 171–5. [Russian]
6. Chebykyn AV, Mynasov TB, Nazarov AF. Ekspertnye voprosy v medytynskoy reabylytatsyy vertebrologicheskikh patsyentov [Expert questions in the medical rehabilitation of vertebral patients]. *Zdorove semy – 21 vek.* 2016. № 1 (1). 104–21. [Russian] doi: 10.14501/fh-21-2016-1-104-121
7. Charneux L, Demoulin C, Vanderthomment M, Tomasella M, Ferrara MA, Grosdent S, et al. [Platelet-rich plasma (PRP) and disc lesions: A review of the literature]. *Neurochirurgie.* 2017 Dec; 63(6): 473–7. PMID: 29128087. DOI: 10.1016/j.neuchi.2017.06.002
8. Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop.* 2016 Jun; 40(6): 1321–8. PMID: 27073034. DOI: 10.1007/s00264-016-3178-3
9. Zhulev NM, Badzgaradze YuD, Zhulev SN. *Osteokhondroz pozvonochnyka* [Osteochondrosis of the spine]. *Rukovodstvo dlya vrachey.* SPb: Yz-vo Lan; 2001. 592 s. [Russian]
10. Behrend CJ, Schönbach EM, Vaccaro AR, Coyne E, Prasarn ML, Rehtine GR. Maximum pain on visual analog scales in spinal disorders. *Spine J.* 2017 Aug; 17(8): 1061–5. PMID: 27939747. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.11.017
11. Shostak NA, Pravdyuk NG, Koryakyna YN. Bol v nyzhney chasty spyny u molodykh – novyy podkhod k terapiyu [Lower back pain in young people is a new approach to therapy]. *Terapevt arkh.* 2009; 81(10): 52–5. [Russian]
12. Borovykov VP, Borovykov YP. Statistica – Statysticheskyy analiz y obrabotka dannykh v srede Windows [Statistica - Statistical analysis and data processing in a Windows environment]. M: Ynformats-yzdat dom "Fylyn"; 1998. 608 s. [Russian]

УДК 616.71–018.3–002–08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

Бадьин И. Ю.

Целью исследования была оценка клинической эффективности применения плазмы обогащенной тромбоцитами для функционального восстановления пациентов с вертеброневрологической патологией.

Исследование выполнено в клиническом отделении ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины» в течение 2016–2018 гг.

Обследовано 115 больных с проявлениями распространенного остеохондроза позвоночника с преимущественным поражением шейного и пояснично-крестцового отдела. Пациенты были разделены на две группы – основную (n=85) – с применением лечения с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы, и контрольную (n=30) – со стандартным лечением с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак 75 мг в сутки, инъекционный путь введения). Средний возраст больных, включенных в контрольную группу, составил $35,6 \pm 0,9$ лет. В группе было 18 (60,0 %) женщин и 12 (40,0 %) мужчин. В основной группе у более молодых пациентов в возрасте 20–45 лет (n=29, средний возраст $33,4 \pm 1,1$ лет), было проведено однократное введение обогащенной тромбоцитами плазмы. Пациентам в возрасте от 45 лет (n=56, средний возраст $52,2 \pm 0,8$ лет) было проведено повторное введение обогащенной тромбоцитами плазмы с интервалом 7–10 дней между процедурами. По гендерному составу основная группа была подобна контрольной (женщин – 46 (54,1 %), 39 мужчин (45,9 %), $p > 0,05$).

В группе пациентов с лечением с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов через 3 дня наблюдения произошло снижение боли на $1,2 \pm 0,2$ баллов по визуально-аналоговой шкале, а в группе по применению терапии обогащенной тромбоцитами плазмы интенсивность боли уменьшилась на $0,6 \pm 0,1$ баллов по сравнению с исходным уровнем. Через 2 недели лечения в основной и контрольной группах выявлено значимое по сравнению с исходным уровнем, уменьшение выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале во II группе на $2,1 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$), а в первой группе – на $1,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). Результаты трехмесячного наблюдения за пациентами показали, что применение терапии обогащенной тромбоцитами плазмы способствовало уменьшению боли по визуально-аналоговой шкале к $2,0 \pm 0,2$ баллов, что в среднем на 4 балла было меньше по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Описанные изменения сопровождались увеличением подвижности позвоночника, а также плечевых суставов, эти изменения были более выраженными у пациентов, получавших обогащенную тромбоцитами плазму. Отведение в плечевом суставе при применении обогащенной тромбоцитами плазмы возросло с $78,6 \pm 4,3$ до $160,3 \pm 9,5$ у пациентов моложе 45 лет и до $130,5 \pm 3,9$ у более старших пациентов. Подъем руки вперед улучшился с $45,5 \pm 3,1$ до $145,4 \pm 7,8$ и $127,3 \pm 3,8$, соответственно.

Полученные данные иллюстрируют улучшение показателей функциональных тестов позвоночника на фоне противовоспалительной терапии, причем в группе пациентов, получавших терапию обогащенной тромбоцитами плазмы продемонстрирована более устойчивая положительная динамика. Это позволяет рекомендовать терапию обогащенной тромбоцитами плазмы, для широкого применения у пациентов с вертеброневрологической патологией.

Ключевые слова: боль в спине, вертеброневрологическая патология, функциональное восстановление, лечение.

UDC 616.71–018.3–002–08

The Effectiveness of Using Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patients with Spinal Osteochondrosis

Badyin I. Yu.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the clinical efficacy of platelet-rich plasma for functional recovery in patients with vertebral neurological pathology.

The study was carried out in the clinical department of the State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine" during 2016–2018.

Material and methods. 115 patients with manifestations of widespread osteochondrosis of the spine with a primary lesion of the cervical and lumbosacral spine were examined. Patients were divided into two groups: the main (n = 85) group of patients who used platelet-rich plasma treatment and the control (n = 30) group with standard treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac 75 mg per day, injection route). The average age of patients included in the control group was 35.6 ± 0.9 years. There were 18 (60.0 %) women and 12 (40.0 %) men in this group. There were younger patients in the main group. Their age was 20–45 years (n = 29, average age 33.4 ± 1.1 years), a single administration of platelet-rich plasma was performed. Patients over the age of 45 years (n=56, average age 52.2 ± 0.8 years) underwent repeated administration of platelet-rich plasma with an interval of 7–10 days between treatments. By gender composition, the main group was similar to the control one (there were 46 women (54.1 %), and 39 men (45.9 %), $p > 0.05$).

Results and discussion. In the group of patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs after 3 days of observation, the pain decreased by 1.2 ± 0.2 points on the visual-analog scale, and in the group for the

use of platelet-rich plasma therapy, the pain intensity decreased by 0.6 ± 0.1 point compared to baseline level. After 2 weeks of treatment, there was a significant decrease in the severity of pain according to the visual-analog scale in the control group by 2.1 ± 0.2 points ($p < 0.05$), and in the main group by 1.6 ± 0.2 points ($p < 0.05$). The results of a three-month observation of patients showed that the use of platelet-rich plasma therapy contributed to a decrease in pain according to the visual-analog scale to 2.0 ± 0.2 points, which was on average 4 points less than the initial level ($p < 0.05$).

The described changes were accompanied by the increase in the spine mobility, as well as in the shoulder joints. These changes were more pronounced in patients treated with platelet-rich plasma. Shoulder abduction during the use of platelet-rich plasma increased from 78.6 ± 4.3 to 160.3 ± 9.5 in patients younger than 45 years and to 130.5 ± 3.9 in older patients. The arm lift forward improved from 45.5 ± 3.1 to 145.4 ± 7.8 and 127.3 ± 3.8 , respectively.

Conclusion. The obtained data illustrated the improvement in the performance of functional tests of the spine on the background of anti-inflammatory therapy, and in the group of patients who received platelet-rich plasma therapy, more stable positive dynamics were demonstrated. This allows us to recommend platelet-rich plasma therapy for widespread use in patients with vertebral neurological pathology.

Keywords: back pain, vertebral neurological pathology, functional recovery, treatment.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ДОСТУПНІСТЬ ГРОМАДСЬКИХ ОБ'ЄКТІВ М. КРЕМІННА ДЛЯ МАЛОМОБІЛЬНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ

ДЗ «Луганський національний університет імені Тараса Шевченка»,
Старобільськ, Україна

epicuri@i.ua

Стаття присвячена питанням доступності громадських об'єктів м. Кремінна Луганської області для маломобільних груп населення, які, відповідно до біопсихосоціальної моделі функціонування і обмеження життєдіяльності, мають пріоритетний характер і відносяться до найбільш актуальних медико-соціальних проблем, що вимагають комплексного підходу до їх вирішення.

Під час дослідження, відповідно до загальноприйнятих вимог оцінювали доступність громадських об'єктів для маломобільних груп населення. Інформацію про доступність, яка містила адресу об'єкту, тип власності, тип об'єкту, рівень та опис доступності, за допомогою сервісу Google Maps, наносили на карту м. Кремінна Луганської області.

За результатами аудиту встановлено, що кількість безбар'єрних об'єктів у м. Кремінна становить 16 (22,22%). Найвищий рівень доступності мали заклади соціального захисту населення (100%), об'єкти транспорту (100%) і заклади охорони здоров'я (40%). Найнижчий рівень доступності мали заклади освіти (0%), культури та відпочинку (0%), адміністрації та керування (13,3%), торгівлі (20%), громадського харчування (20%), побутового обслуговування та комунального господарства (20%). Серед громадських об'єктів з низьким рівнем доступності 41 (73,2%) не мали пандусу, 15 (26,8%) – мали пандус, який не відповідав встановленим стандартам (занадто високий кут нахилу, відсутність поручнів, недостатня ширина, незручне розташування пандусу тощо), що унеможливило його використання.

Матеріали дослідження пройшли апробацію під час розробки та впровадження індивідуальних програм реабілітації осіб, які відносяться до маломобільних груп населення, а також у консультаційній роботі фахівців КУ «Кремінський центр соціальної реабілітації дітей з інвалідністю». У подальшому планується продовжити моніторинг доступності громадських об'єктів Луганської області для маломобільних груп населення.

Ключові слова: інвалідність, маломобільні групи населення, доступність, універсальний дизайн, громадські об'єкти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках комплексної наукової теми «Оцінка потреб в реабілітаційних послугах населенню Луганської області», № державної реєстрації 0118U000837.

Вступ. Питання пов'язані з формування безбар'єрного середовища для маломобільних груп населення сьогодні мають пріоритетний характер і вимагають комплексного підходу до їх вирішення [1-4].

Сьогодні в Україні на заміну традиційної біомедичної моделі, що розглядала інвалідність як порушення структури і функції, активно впроваджується біопсихосоціальна модель, відповідно до якої інвалідність «є результатом взаємодії, яка відбувається між людьми, які мають порушення здоров'я, і відносницькими та середовищними бар'єрами і яка заважає їхній повній та ефективній участі в житті суспільства нарівні з іншими» [5]. У такому розумінні, причинами інвалідності є не власне захворювання, як такі, а фізичні, організаційні та відносницькі бар'єри навколо людини, що призводять до обмеження її активності та участі [5].

Доступність закріплюється як один із восьми загальних принципів Конвенції про права осіб з інвалідністю. Так, для забезпечення особам з інвалідністю «можливості вести незалежний спосіб життя та повною мірою брати участь у всіх аспектах життя, держави-учасниці вживатимуть належних заходів для забезпечення особам з інвалідністю доступу нарівні з іншими до фізичного оточення, транспорту, інформації та зв'язку ... » [5].

Доступність є важливим фактором подолання безпорадності й ізоляваності людей з інвалідністю. Вона відіграє ключову роль у створенні інклюзивного суспільства, підвищує шанси знайти роботу, здобути освіту, користуватися громадськими послугами, приймати участь в соціальних, культурних і оздоровчих заходах, бути активними членами суспільства [6, 7]. У цьому сенсі доступність середовища повинна розглядатися як обов'язкова складова реабілітаційного процесу [8, 9].

Таким чином, питання створення умов, що забезпечують безпечне та безбар'єрне існування

осіб з інвалідністю, відносяться до найбільш актуальних медико-соціальних проблем сьогодення.

Мета дослідження – оцінка доступності громадських об'єктів м. Кременінна Луганської області для маломобільних груп населення.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження були громадські об'єкти м. Кременінна Кременінського району Луганської області. У період грудень 2018 р. – січень 2019 р. було обстежено 72 громадських об'єкта центральної частини м. Кременінна Луганської області, з яких заклади торгівлі – 20 (27,78%), адміністрація та органи керування – 15 (20,83%), заклади охорони здоров'я – 10 (13,89%), заклади побутового обслуговування та комунального господарства – 10 (13,89%), заклади громадського харчування – 5 (6,94%), заклади культури та відпочинку – 4 (5,56%), заклади освіти – 4 (5,56%), фізкультурно-оздоровчі і спортивні об'єкти – 2 (2,78%), заклади соціального захисту населення – 1 (1,39%), об'єкти транспорту – 1 (1,39%).

Дослідження виконувалося у два етапи: перший етап – аудит доступності; другий етап – картування громадських об'єктів м. Кременінна.

На *першому етапі* відповідно до загальноприйнятих вимог (наявність пандусу, його відповідність встановленим нормативним вимогам, висота бордюрів, ширина дверних прорізів тощо) оцінювали доступність громадських об'єктів м. Кременінна Луганської області для маломобільних груп населення [2, 6, 10, 11]. Загальним критерієм доступності встановлена можливість самостійного потрапляння особи, яка відноситься до маломобільних груп населення, у середину будівлі. За вказаним критерієм громадські об'єкти розподілялися на «об'єкти з високим рівнем доступності» та «об'єкти з низьким рівнем доступності».

На *другому етапі* дослідження інформацію про доступність громадських об'єктів для маломобільних груп населення, яка містила адресу об'єкту, тип власності, тип об'єкту, рівень та опис доступності, за допомогою сервісу *Google Maps*, наносили на карту м. Кременінна Луганської області.

Результати дослідження. У процесі дослідження встановлено, що у м. Кременінна Луганської області високий рівень доступності мали 16 (22,22%) громадських об'єктів, з яких закладів охорони здоров'я – 25,0%, фізкультурно-оздоровчих і спортивних об'єктів – 6,25%, закладів торгівлі – 25,0%, закладів громадського харчування – 6,25%, закладів побутового обслуговування та комунального господарства – 12,5%, закладів соціального захисту населення – 6,25%, об'єктів транспорту – 6,25%, закладів та органів керування – 12,5%, закладів культури та відпочинку – 0%, закладів освіти – 0% (рис. 1).



Рис. 1. Розподіл громадських об'єктів м. Кременінна Луганської області за типом і рівнем доступності

Примітки: 1 – заклади торгівлі; 2 – адміністрація та органи керування; 3 – заклади охорони здоров'я; 4 – заклади побутового обслуговування та комунального господарства; 5 – заклади громадського харчування; 6 – заклади культури та відпочинку; 7 – заклади освіти; 8 – фізкультурно-оздоровчі і спортивні об'єкти; 9 – заклади соціального захисту населення; 10 – об'єкти транспорту.

Низький рівень доступності мали 56 (77,78%) громадських об'єктів, з яких закладів освіти – 7,14%, закладів охорони здоров'я – 10,71%, фізкультурно-оздоровчих і спортивних об'єктів – 1,79%, закладів культури та відпочинку – 7,14%, закладів торгівлі – 28,58%, закладів громадського харчування – 7,14%, закладів побутового обслуговування та комунального господарства – 14,29%, закладів та органів керування – 23,21%, закладів соціального захисту населення – 0% та об'єктів транспорту – 0% (рис. 1).

Серед громадських об'єктів з низьким рівнем доступності 41 (73,2%) не мали пандусу, 15 (26,8%) – мали пандус, який не відповідав встановленим стандартам (занадто високий кут нахилу, відсутність поручнів, недостатня ширина, незручне розташування пандусу тощо), що унеможливлювало його використання.

Обговорення отриманих результатів. Отже, за результатами аудиту встановлено, що кількість безбар'єрних об'єктів у м. Кременінна становить 22,22%. Найвищий рівень доступності мали заклади соціального захисту населення (100%), об'єкти транспорту (100%) і заклади охорони здоров'я (40%). Найнижчий рівень доступності мали заклади освіти (0%), культури та відпочинку (0%), адміністрації та керування (13,3%), торгівлі (20%), громадського харчування (20%), побутового обслуговування та комунального господарства (20%).

Матеріали дослідження пройшли апробацію під час розробки та впровадження індивідуальних програм реабілітації осіб, які відносяться до маломобільних груп населення, а також у консультативній роботі фахівців КУ «Кременінський центр соціальної реабілітації дітей з інвалідністю».

Висновки

1. Встановлено, що загальний рівень доступності громадських об'єктів м. Кременна Луганської області для маломобільних груп населення дорівнює 22,22%.
2. Серед громадських об'єктів м. Кременна Луганської області найвищий рівень доступності мали заклади соціального захисту населення, об'єкти транспорту і заклади охорони здоров'я, найнижчий рівень доступності – заклади освіти, культури та відпочинку, адміністрації та керування.
3. За результатами проведеного дослідження створено карту доступності 72 громадських об'єктів центральної частини м. Кременна Луганської області для маломобільних груп населення.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити моніторинг доступності громадських об'єктів Луганської області для маломобільних груп населення.

References

1. Holyk YM, Kutsyna IA. Do pyttannia formuvannia zasobiv dlia malomobilnykh hrup naseleння na vulytsiakh mista. *Mistobuduvannia ta terytorialne planuvannia*. 2013; 47: 176–80. [Ukrainian]
2. Zhovkva OI. Vyrishennia pyttannia stvorennia bezbariernoї arkhitektury ta prostoru v konteksti mista Kyieva. *Suchasni problemy arkhitektury ta mistobuduvannia*. 2013; 33: 372–7. [Ukrainian]
3. Nesterenko VV. Seredovyshche bez barieriv dlia liudei z obmezhenymy mozhlyvostiamy. *Suchasni problemy arkhitektury ta mistobuduvannia*. 2016; 43 (2): 352–6. [Ukrainian]
4. Semyhina TV. Universalnyi dyzain u mistakh Ukrainy: oboviazky ta mozhlyvosti hromady. *Rehionalna polityka: istoriia, polityko-pravovi-zasady, arkhitektura, urbanistyka*. 2017; 2: 34–8. [Ukrainian]
5. Konventsiiia pro prava osib z invalidnistiu: potochna redaktsiia vid 06.07.2016 [digital resource]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_g71 (data zvernennia 11.07.2019). [Ukrainian]
6. *Dostupnist do ob'ektiv zhytlovoho ta hromadskoho pryznachennia dlia liudei z invalidnistiu: metod. posibnyk*. Kyiv: VHSPO «Natsionalna Asambleia invalidiv Ukrainy»; 2012. Available from: https://issuu.com/napd/docs/dostupnist_do_ob'ektiv [Ukrainian]
7. Kardash OV, Svirko VO, Dzhuryk OV, Bilonozhenko AO. Osoblyvosti zasobiv zabezpechennia bezbariernoho prostoru. *Teoriia i praktyka dyzainu. Tekhnichna estetyka*. 2017; 13: 131–9. [Ukrainian]
8. Metko Yu. Universalnyi dyzain ta arkhitekturna dostupnist navkolyshnoho seredovyshcha do potreb nepovnospravnykh. *Moloda sportyvna nauka Ukrainy*. 2015; 3: 110–4. [Ukrainian]
9. Popova O.A. Formuvannia arkhitekturnoho seredovyshcha sportyvno-reabilitatsiinykh kompleksiv dlia ditei-invalidiv. *Materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Stalyi rozvytok mist (mistobudivnyi aspekt)»*. 2017: 89–90. [Ukrainian]
10. Budynky i sporudy. Dostupnist budynkiv i sporud dlia malomobilnykh hrup naseleння: DBNV.2.2-17:2006. Minbud Ukrainy. Kyiv; 2007. Available from: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=7018 [Ukrainian]
11. Shevko E., Drozdovskiy S. Dostupnaia sreda dlia ynvallydov: yllustrirovannoe posobyе. ММООО «RAYK». Mynsk. 2010. Available from: <http://www.disright.org/ru/content/posobie-dostupnaya-sreda-dlya-invalidov> [Ukrainian]

УДК 364.2:615.8-7

ДОСТУПНОСТЬ ОБЪЕКТОВ ОБЩЕСТВЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ г. КРЕМЕННАЯ ДЛЯ МАЛОМОБИЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Виноградов О. А., Гужва Е. И., Володина В. С.

Резюме. Статья посвящена вопросам доступности объектов общественного назначения г. Кременная Луганской области для маломобильных групп населения, которые, в связи с активным внедрением биопсихосоциальной модели функционирования и ограничения жизнедеятельности, имеют приоритетный характер и относятся к наиболее актуальным медицинским и социальным проблемам, требующих комплексного подхода к их решению.

В ходе исследования, в соответствии с общепринятыми требованиями оценивали доступность объектов общественного назначения для маломобильных групп населения. Информацию о доступности, которая содержала адрес объекта, тип собственности, тип объекта, уровень и описание доступности, с помощью сервиса Google Maps, наносили на карту г. Кременная Луганской области.

По результатам аудита установлено, что количество безбарьерных объектов в г. Кременная составляет 16 (22,22%). Самый высокий уровень доступности имели учреждения социальной защиты населения (100%), объекты транспорта (100%) и учреждения здравоохранения (40%). Низкий уровень доступности имели учебные заведения (0%), культуры и отдыха (0%), администрации и управления (13,3%), торговли (20%), общественного питания (20%), бытового обслуживания и коммунального хозяйства (20%). Среди общественных объектов с низким уровнем доступности 41 (73,2%) не имели пандусу, 15 (26,8%) –

имели пандус, который не соответствовал установленным стандартам (слишком высокий угол наклона, отсутствие поручней, недостаточная ширина, неудобное расположение пандусу и др.), что делало невозможным его использование.

Материалы исследования прошли апробацию во время разработки и внедрения индивидуальных программ реабилитации лиц, относящихся к маломобильным группам населения, а также в консультационной работе специалистов КУ «Кременской центр социальной реабилитации детей с инвалидностью». В дальнейшем планируется продолжить мониторинг доступности объектов общественного назначения Луганской области для маломобильных групп населения.

Ключевые слова: инвалидность, маломобильные группы населения, доступность, универсальный дизайн, объекты общественного назначения.

UDC 364.2:615.8-7

Accessibility of Public Facilities in Kreminna for People with Low-Mobility

Vinogradov O. O., Guzhva O. I., Volodina V. S.

Abstract. The article deals with the issues of accessibility of public facilities in Kreminna town, Luhansk oblast, for people with low-mobility who, according to the biopsychosocial model of functioning and limitation of life activity, refer to the most pressing medical and social problems that require a complex approach for solution.

Material and methods. The study evaluated the accessibility of public facilities for low-mobility groups in accordance with generally accepted requirements (availability of ramp, compliance with regulatory requirements, height of borders, width of doorways, etc.). The information about availability, which included the property address, property type, level and the description, was mapped to the map of Kreminna, Luhansk oblast, using Google Maps service. In terms of accessibility, public facilities were classified as «high accessibility» and «low accessibility». In total, we surveyed 72 public sites of the central part of Kreminna, Luhansk oblast from December 2018 to January 2019.

Results and discussion. The audit found that the number of barrier-free facilities in Kreminna was 16 (22.22%). The highest level of accessibility was available to social protection institutions (100%), transport facilities (100%) and healthcare institutions (40%). The lowest levels of accessibility were found in educational institutions (0%), culture and recreation (0%), administration and management (13.3%), trade (20%), catering (20%), consumer services and public utilities (20%). Among public facilities with low accessibility 41 objects (73.2%) did not have a ramp, 15 (26.8%) had a ramp that did not meet the set standards (too high angle of inclination, lack of handrails, insufficient width, inconvenient location ramp, etc.), which made it impossible to use.

Conclusion. Using the research results, we created a map of accessibility of 72 public places of the central part of the city of Kreminna, Luhansk oblast, for low-mobility groups of population. The research material was tested during the development and implementation of individual rehabilitation programs for persons belonging to low-mobility groups, as well as in the consultative work of specialists of the Kreminna Center for Social Rehabilitation of Children with Disabilities.

In the future, it is planned to continue monitoring the accessibility of public facilities in Luhansk oblast for low-mobility groups.

Keywords: disability, low-mobility groups, accessibility, universal design, public places.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСОБІВ ЕРГОТЕРАПІЇ У ВІДНОВЛЕННІ АКТИВНОСТІ ПОВСЯКДЕННОГО ЖИТТЯ У ОСІБ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія, Запоріжжя, Україна

tatyana01121985@gmail.com

Застосування засобів ерготерапії та фізичної терапії в гострому періоді інсульту зменшує ризик виникнення різних ускладнень, сприяє відновленню порушених рухових та когнітивних функцій, сприяє поліпшенню самообслуговування.

Мета – визначити ефективність застосування засобів ерготерапії у поліпшенні активності повсякденного життя у осіб середнього віку після ішемічного інсульту.

У дослідженні взяли участь 16 чоловіків після ішемічного інсульту, середній вік пацієнтів становив $52,7 \pm 1,4$ років. Давність інсульту склала $2,6 \pm 0,3$ місяців. Дослідження було проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації та схвалено етичним комітетом Хортицької національної навчально-реабілітаційної академії. Оцінювання активності у повсякденному житті та встановлення ступеня його незалежності здійснювалося за допомогою індексу Бартела. Оцінка функціональної спроможності пацієнта відбувалося за модифікованою Шкалою Ренкіна. Обстеження пацієнтів проводили двічі: на початку застосування ерготерапевтичних заходів та через 14 днів перебування пацієнтів на стаціонарному етапі терапії.

Після застосування ерготерапевтичних засобів у пацієнтів відзначалося достовірне поліпшення показника прийому їжі – на 3,66 бала ($p < 0,001$), особистого туалету – на 3,66 бала ($p < 0,001$), одягання – на 3,00 бала ($p < 0,001$), контролю дефекації – на 3,33 бала ($p < 0,001$); контролю сечовипускання – на 3,00 бала ($p < 0,01$), користування туалетом – на 3,00 бала ($p < 0,001$), пересування з ліжка в крісло і назад – на 4,66 бала ($p < 0,001$), здатності до пересування по рівній площині – на 3,34 бала ($p < 0,001$), подолання сходів – на 1,66 бала ($p < 0,01$), що свідчить про поліпшення активності у щоденному житті.

Встановлено, що диференційоване застосування засобів ерготерапії сприяло зниженню ступеня інвалідизації у пацієнтів середнього віку після інсульту за шкалою Ренкіна, а також поліпшенню

показників активності у щоденному житті за індексом Бартела.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ерготерапія, втручання, повсякденна активність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до теми науково-дослідної роботи Хортицької національної навчально-реабілітаційної академії «Інклюзивний підхід до фізичної реабілітації на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я в Україні», № державної реєстрації 0117U003039.

Вступ. На сьогоднішній день в Україні, як і в інших країнах світу, є тенденція до зростання неврологічних захворювань. У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються гострі порушення мозкового кровообігу [1-3]. Аналіз сучасної науково-методичної літератури, узагальнення досвіду провідних фахівців свідчать про те, що відновлення пацієнтів з ішемічним інсультом, залежить від правильності ведення ерготерапевтичних та реабілітаційних заходів на всіх періодах відновної терапії, адекватності ерготерапевтичного втручання [4-7]. Ерготерапія фокусується на розвитку необхідних для здійснення діяльності в повсякденному житті навичок [8], тому вона є основою для покращення здатності функціонувати, підвищення рівня активності та участі пацієнта з ішемічним інсультом, якості життя хворих та близького оточення.

Доведено, що застосування засобів ерготерапії та фізичної терапії в гострому періоді захворювання зменшує ризик виникнення різних ускладнень, сприяє відновленню порушених рухових та когнітивних функцій, сприяє поліпшенню самообслуговування. У роботах [9, 10] підкреслюється важливість активної участі пацієнта в ерготерапевтичному процесі та клієнтоцентричності ерготерапевтичного втручання.

Таким чином, постає актуальним питання відновлення функціональної спроможності пацієнтів

середнього віку після ішемічного інсульту засобами ерготерапії.

Мета дослідження – визначити ефективність застосування засобів ерготерапії у поліпшенні активності повсякденного життя у осіб середнього віку після ішемічного інсульту.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі Комунального закладу «Запорізька обласна клінічна лікарня» м. Запоріжжя з хворими середнього віку з діагнозом «ішемічний інсульт». У дослідженні взяли участь 16 чоловіків, середній вік пацієнтів становив $52,7 \pm 1,4$ років. Давність інсульту склала $2,6 \pm 0,3$ місяців. Дослідження було проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації та схвалено етичним комітетом Хортицької національної навчально-реабілітаційної академії.

Оцінювання активності у повсякденному житті та встановлення ступеня його незалежності здійснювалося за допомогою індексу Бартела. Оцінка функціональної спроможності пацієнта відбувалося за модифікованою шкалою Ренкіна [11]. Обстеження пацієнтів проводили двічі: на початку застосування ерготерапевтичних заходів та через 14 днів перебування пацієнтів на стаціонарному етапі терапії. Застосування ерготерапевтичних заходів починалося після оцінки пацієнта та продовжувалося впродовж всього курсу стаціонарної терапії.

В основу розробленої програми ерготерапії було покладено принципи щоденної повсякденної активності людини. Заняття форма стосується контексту «створювати ситуацію», що забезпечує її метою і сенсом. Заняття містить завдання, які взаємопов'язані певними характеристиками і, найголовніше, щоб вони мали сенс для особи, яка виконує їх. В основу ерготерапевтичного втручання було покладено Канадську модель заняттєвого виконання та залучення. Занятість у цій моделі розподілена на три категорії: самообслуговування, продуктивність і відпочинок, які визнано Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я, що свідчить про вагомий роль занятості у здоров'ї та благополуччі людини. На підставі попереднього оцінювання пацієнта визначалися ерготерапевтичні цілі та плани. При визначенні цілей і планів врахували думку пацієнта та його пріоритети. Комплексне визначення ерготерапевтичної цілі та плану називається Ерготерапевтичний план втручання включав короткострокові та довгострокові цілі, що були орієнтовані на функцію (моторна та когнітивна складова, діапазон руху тощо) та на активність (активність повсякденного життя). В ерготерапевтичному плані й у терапії використані нейро-розвиваючі, біомеханічні, психосоціальні та когнітивні підходи, концепцію Бобата

терапії, метод Аффольтер та Базальної стимуляції, тренування пам'яті.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica v. 12.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Тест Бартела є найбільш інформативним і випробуванням довготривалим досвідом методом оцінки повсякденної активності хворого. За допомогою цього методу було охарактеризовано різні аспекти життєдіяльності хворих як контроль дефекації і сечовипускання, персональну гігієну, відвідування туалету і прийом ванни, прийом їжі, одягання, переміщення, мобільність і підйом по сходах. Результати проведеного дослідження (**таблиця**) свідчать, що у осіб середнього віку після ішемічного інсульту на момент початку дослідження спостерігалася виражена залежність та тяжка інвалідність. Вихідні середні значення індексу Бартела становили $29,33 \pm 4,36$ балів зі 100 можливих.

Таблиця – Зміна індексу активності у щоденному житті за Бартелом у пацієнтів під час ерготерапевтичного втручання ($M \pm m$)

Показник	До втручання	Після втручання	p
Прийом їжі	$4,00 \pm 0,53$	$7,66 \pm 0,66$	$<0,001$
Купання	$1,00 \pm 0,53$	$1,33 \pm 0,59$	$>0,05$
Особистий туалет (вмивання, чищення зубів)	$1,00 \pm 0,53$	$4,66 \pm 0,33$	$<0,001$
Одягання	$2,66 \pm 0,66$	$5,66 \pm 0,66$	$<0,001$
Контроль дефекації	$6,00 \pm 0,87$	$9,33 \pm 0,45$	$<0,001$
Контроль сечовипускання	$6,33 \pm 0,90$	$9,66 \pm 0,33$	$<0,01$
Користування туалетом	$2,66 \pm 0,66$	$5,66 \pm 0,66$	$<0,001$
Пересування (з ліжка в крісло і назад)	$4,00 \pm 1,00$	$8,66 \pm 0,90$	$<0,001$
Здатність до пересування по рівній площадці	$1,66 \pm 0,62$	$5,00 \pm 0,97$	$<0,001$
Подолання сходів	$0,00 \pm 0,00$	$1,66 \pm 0,62$	$<0,01$
Загальний індекс	$29,33 \pm 4,36$	$59,33 \pm 3,89$	$<0,001$

Вихідний рівень пацієнтів за субшкалою прийому їжі характеризувався необхідністю часткової допомоги при розрізанні їжі, намазуванні масла на хліб і т.д., без допомоги обходилося шестеро пацієнтів. Половина хворих повністю контролювала процеси дефекації та сечовипускання, інша – потребувала допомоги при використанні клізми, свічок, траплялися випадкові інциденти неутримання калу.

При виконанні процедур персональної гігієни незалежними були лише двоє хворих, усі інші

потребували допомоги. Майже всі пацієнти середнього віку після ішемічного інсульту були повністю залежними від оточуючих під час пересування по рівній площадці, долати сходів та купання. Переміщатись з ліжка на крісло і навпаки чотири особи могли з незначною фізичною або вербальною допомогою оточуючих, шестеро чоловік потребувало значної фізичної допомоги, жодний хворий не міг пересуватися самостійно.

Під час одягання шестеро осіб повністю залежали від допомоги оточуючих, четверо хворих більше половини дій виконували самостійно, однак відчували труднощі під час виконання складнокоординованих рухів.

Такий стан пацієнтів після ішемічного інсульту характеризувався значними обмеженнями під час здійснення повсякденної активності, що потребував значної допомоги з боку оточуючих. Це потребувало внесення в програму ерготерапевтичного втручання засобів, що сприяли б формуванню незалежності пацієнта.

Як видно з результатів, представлених у **таблиці**, після застосування ерготерапевтичних засобів у пацієнтів відзначалося достовірне поліпшення показника прийому їжі – на 3,66 бала ($p < 0,001$), особистого туалету – на 3,66 бала ($p < 0,001$), одягання – на 3,00 бала ($p < 0,001$), контролю дефекації – на 3,33 бала ($p < 0,001$); контролю сечовипускання – на 3,00 бала ($p < 0,01$), користування туалетом – на 3,00 бала ($p < 0,001$), пересування з ліжка в крісло і назад – на 4,66 бала ($p < 0,001$), здатності до пересування по рівній площині – на 3,34 бала ($p < 0,001$), подолання сходів – на 1,66 бала ($p < 0,01$), що свідчить про поліпшення активності у щоденному житті.

Результати впливу ерготерапевтичних засобів на ступінь інвалідизації після інсульту за шкалою Ренкіна (**рисunek**) свідчить про поліпшення цього показника на 0,53 бала ($p < 0,01$). У пацієнтів було відзначено помірне порушення життєдіяльності, вони потребували мінімальної допомоги, проте здатні були ходити без сторонньої допомоги.

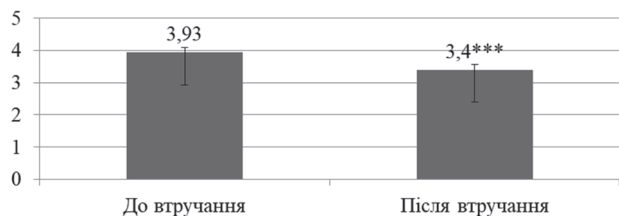


Рис. Зміна функціональної незалежності пацієнтів за модифікованою шкалою Ренкіна під час ерготерапевтичного втручання

Отримані результати власного дослідження узгоджуються з даними авторів [8, 9, 10], що застосування засобів ерготерапії в ранньому періоді після інсульту сприяє статистично значущому поліпшенню більшості показників повсякденної активності.

Таким чином, підібрані засоби ерготерапевтичного втручання сприяли збільшенню ступеня незалежності пацієнтів у повсякденній активності.

Висновки. Загалом, диференційоване застосування засобів ерготерапії сприяло зниженню ступеня інвалідизації у пацієнтів середнього віку після інсульту за шкалою Ренкіна, а також поліпшенню показників активності у щоденному житті за Бартелом.

Перспективи подальших досліджень передбачають визначення особливостей функціонального стану опорно-рухового апарату у осіб середнього віку після перенесеного ішемічного інсульту.

References

1. Brainin M, Zorowitz RD. Advances in stroke: Recovery and rehabilitation. *Stroke*. 2013; 44: 311–3. PMID: 23321444. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000342
2. Smith WS, Johnston SC, Hemphill JC. Cerebrovascular diseases. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Vol 2. NY: Mc Graw Hill Education; 2014.
3. Cheng YY, Shu JH, Hsu HC, Liang Y, Chang ST, Kao CL, et al. The Impact of Rehabilitation Frequencies in the First Year after Stroke on the Risk of Recurrent Stroke and Mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(12): 2755-62. PMID: 28760410. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.047
4. Morreale M, Marchione P, Pili A, Lauti A, Castiglia SF, Spallone A, et al. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016; 52(1): 81-9. PMID: 26220327
5. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Exp Neurol*. 2015; 268: 37–45. PMID: 25263580. PMCID: PMC4375064. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.09.017
6. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Adunsky A. Functional gain following rehabilitation of recurrent ischemic stroke in the elderly: experience of a post-acute care rehabilitation setting. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015; 60(1): 108-11. PMID: 25239513. DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.013
7. Starosta M, Niwald M, Miller E. The effectiveness of comprehensive rehabilitation after a first episode of ischemic stroke. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2015; 38(227): 254-7. PMID: 26039018

8. Ranner M, Bertilsson AS, Guidetti S, Johansson U, Eriksson G, Ytterberg C, et al. A 3 month follow-up of a client-centred activity of daily living intervention after stroke: a multicenter randomized controlled trial. *Stroke*. 2013; 44: WP315.
9. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 19(7): CD003585. doi: 10.1002/14651858.CD003585.pub3
10. Almhdawi KA, Mathiowetz VG, White M, delMas RC. Efficacy of Occupational Therapy Task-oriented Approach in Upper Extremity Post-stroke Rehabilitation. *Occup Ther Int*. 2016; 23(4): 444-56. PMID: 27761966. DOI: 10.1002/oti.1447
11. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988; 19(12): 1497-500. PMID: 3201508. DOI: 10.1161/01.str.19.12.1497

УДК 616.8-005

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СРЕДСТВ ЭРГОТЕРАПИИ
В ВОССТАНОВЛЕНИИ АКТИВНОСТИ ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ
У ЛИЦ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**
Тоцкая А., Одынец Т.

Резюме. Применение средств эрготерапии и физической терапии в остром периоде заболевания уменьшает риск возникновения различных осложнений, способствует восстановлению нарушенных двигательных и когнитивных функций, способствует улучшению самообслуживания.

Цель – определить эффективность применения средств эрготерапии в улучшении активности повседневной жизни у лиц среднего возраста после ишемического инсульта.

В исследовании приняли участие 16 мужчин после ишемического инсульта, средний возраст пациентов составил $52,7 \pm 1,4$ лет. Давность инсульта составила $2,6 \pm 0,3$ месяцев. Исследование было проведено с учетом принципов Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Хортицкий национальной учебно-реабилитационной академии. Оценка активности пациента в повседневной жизни и установление степени его независимости осуществлялось с помощью индекса Бартела. Оценка функциональной способности пациента происходила по модифицированной шкале Рэнкина. Обследование пациентов проводили дважды: до начала применения эрготерапевтических мероприятий и через 14 дней пребывания пациентов на стационарном этапе терапии.

После применения эрготерапевтических средств у пациентов отмечалось достоверное улучшение показателя приема пищи – на 3,66 балла ($p < 0,001$), личного туалета – на 3,66 балла ($p < 0,001$), одевания – на 3,00 балла ($p < 0,001$), контроля дефекации – на 3,33 балла ($p < 0,001$); контроля мочеиспускания – на 3,00 балла ($p < 0,01$), пользования туалетом – на 3,00 балла ($p < 0,001$), передвижения с кровати в кресло и обратно – на 4,66 балла ($p < 0,001$), способности к передвижению по ровной плоскости – на 3,34 балла ($p < 0,001$), преодоления лестницы – на 1,66 балла ($p < 0,01$), что свидетельствует об улучшении активности в повседневной жизни.

Установлено, что дифференцированное применение средств эрготерапии способствовало снижению степени инвалидизации у пациентов среднего возраста после инсульта по шкале Рэнкина, а также улучшению показателей активности в повседневной жизни по индексу Бартела.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эрготерапия, вмешательство, повседневная активность.

UDC 616.8-005

**Effectiveness of Ergotherapy Means in Restoring the Activities
of Daily Living in Patients of Middle Age after Ischemic Stroke**
Totska A., Odynets T.

Abstract. Today there is a tendency for an increase in neurological diseases. Stroke is the most acute and socially significant disease in the structure of neurological pathology and cerebral circulation. Using ergotherapy and physical therapy in the acute period of the stroke reduces the risk of various complications, helps to restore impaired motor and cognitive functions, and improves activities of daily living in patients.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of using ergotherapy means in improving the activities of daily living in middle-aged patients after ischemic stroke.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the Municipal Institution "Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital" in Zaporizhzhya with patients of middle age. The study involved 16 men after ischemic stroke; the average age of the patients was 52.7 ± 1.4 years. The stroke duration was 2.6 ± 0.3 months.

The study was carried out taking into account the principles of the Helsinki Declaration and approved by the ethics committee of the Khortytsya National Training and Rehabilitation Academy. The patient's activities of daily living and the degree of independence were assessed using the Barthel index. The functional ability of the patient was assessed using a modified Rankin scale. The examination of patients was carried out twice: at the beginning of using ergotherapeutic means and 14 days after patients staying in the hospital on therapy.

Results and discussion. After using ergotherapeutic means, patients showed a significant improvement in food intake – by 3.66 points ($p<0.001$), personal toilet – by 3.66 points ($p<0.001$), dressing – by 3.00 points ($p<0.001$), defecation control – by 3.33 points ($p<0.001$); urination control – by 3.00 points ($p<0.01$), using the toilet – by 3.00 points ($p<0.001$), movement from bed to chair and back – by 4.66 points ($p<0.001$), ability to move on a flat surface – by 3.34 points ($p<0.001$), overcoming the stairs – by 1.66 points ($p<0.01$), which indicated the improvement in activities of daily living.

Conclusion. The obtained results showed that the differentiated use of ergotherapy helped to reduce the degree of disability in middle-aged patients after a stroke by the Rankine scale, as well as to improve the activity indicators in everyday life by the Barthel index.

Keywords: ischemic stroke, ergotherapy, intervention, daily activities.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs04.06.287

УДК 616.31:614.253

Литовченко В. П.

ОСОБЛИВОСТІ СПІВПРАЦІ ОРТОДОНТІВ ТА ЛОГОПЕДІВ В КОНТЕКСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ІНКЛЮЗИВНО-РЕСУРСНИХ ЦЕНТРІВ

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

realvitalylytovchenko@ukr.net

У статті розглянуто сучасні підходи до надання послуг дітям з особливими освітніми потребами, здійснено аналіз педагогічних та медичних аспектів реабілітації дітей з порушеннями мовлення. Представлено основні напрями співпраці лікарів-ортодонтів та логопедів в межах діяльності Інклюзивно-ресурсних центрів, з огляду на їх інноваційність для України.

Мета дослідження – аналіз теоретичних аспектів впливу зубощелепної патології на порушення мовлення дитини та визначення спільних підходів до організації її комплексного супроводу логопедами та ортодонтами в умовах Інклюзивно-ресурсного центру.

Використано методи теоретичного аналізу літературних джерел та нормативних документів, а також узагальнення практичного досвіду, отриманого під час виробничої практики на базі Стоматологічного центру НМУ імені О. О. Богомольця.

Аналіз медичної, психолого-педагогічної літератури свідчить про актуальність проблеми реабілітації дітей з порушеннями мовлення, наявність даних про негативний вплив зубощелепних аномалій та деформацій на розвиток мовлення, зокрема звуковимову дитини, що також призводить до психологічних проблем, труднощів в адаптації. Відтак, особливої уваги потребує питання раннього виявлення, діагностики та комплексного супроводу дитини з порушеннями мовлення з боку логопедів та ортодонтів, організованого на засадах професійного співробітництва.

Водночас, старт діяльності Інклюзивно-ресурсних центрів зумовлює необхідність вирішення теоретичних та організаційних питань щодо ре-

лізації основних функцій та напрямів роботи, підготовки фахівців до роботи в команді. Визначено суттєві аспекти співпраці логопеда (психолога) та лікаря-ортодонта на кожному з етапів реабілітації: виявлення, діагностика, лікування, профілактика. Насамперед враховано: координацію дій фахівців, упорядкування та певне комбінування (інтегрування) їхніх послуг та активне залучення батьків.

Ключові слова: діти з порушенням мовлення, зубощелепні аномалії та деформації, Інклюзивно-ресурсний центр, професійна співпраця, інтеграція послуг логопеда та ортодонта.

*Пам'ятай: усі ми разом розумніші,
ніж кожен із нас.*

Гордон Драйден

Вступ. Упровадження міжнародних стандартів професійної допомоги дітям з особливими освітніми потребами, започаткування діяльності мережі нових для нашої країни установ – Інклюзивно-ресурсних центрів (ІРЦ), а відтак здійснення покладених на них функцій (проведення комплексної психолого-педагогічної оцінки розвитку дитини; надання психолого-педагогічних, корекційно-розвиткових послуг; забезпечення її системного кваліфікованого супроводу) на сучасних концептуальних засадах зумовлюють потребу у визначенні особливостей в організації міжвідомчої співпраці спеціальних педагогів і психологів та лікарів. Така співпраця розглядається як одна з умов успішного розвитку, навчання та самореалізації дітей, що мають порушення психофізичного розвитку та потребують додаткової підтримки.

Актуальність проблеми зумовлює **мету статті**, яка полягає у аналізі теоретичних аспектів впливу патології зубощелепної ділянки на порушення мовлення дитини та визначення спільних підходів до організації її комплексного супроводу логопедами та ортодонтами в умовах Інклюзивно-ресурсного центру.

Матеріали і методи дослідження: для визначення основних позицій організації співпраці логопедів та лікарів-ортодонтів в умовах діяльності Інклюзивно-ресурсних центрів використано методи теоретичного аналізу літературних джерел та нормативних документів, а також узагальнення теоретичних положень та практичного досвіду, отриманого під час виробничої практики на базі Стоматологічного центру НМУ імені О. О. Богомольця.

Результати дослідження та їх обговорення. Курс України на європейську інтеграцію вимагає перегляду пріоритетів державної політики щодо організації допомоги дітям з особливими освітніми потребами, впровадження прогресивних міжнародних підходів у практику роботи закладів (установ) освіти, охорони здоров'я, соціального захисту, які надають освітні, соціальні та медичні послуги. *Основними сучасними підходами є:* рання діагностика та ранній початок фахового супроводу (медичного, технічного, психолого-педагогічного); комплексний підхід до організації допомоги дітям із особливостями психофізичного розвитку та їх родинам; гнучкість та індивідуалізація процесу реабілітації [1]. Відтак, важливою умовою є організація міжвідомчої взаємодії та забезпечення системного індивідуально спрямованого супроводження дітей міждисциплінарною командою фахівців починаючи з раннього віку.

Проблема актуалізується в умовах «зростання» дитячої інвалідності, збільшення кількості дітей, що належать до категорії дітей з особливими освітніми потребами. Так, за даними Організації Об'єднаних Націй у світі нараховується більше 650 млн. осіб з інвалідністю, що становить близько 10% всього населення; за даними Фонду соціального захисту осіб з інвалідністю в Україні нараховується понад 2600 тис. таких осіб, з яких близько 155 тис. (понад 6%) – діти.

Водночас, дані Психолого-медико-педагогічних консультацій (ПМПК), засвідчують, що дітей, які потребують корекції фізичного та (або) розумового розвитку, в Україні понад 1 млн. Це становить 12,2% від загальної кількості дітей у країні, що відповідає середньосвітовим показникам. За статистикою Міністерства освіти і науки України за останні п'ять років на 22% зросла кількість дітей з порушеннями психофізичного розвитку (в першу чергу, дітей із складними порушеннями, аутизмом). Тра-

диційно однією з найбільш поширених нозологій залишається «діти з порушеннями мовлення».

У фаховій літературі термін «*порушення мовлення*» використовується для позначення відхилення від мовленнєвої норми, прийнятої в мовному середовищі, які частково або повністю перешкоджають мовленнєвому спілкуванню, обмежують можливості пізнавального розвитку і соціокультурної адаптації [2].

У контексті проблеми актуальною є класифікація мовленнєвих порушень, зокрема Ingram Т. класифікував порушення усного мовлення наступним чином:

1. Дисфонія: порушення вокалізації.
2. Дисритмія: порушення дихальної координації.
3. Дизартрія: порушення вимови звуків з явною дисфункцією язика, губ, зубів чи піднебіння:
 - а) через неврологічні порушення;
 - б) через «місцеві» чинники: порушення щелеп, зубного ряду, язика, губ, піднебіння, глотки (чи їх комбінація).
4. Порушення утворення звуків мовлення (фонем), не пов'язаного з дисфункцією язика, губ, зубів, піднебіння, проте пов'язані з психічними розладами.
5. Змішані порушення мовлення, які включають дві чи більше з вищезазначених.

Варто зазначити, що мовлення посідає центральне місце в процесі психічного розвитку дитини та тісно пов'язане з розвитком мислення. Нормальний розвиток мовлення відбувається за певними етапами, причому якість опанування кожним наступним залежить від повноцінності сформованості попереднього: розвиток фонематичного слуху і формування навичок вимови фонем рідної мови; оволодіння словниковим запасом, лексичними і граматичними закономірностями, правилами синтаксису. У шкільному віці здобуті навички удосконалюються на основі писемного мовлення [2].

Відхилення в розвитку мовлення впливають й на психологічний стан дитини. Зокрема, вони утруднюють спілкування з оточенням, нерідко є причиною формування комплексів, низької самооцінки, впливають на емоційно-вольову сферу. Мовленнєві порушення часто зумовлюють низку вторинних відхилень, які утворюють картину аномального розвитку дитини загалом. Саме тому вирішення проблеми розвитку дітей з порушеннями мовлення є важливим у контексті *спеціальної педагогіки* та відображено у працях представників вітчизняної логопедії (Е. Данілавичюте, В. Ільяна, Ю. Рібцун, Л. Трофименко, М. Шеремет та ін.).

За умови комплексного підходу до вирішення проблеми актуальними є *медичні аспекти* реабілітації дітей цієї категорії, зокрема питання діагностики та стоматологічного лікування, що вочевидь

сприятиме запобіганню (або подоланню, якщо порушення вже виникли) відхилень у мовленнєвому розвитку дитини.

Реалізація мовлення відбувається завдяки координованій роботі *мовленнєвого апарату людини*, яка забезпечується центральною нервовою системою (декілька відділів, тісно взаємодіючих між собою) та нервово-провідними шляхами, що іннервують м'язи мовленнєвого апарату. У вимові мовленнєвих звуків беруть участь: зубощелепний апарат, дихальна система (голосовий апарат).

Розглянемо приклади залежності порушень звуковимовної сторони мовлення від анатомо-фізіологічних особливостей зубощелепної системи, зокрема патології прикусу. Так, Ф. Лібман причинами розладів звуковимови вважає «зруйновані передні зуби, наявність діастем, аномалії прикусу, а також коротку чи деформовану рубцевими тяжами верхню губу»; на переконання Кнобел в етіології неправильної вимови свистячих звуків значне місце належить «деформації прикусу й аномалії положення зубів». Дослідники (Vest, Kennedy та ін.) зазначають, що важлива роль у продукуванні звуків належить м'якому піднебінню.

У межах проблеми актуальними є роботи про вплив патології прикусу на стан мовлення дитини. З цього питання розглянемо низку досліджень. Результати, одержані Frowine VK, Moser H. за невеликої вибірки, продемонстрували, що незалежно від неправильного прикусу пацієнти демонстрували задовільне мовлення в межах вікової норми. Це, вочевидь можна пояснити компенсаторно-приспосувальними процесами в організмі. Водночас, дослідник Fumbo L. ретельно дослідив оклюзію 410 дітей та проаналізував їхнє мовлення. Під час цього студіювання була відзначена певна тенденція – у дітей експериментальної групи з неправильним прикусом було виявлено більше проблем з вимовою звуків, ніж у контрольної групи з нормальним прикусом. Результати дослідження дали вченому привід для ствердження, що ступінь виразності порушення мовлення на пряму залежить від ступеню зубної аномалії. При обстеженні дітей 6-12 років сучасні вчені (П. Фліс, Н. Ращенко та ін.) серед 385 осіб з наявними зубощелепними аномаліями мовленнєві порушення відмічали у 213 (55,32 %), причому у комплексі із глибоким прикусом – 83 випадки (18,7 %), з дистальним – 42 (10,91 %), мезіальним – 41 (10,65 %), відкритим – 27 (7,01%) [3].

Аналіз вищезазначених джерел дає нам підстави припустити, що між порушенням прикусу та вимовою не завжди є прямий причинно-наслідковий зв'язок, проте водночас у осіб з неправильним прикусом ризик виникнення порушення мовлення є більшим.

Серед стоматологічних чинників розладів звуковимовної сторони мовлення також варто назвати: анатомофункціональні порушення язика, губ, уздечки; морфологічні зміни твердого піднебіння (плоске, глибоке піднебіння); *зміни* зубів та зубного ряду; порушення жувальних м'язів; розщеплення губи та піднебіння («вовча паща»), співвідношення верхньої та нижньої щелепи та аномалії їх розвитку (мікрогнатія, макрогнатія); зміни в скроневопіднебінно-щелепному суглобі та ін. [4, 5, 6]. Різні аспекти стоматологічної допомоги дітям, зокрема з порушеннями мовлення відображені у працях В. Вознюк, М. Омельчук, Н. Ращенко, І. Скрипник, С. Тріль, П. Фліс та ін. Вчені констатують: останнім часом допомоги ортодонта потребує значна кількість дітей, зокрема поширеність аномалій і деформацій зубощелепного апарату у віці від 6 до 12-ти років сягає понад 80 % [7, 8].

Отже, запобігання, виявлення й усунення мовленнєвих порушень у дітей передбачає поєднання педагогічних (логопедичних) прийомів та медичних, зокрема стоматологічних заходів. Важливо зазначити, що дитину з порушенням мовлення та стоматологічною патологією (додаються питання естетики) нерідко «супроводжують» особистісні проблеми (самосвідомість, мотивація та ін.), пов'язані з труднощами в адаптації [9].

На сучасному етапі підвищення уваги до проблеми комплексної підтримки дітей з порушеннями мовлення, а відтак співпраці логопедів, психологів та лікарів-ортодонтів детерміновано створенням мережі *Інклюзивно-ресурсних центрів (ІРЦ)*, які замінили Психолого-медико-педагогічні консультації (ПМПК). Станом на квітень 2019 року кількість зареєстрованих ІРЦ склала 557 (за даними МОН України).

Відповідно до Положення: «Інклюзивно-ресурсний центр є установою, що утворюється з метою забезпечення права дітей з особливими освітніми потребами віком від 2 до 18 років на здобуття дошкільної та загальної середньої освіти ... шляхом проведення комплексної психолого-педагогічної оцінки розвитку дитини, надання психолого-педагогічних, корекційно-розвиткових послуг та забезпечення їх системного кваліфікованого супроводу». До завдань ІРЦ також включено «взаємодія з місцевими органами виконавчої влади, органами місцевого самоврядування, закладами освіти, закладами охорони здоров'я, закладами (установами) соціального захисту населення, службами у справах дітей, громадськими організаціями щодо надання психолого-педагогічних та корекційно-розвиткових послуг дітям з особливими освітніми потребами починаючи з раннього віку в разі потреби із залученням відповідних спеціалістів» [10].

Діяльність інклюзивно-ресурсного центру забезпечують педагогічні працівники: вчителі-логопеди, вчителі-дефектологи (сурдопедагоги, олігофренопедагоги, тифлопедагоги), практичні психологи, вчитель-реабілітолог, а також медична сестра. На відмінну від ПМПК, у складі якої були передбачені дитячі психіатри, лікарі безпосередньо до штату ІРЦ не входять. Саме *міжвідомча співпраця* має стати одним з основних принципів роботи ІРЦ.

Варто зазначити, що у сучасній фаховій літературі *професійна співпраця (співробітництво)* розглядається як взаємодія представників однієї або різних професій, які виконують комплекс взаємопов'язаних, технологічно схожих або відмінних робіт. При цьому діяльність кожного учасника підпорядкована загальній меті та пов'язана з діяльністю інших учасників, що вносить суттєві зміни (специфіку) в перебіг його індивідуальної діяльності, а значить, переводить її на якісно інший рівень [11].

Щодо дітей з особливими освітніми потребами завдяки правильній організації професійного співробітництва всі учасники починають усвідомлювати відповідальність за успіхи в реабілітації дитини, орієнтуватися на використання інновацій у своїй практиці, а також виявляти готовність тісно співпрацювати з колегами на засадах взаємної підтримки.

Зауважимо: сучасні принципи реабілітації передбачають якомога більш раннє виявлення проблеми у розвитку та ранню комплексну допомогу (впроваджується програма раннього втручання); зміну підходів до визначення необхідних для дитини послуг, зокрема, відмова від нозологічного принципу (опора на категорії порушень), натомість насамперед врахування індивідуальних особливо-

стей розвитку, потреб кожної дитини; орієнтацію фахівців на надання допомоги сім'ї, широке залучення батьків до роботи з дітьми та підвищення відповідальності батьків за реабілітацію та навчання своїх дітей; організацію міждисциплінарного командного підходу та надання інтегрованих послуг (починаючи з етапу діагностики).

Таким чином, від налагодження співпраці між логопедами, психологами та лікарями-ортодонтами залежить ефективність діагностики та організації надання корекційно-розвиткових послуг дітям з порушеннями мовлення. Можна розглядати наступні напрями організації співпраці (**табл. 1**):

Взаємовідносини між ІРЦ та закладами охорони здоров'я можуть оформлюватися шляхом укладання угод про співпрацю, в рамках яких визначаються предмет, права, обов'язки сторін та інші умови договору [12].

Отже, на часі системний процес налагодження партнерських зв'язків спеціальних педагогів, психологів ІРЦ та медичних працівників в межах територіальної громади, району, міста з метою впровадження командного підходу до організації оптимальної діагностики та вчасної реабілітації дітей, які цього потребують.

Висновки. Аналіз медичної, психолого-педагогічної літератури свідчить про актуальність проблеми реабілітації дітей з порушеннями мовлення, наявність даних про негативний вплив зубощелепних аномалій та деформацій на розвиток мовлення, зокрема звуковимову дитини. Відтак, особливої уваги потребує питання раннього виявлення, діагностики та комплексного супроводу дитини з порушеннями мовлення з боку логопедів та ортодонтів, організованого на засадах професійного співробітництва.

Таблиця 1 – Суттєві аспекти співпраці логопеда, психолога та лікаря-ортодонта

Логопед, психолог	Лікар-ортодонт
– оцінювання рівня психічного та мовленнєвого розвитку дитини;	– профілактика та виявлення зубощелепних аномалій та деформацій (ризиків виникнення порушень мовлення) на ранніх стадіях; визначення методів лікування;
– направлення батьків дітей з порушенням вимови до ортодонта для консультування та забезпечення необхідного лікування;	– інформування ІРЦ про дітей, які мають зубощелепні аномалії та деформації і потребують проведення комплексної психолого-педагогічної оцінки розвитку (за згодою батьків);
– надання інформації ортодонту стосовно деталей мовленнєвого розвитку дитини;	– інформування логопеда про стан зубощелепної системи дитини, наявність аномалій та деформацій, що можуть стати (або вже є) причиною порушення мовлення, прогнозування результатів лікування;
– інформування щодо перебігу процесу подолання недоліків мовлення, проміжні результати роботи, а також ставлення дитини до власних особливостей мовлення;	– консультативна допомога під час проведення логопедом корекційної роботи; рекомендації щодо внесення необхідних адаптацій до освітнього процесу у садочку чи школі;
– узгодження супровідних послуг, моніторинг результатів, консультування батьків та проведення просвітницької роботи, підготовка міждисциплінарних заходів та публікацій, підтримка професійних стосунків задля досягнення спільної мети.	

Водночас, старт діяльності Інклюзивно-ресурсних центрів зумовлює необхідність вирішення теоретичних та організаційних питань щодо реалізації основних функцій та напрямів роботи. Визначено суттєві аспекти співпраці логопеда (психолога) та лікаря-ортодонта на кожному з етапів реабілітації: виявлення, діагностика, лікування, профілактика. Насамперед враховано: координацію дій фахівців, упорядкування та певне комбінювання (інтегрування) їхніх послуг та активне залучення батьків.

Перспективи подальших досліджень. Стаття не висвітлює проблему міжвідомчої співпраці в

контексті діяльності Інклюзивно-ресурсних центрів повною мірою, представляє найбільш актуальні її аспекти. Відповідно актуалізуються дослідження особливостей взаємодії членів команди психолого-педагогічного супроводу дитини у закладі освіти та лікарів-ортодонтів; специфіки логопедичної допомоги при апаратному лікуванні зубощелепних аномалій та деформацій; визначення рекомендацій для педагогів та батьків щодо мовленнєвого розвитку дитини, що зазначаються у висновку ІРЦ; розроблення технологій систематичного вивчення можливостей і потреб дитини, оцінювання динаміки її розвитку та ін.

References

1. Kolupayeva AA, Taranchenko OM. *Inklyuzivna osvita: vid osnov do praktiki* [Inclusive education: from the basics to practice]. Kyiv: ATOPOL; 2016. 152 s. [Ukrainian]
2. Sheremet MK, Ed. *Logopediya* [Speech Therapy]. Kyiv: Slovo; 2014. 672 s. [Ukrainian]
3. Flis PS, Rashchenko NV, Filonenko VV, Melnik AO. Poshirenist zuboshchelepnykh anomalii ta movlennyyevikh porushen sered ditey vikom 6-12 rokiv [Prevalence of dental anomalies and speech disorders among children aged 6-12 years]. *Suchasna stomatologiya*. 2018; 4: 55-7. [Ukrainian]
4. Kuroyedova V. Ed. *Logopediya v ortodontiyi* [Speech therapy in orthodontics]. Poltava: Verstka; 2005. 124 s. [Ukrainian]
5. Flis PS. *Ortodontiya* [Orthodontics]. Pidruchnyk dlya studentiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv. Vinnytsya: NOVA KNYGA; 2007. 312 s. [Ukrainian]
6. Kasrovi P. Occlusion: an orthodontic perspective. *J Calif Dent Assoc*. 2000; 28: 780-90. PMID: 11326521
7. Flis PS. Chastota y rozpovsyudzenist anomalii i deformatsiy zuboshchelepnogo aparatu v period zminnogo prikusu [Frequency and prevalence of anomalies and deformities of the dentoelectric apparatus in the period of alternating occlusion]. *Ukrayinskiy stomatologichniy almanakh*. 2016;1 (1): 75-8. [Ukrainian]
8. Potapchuk AM. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii sered ditey shkilnogo viku Zakarpatskoyi oblasti [Prevalence of tooth-jaw anomalies among school children of Transcarpathian region]. *Problemy klinichnoyi pediatriyi*. 2013; 19: 58-63. [Ukrainian]
9. Yami E. Assessment of dental and facial aesthetics in adolescents. *Europ J Orthodont*. 2000; 20: 399-405.
10. Polozhennya pro inklyuzivno-resursniy tsentr [Inclusive Resource Center Regulations] [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/545-2017-%D0%BF> [Ukrainian]
11. Kolupayeva AA, Danilavichyutye EA, Lytovchenko SV. *Profesiyne spivrobitnytstvo v inklyuzivnomu navchalnomu zakladi* [Professional cooperation in an inclusive educational institution]. Kyiv: Vydavnycha grupa «A.S.K.»; 2012. 197 s. [Ukrainian]
12. Poroshenko MA, Ed. *Organizatsiyno-metodichni zasady diyalnosti inklyuzivno-resursnykh tsentriv* [Organizational and methodological principles of activity of inclusive-resource centers]: navchalno-metodichniy posibnik. Kyiv; 2018. 252 s. [Ukrainian]

УДК 616.31:614.253

ОСОБЕННОСТИ СОТРУДНИЧЕСТВА ОРТОДОНТОВ И ЛОГОПЕДОВ В КОНТЕКСТЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИНКЛЮЗИВНО-РЕСУРСНЫХ ЦЕНТРОВ

Литовченко В. П.

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к предоставлению услуг детям с особыми образовательными потребностями, осуществлен анализ педагогических и медицинских аспектов реабилитации детей с нарушениями речи. Представлены основные направления сотрудничества врачей-ортодонтотв и логопедов в рамках деятельности инклюзивно-ресурсных центров, учитывая их инновационность для Украины.

Цель исследования – анализ теоретических аспектов влияния зубочелюстной патологии на нарушения речи ребенка, определение общих подходов к организации его комплексного сопровождения логопедами и ортодонтами в условиях инклюзивно-ресурсного центра.

Материалы и методы исследования: использованы методы теоретического анализа литературных источников и нормативных документов, а также обобщения практического опыта, полученного во время производственной практики на базе Стоматологического центра НМУ имени А. А. Богомольца.

Анализ медицинской, психолого-педагогической литературы свидетельствует об актуальности проблемы реабилитации детей с нарушениями речи, наличие данных о негативном влиянии зубочелюстных аномалий и деформаций на речевое развитие, в частности звукопроизношение ребенка, что также приводит к психологическим проблемам, трудностям в адаптации. Поэтому, особого внимания требует вопрос раннего выявления, диагностики и комплексного сопровождения ребенка с нарушениями речи со стороны логопедов и ортодонтів, организованного на основе профессионального сотрудничества.

В то же время, старт деятельности инклюзивно-ресурсных центров предопределяет необходимость решения теоретических и организационных вопросов по реализации основных функций и направлений работы, подготовки специалистов к работе в команде. Определены существенные аспекты сотрудничества логопеда (психолога) и врача-ортодонта на каждом из этапов реабилитации: выявление, диагностика, лечение, профилактика. Прежде всего учтено: координацию действий специалистов, составления и определенное комбинирования (интегрирования) их услуг и активное привлечение родителей.

Ключевые слова: дети с нарушением речи, зубочелюстные аномалии и деформации, Инклюзивно-ресурсный центр, профессиональное сотрудничество, интеграция услуг логопеда и ортодонта.

UDC 616.31:614.253

Features of Collaborative of Orthodontists and Speech Therapists in the Activities of Inclusive Resource Centers

Lytovchenko VitaliY

Abstract. The article examines modern approaches to providing services to children with special needs, analyzes pedagogical and medical aspects of rehabilitation of children with speech disorders. The main directions of cooperation of doctors-orthodontists and speech therapists within the activity of Inclusive-Resource Centers are presented in view of their innovativeness for Ukraine.

The purpose of the study was the analysis of theoretical aspects of the impact of dental jaw pathology on disorders of speech of the child and determination of common approaches to the organization of its complex support by speech therapists and orthodontists in the conditions of the Inclusive Resource Center.

Material and methods: the methods of theoretical analysis of literary sources and normative documents were used, as well as generalization of practical experience gained during the manufacturing practice at the O. O. Bogomolets Dental Center of the NMU.

Results and discussion. The analysis of the medical, psychological and pedagogical literature indicated the urgency of the problem of rehabilitation of children with speech disorders, the availability of data on the negative impact of tooth-jaw anomalies and deformities on the development of speech, in particular the sonorous child leading to psychological problems, difficulties in adaptation. Therefore, particular attention should be paid to the early detection, diagnosis and comprehensive support of a child with speech disorders by speech therapists and orthodontists, organized on the basis of professional collaboration.

Conclusions. The activity of the Inclusive Resource Centers necessitates the solution of theoretical and organizational issues regarding the realization of the basic functions and directions of work, preparation of specialists for team work. The essential aspects of cooperation between the speech therapist (psychologist) and the orthodontist at each of the stages of rehabilitation are identified: detection, diagnosis, treatment, prevention. First of all, it takes into account the coordination of specialists, ordering and certain combining (integration) of their services and active involvement of parents.

Keywords: children with speech disorders, dental anomalies and deformities, Inclusive Resource Center, professional collaboration, integration of speech therapist and orthodontist services.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.293

УДК 612.821

Артеменко Б. О.

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ У СПОРТСМЕНІВ РІЗНОГО ВІКУ

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького, Україна

bogdan198803@ukr.net

У статті представлені результати дослідження особливостей формування нейродинамічних та психофізіологічних властивостей спортсменів різного віку, що займаються волейболом. У підлітків і юнаків спортсменів та не спортсменів формування простих та складних сенсомоторних реакцій (реакцій вибору одного та двох подразників із трьох) нейродинамічних (функціональної рухливості нервових процесів) та вищих психофізіологічних властивостей (різновидів мислення, пам'яті, сприйняття простору та часу) має схожу вікову динаміку. В онтогенезі досліджувані властивості поступово розвиваються і досягають найвищого рівня у професійних волейболістів 20 років і старших. Для не спортсменів розвиток досліджуваних властивостей має подібний характер, проте з менш вираженою динамікою покращення результатів у досліджуваних параметрах. Встановлено, що волейболісти 16 років і старшого віку мали вищі показники у тестових завданнях, які характеризують різні за складністю сенсомоторні, нейродинамічні реакції, психофізіологічні властивості та здібності до орієнтування у часі та просторі порівняно із не спортсменами із статистично вірогідними різницями показників для нейродинамічних функцій та здібності до орієнтування у просторі та часі. Спортсмени, що займалися волейболом відрізнялися більш динамічним та випереджаючим характером і вищим рівнем розвитку досліджуваних властивостей по відношенню до аналогічних вікових груп не спортсменів. Виявлено, що з віком у підлітків 14-15 та юнаків 16-17 і 18-19 років покращуються результати досліджуваних властивостей з поступовою їх стабілізацією у 20 років, що було характерною закономірністю для

обох досліджуваних груп, як спортсменів-волейболістів, так і не спортсменів. Динаміка становлення з віком вищих психофізіологічних властивостей образної та числової пам'яті, абстрактного, логічного, асоціативного та оперативного видів мислення у спортсменів-волейболістів не відрізнялась від становлення цих властивостей у не спортсменів, що може свідчити про більш вагомий вплив на розвиток цих властивостей інших чинників ніж постійних занять волейболом. Зокрема, генетичної програми розвитку індивіда та соціального впливу на формування досліджуваних психофізіологічних властивостей. Виявлені закономірності і особливості динаміки формування сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей в онтогенезі свідчать про доцільність їх врахування в системі спортивного відбору, контролю і профілактики виникнення несприятливих зрушень у нервовій системі та їх корекції, а також оптимізації навчально-тренувального процесу.

Ключові слова: онтогенез, сенсомоторика, нейродинаміка, спортсмени-волейболісти, психофізіологічні властивості.

Вступ. Завданням фізіології центральної нервової системи є розкриття нейрофізіологічних механізмів формування та становлення психофізіологічних функцій людини в онтогенезі [5, 10, 13]. Дослідження, які проведені у різні вікові періоди спрямовані на подальше вивчення та розуміння механізмів системної мозкової динаміки, що лежить в основі переробки інформації різного ступеня складності [8, 11, 12]. Не дивлячись на велику кількість робіт з цієї проблеми і тепер вона не втратила

своєї актуальності, а набувала подальшого розвитку [6, 9, 13, 17]. Більшість даних з проблеми формування нейродинамічних та психофізіологічних властивостей отримано в окремі вікові періоди. Але і вони носять суперечливий характер та не дають повного уявлення про зміни цих властивостей в онтогенезі. В літературі відсутні дані про закономірності і особливості розвитку нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у людей різного рівня фізичної підготовленості чи ролі цих властивостей в успішності спортивної діяльності. Відомо, що на розвиток та стан нейродинамічних та психофізіологічних властивостей суттєво впливають систематичні фізичні навантаження [6, 8, 15, 20, 22]. Сучасні дослідження демонструють, що для досягнення високих і головне тривалих у часі спортивних результатів вагоме значення мають сенсомоторні, нейродинамічні та психофізіологічні властивості [1, 16, 21]. Відомо, що процес становлення спортсмена проходить ряд етапів багаторічної підготовки, які відповідають, різним віковим періодам особи, що займається спортом [14]. Проте, фізична активність у певних видах спорту проявляється по різному [2, 3, 6]. І це відбувається в силу особливостей адаптаційних можливостей організму людини до значних фізичних навантажень, а саме спрямованості, об'єму, типу, інтенсивності фізичних навантажень. Тому важливість таких досліджень полягає у тому, що саме нервовій системі, її вищим відділам належить провідна роль у формуванні пристосувальних психофізіологічних властивостей людини.

У волейболі ж виконання тактико-технічних прийомів та різних рухових дій більшою мірою пов'язані не тільки із стійкими руховими навичками, а і з обсягом рухової пам'яті, рівнем розвитку уваги, мислення, проявом нейродинамічних та сенсомоторних властивостей, що дозволяє мобілізувати моторні структури для виконання ефективних ігрових дій. Це в свою чергу ставить особливі вимоги до формування різних за складністю сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у процесі багаторічної підготовки спортсменів–волейболістів на різних етапах онтогенезу. Відомо і те, що закономірності розвитку та становлення сенсомоторної реактивності, основних нейродинамічних властивостей ЦНС та вищих психофізіологічних функцій сформувалися ще у філогенезі [9, 10, 13]. Разом з тим припускаємо, що заняття фізичною культурою і спортом можуть вносити корективи в особливості формування та удосконалення різних за складністю сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей осіб, що займаються волейболом. Тому на нашу думку досить важливим є встановлення вікових

особливостей формування нейродинамічних та вищих психофізіологічних властивостей упродовж багаторічних і систематичних, специфічних для гри у волейбол фізичних навантажень.

Мета дослідження – з'ясувати особливості формування різних за складністю сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у осіб різного віку, що систематично займаються волейболом.

Матеріал та методи дослідження. Для визначення рівня розвитку психофізіологічних властивостей використовували комп'ютерну програму «Інстест» Л. М. Козак [4]. До складу якої входить комплекс тестів для визначення рівня пам'яті на числа та фігури. З метою дослідження різновидів мислення передбачалося провести тести для контролю абстрактного, асоціативного, логічного, оперативного мислення. Для визначення здібності до орієнтування у часі обстежуваному пропонували подумки відррахувати індивідуальну хвилину в секундах. Визначення здібності до орієнтування у просторі вимагало накреслити клавішою "Пробіл" на екрані відрізок довжиною 10 см. Похибку сприймання простору визначали в сантиметрах [4].

Визначення нейродинамічних, індивідуально-типологічних властивостей вищої нервової діяльності та сенсомоторної реактивності різного ступені складності обстежуваних відбувалося за допомогою комп'ютерної системи та методики «Діагност-1» [10]. Були досліджені латентні періоди зорово-моторних реакцій різного ступеня складності: (ПЗМР, РВ1-3 та РВ2-3), а також рівень функціональної рухливості нервових процесів (ФРНП), що включає характеристику максимальної швидкості переробки інформації з диференціювання позитивних і гальмівних подразників

Дослідження проводили на базі ВК «Імпексагро-Спорт» м. Черкаси, ВК «Фаворит» м. Лубни, СК «Сумихімпром» м. Суми, ВК «СумДу» м. Суми, дитячо-юнацьких спортивних шкіл міст Суми, Полтава і Золотоноша для осіб, що систематично займалися спортом, та у ДПТНЗ Черкаський навчальний центр, Золотоніський коледж ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету, загальноосвітніх шкіл №1 та №3 м. Золотоноша, для осіб що не займаються систематично спортом. Загалом у дослідженні взяло участь 206 осіб різного віку, які були розділені на 4 вікові групи: підлітки 14-15, юнаки 16-17, 18-19 та особи 20 років і старші.

Результати дослідження було оброблено за допомогою комп'ютерного блоку програм Microsoft Excel. З метою аналізу отриманих результатів досліджень були використані такі статистичні показники: середнє арифметичне значення (X), стандартне

відхилення (SD). Значимість відмінностей показників вибірок визначалася за параметричним критерієм t-Стюдента. Якщо розрахункове значення було більше граничного, то різниця між вибірками статистично значима ($p < 0,05$).

Результати дослідження.

Враховуючи, що розвиток психофізіологічних властивостей відбуває процес не тільки біологічної, а включає і соціальну еволюцію (навчання, заняття фізичною культурою, спортом, виробничу діяльність тощо) ми провели дослідження, які дозволили виявити

ряд основних закономірностей і особливостей онтогенезу різних за складністю сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у осіб різного віку, що систематично займаються волейболом та не спортсменів. Зокрема ми встановили, що з віком у підлітків 14-15 та юнаків 16-17 і 18-19 років покращуються результати досліджуваних властивостей з поступовою їх стабілізацією у 20 років, що було характерною закономірністю для обох досліджуваних груп, як спортсменів-волейболістів, так і не спортсменів (таблиця 1, 2).

Результати дослідження ПЗМР та РВ1-3 демонструють, що у спортсменів-волейболістів і не спортсменів починаючи з 14-15 років з кожним наступним віковим періодом до 20 років спостерігали

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика сенсомоторних та нейродинамічних властивостей ($X \pm SD$) у волейболістів різного віку та не спортсменів

Вік, роки	Досліджувані показники	ПЗМР (мс)	РВ1-3 (мс)	РВ2-3 (мс)	ФРНП (с)
14-15	Волейболісти (25)	241,5±3,5	336,3±6,5	417,6±4,1*	67,1±0,4*
	Не спортсмени (28)	250,0±3,2	341,1±3,5	448,3±6,2	71,7±1,2
16-17	Волейболісти (25)	242,4±4,2*	322,4±8,6*	424,2±9,3*	65,6±0,4*
	Не спортсмени (30)	250,1±3,3	346,4±3,2	456,1±4,6	66,5±1,2
18-19	Волейболісти (21)	232,1±3,2*	302,1±3,9*	372,1±4,5*	63,7±0,5*
	Не спортсмени (30)	265,6±3,7	348,4±4,6	440,1±6,7	65,4±1,6
20 і старші	Волейболісти (19)	227,9±2,6*	305,2±5,7*	346,3±6,2*	62,1±0,5*
	Не спортсмени (28)	256,6±6,1	333,7±8,3	410,1±9,0	64,0±1,3

Примітка: * – статистично вірогідні різниці показників між волейболістами та не спортсменами у досліджуваних вікових групах ($p < 0,05$).

статистично вірогідне покращення часу реакції ($p < 0,05$). Для показників РВ2-3 та ФРНП виявили аналогічну вікову динаміку, як і для ПЗМР та РВ1-3 з тією лише різницею, що статистично вірогідні різниці у спортсменів та не спортсменів за цими властивостями були встановлені у всіх вікових групах, починаючи з 14-15 років ($p < 0,05$).

Крім того, встановлено, що у юнаків-волейболістів 16-17, 18-19, 20 років і старше сенсомоторні та нейродинамічні властивості раніше досягають рівня показників дорослих людей і утримуються на більш високому рівні ($p < 0,05$). Наведені результати дозволяють стверджувати, що з віком як у спортсменів-волейболістів, так і не спортсменів відбувається поступове підвищення різних за

Таблиця 2 – Особливості розвитку психофізіологічних властивостей ($X \pm SD$) у волейболістів різного віку та не спортсменів

Досліджувані функції	14-15 років		16-17 років		18-19 років		20 років і старші	
	Волейболісти (25)	Не спортсмени (28)	Волейболісти (25)	Не спортсмени (30)	Волейболісти (21)	Не спортсмени (30)	Волейболісти (19)	Не спортсмени (28)
Сприйняття часу (с)	62,6±1,2	63,6±2,4	59,5±1,3*	62,1±1,4	58,7±0,8*	62,8±1,1	58,8±1,0*	65,1±1,7
Сприйняття простору (см)	11,4±0,4	12,4±0,7	9,8±0,4*	11,9±0,5	9,9±0,3*	11,3±0,5	10,1±0,2*	12,4±0,5
Пам'ять на числа (%)	55,2±2,4	58,2±3,0	55,6±1,8	57,6±1,9	63,3±2,1	61,0±1,8	55,2±1,6	50±2,8
Пам'ять на образи (ум.од.)	5,4±0,2	5,4±0,3	5,5±0,2	5,3±0,3	6,2±0,2	6,5±0,2	6,2±0,3	6,1±0,1
Абстрактне мислення (%)	45,6±2,1	39,6±2,4	44,4±1,6	42,3±1,3	49,1±2,1	46,0±1,4	55,8±2,3	50,3±1,7
Асоціативне мислення (%)	34,8±1,9	29,3±2,0	38,8±2,3	36,6±1,9	42,3±2,2	36,5±2,4	44,7±1,6	41,1±1,9
Логічне мислення (%)	93,2±1,5	90,3±3,7	92,4±1,6	93,6±1,8	96,1±1,3	95,6±1,4	96,8±1,3	91,8±2,2
Оперативне мислення (%)	90,8±1,8	85,8±3,7	88,8±2,3	90,3±2,1	93,3±1,9	93,6±1,6	93,6±1,6	87,8±2,4

Примітка: * – статистично вірогідні різниці показників між волейболістами та не спортсменами у досліджуваних вікових групах ($p < 0,05$).

складністю сенсомоторних та нейродинамічних властивостей. У спортсменів, що займаються волейболом таке покращання результатів в онтогенезі відбувається прискорено і на вищому рівні, ніж у не спортсменів. Це засвідчують результати дослідження ПЗМР, РВ1-3, РВ2-3 та ФРНП, що були статистично кращі у досліджуваних вікових групах осіб, що займалися волейболом, ніж у не спортсменів ($p < 0,05$).

Дослідження вищих психофізіологічних властивостей у волейболістів та не спортсменів показало, що формування різних видів пам'яті, мислення та часової і просторової орієнтації має статистичну залежність від віку досліджуваних (табл. 2).

З результатів, які представлено в таблиці 2, можемо зробити висновок, що починаючи з підлітків 14-15 років результати у всіх досліджуваних показниках у юнаків поступово покращувались і досягали найвищого рівня у 20 річних і старших ($p < 0,05$). Причому, вікова динаміка досліджуваних психофізіологічних властивостей була однаковою, як для не спортсменів, так і спортсменів, які займалися волейболом. Необхідно відмітити, що статистично значущі різниці результатів за показниками образної і числової пам'яті та логічного, абстрактного, асоціативного і оперативне мислення у вікових групах спортсменів та не спортсменів не було виявлено ($p > 0,05$).

Представляють інтерес результати досліджень, що характеризували психофізіологічні властивості орієнтування у просторі та часі. Так, починаючи з вікового періоду 16-17 років і старше у тестовому завданні – «Сприйняття часу» для осіб, що займалися волейболом результати були статистично значущо кращі порівняно із не спортсменами аналогічних вікових груп ($p < 0,05$). Дослідження психофізіологічних властивостей орієнтації у просторі засвідчило подібну вікову динаміку покращення результатів із віком для волейболістів. Статистично значущі різниці за цими показниками встановлені у вікових групах підлітків 14-15 років у порівнянні з юнаками 16-17, 18-19 та 20 річних і старших ($p < 0,05$). Причому, така закономірність вікової динаміки досліджуваних психофізіологічних властивостей орієнтації у просторі була характерна як для не спортсменів, так і спортсменів-волейболістів з тією лише особливістю, що у останніх ці показники були вірогідно вищі у старших вікових групах, ніж у їх однолітків не спортсменів ($p < 0,05$).

Наведені результати досліджень різних видів пам'яті, мислення та часової і просторової орієнтації дозволяють узагальнити, що у підлітків та юнаків як у групі спортсменів-волейболістів, так і не спортсменів відбувається поступове підвищення даних психофізіологічних властивостей, які досягають макси-

мального розвитку у осіб 20 років і старшого віку. У вікових групах спортсменів-волейболістів для показників орієнтації у часі та просторі динаміка формування в онтогенезі виявилась більш інтенсивною і на вищому рівні, ніж у не спортсменів.

Таким чином, наведені результати дослідження свідчать, що формування в онтогенезі різних за складністю сенсомоторних реакцій різної ступені складності, нейродинамічних та вищих психофізіологічних властивостей пам'яті, мислення та орієнтації у часі і просторі характеризується загальними закономірностями їх формування в онтогенезі. Це перш за все поступовий розвиток досліджуваних властивостей і досягнення максимального рівня для осіб 20 років і більше. У спортсменів різного віку, що займалися волейболом встановлені особливості формування цих властивостей, що характеризувалися більш високим їх рівнем, інтенсивною динамікою та випередженням розвитку, ніж у не спортсменів. Вікова динаміка становлення образної та числової пам'яті, абстрактного, логічного, асоціативного та оперативного видів мислення у спортсменів-волейболістів не відрізнялась від удосконалення цих властивостей у групах не спортсменів.

Обговорення отриманих результатів. Результати ряду досліджень вказують на те, що розвиток нейродинамічних, сенсомоторних та психофізіологічних властивостей слід розглядати як закономірність, що полягає у розгортанні спадкової інформації та підготовки нервової системи до активної діяльності у майбутньому [5, 11, 19, 20]. Цей процес тісно пов'язаний з віковими генорегуляторними морфологічними і функціональними перебудовами, що відбуваються у дітей, підлітків та юнаків і проходять шляхом удосконалення нейронної організації центральної нервової системи та головного мозку [17, 18, 21, 22]. Наші результати показали, що постійні заняття фізичною культурою та спортом, а саме, волейболом можуть вносити корективи у розгортання генетичної програми онтогенезу і розвитку нейродинамічних, сенсомоторних та психофізіологічних властивостей у підлітків та юнаків спортсменів-волейболістів. Встановлено вищий рівень розвитку сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей, особливо, орієнтації у часі та просторі у волейболістів, а також випереджаючий характер їх розвитку у спортсменів-волейболістів порівняно з не спортсменами, що в майбутньому може сприятиме підвищенню спортивної майстерності і розумової працездатності [14, 16, 21].

Можемо висловити думку, що кращі результати досліджуваних властивостей у спортсменів-волейболістів, ніж у не спортсменів обумовлені особливостями спортивного відбору. Але, результати сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних функцій у спортсменів та не спортсменів для

осіб 14-15 років не підтверджують таке припущення. У підлітків спортсменів і не спортсменів досліджувані властивості були однаковими ($p>0,05$). Тоді, як у юнаків-волейболістів 16-17, 18-19 та 20 і старше років були виявлені статистичні значущо вищі значення показників сенсомоторної реактивності, функціональної рухливості і орієнтації у просторі та часі, ніж у групах не спортсменів. Наведені результати юнацького віку і старше дають право стверджувати про можливий активний протекторний вплив регулярних фізичних навантажень і, зокрема, занять волейболом на удосконалення досліджуваних властивостей. Припускаємо, що особливості онтогенезу сенсомоторних і нейродинамічних та психофізіологічних властивостей у спортсменів-волейболістів могло бути обумовлені специфічною моторною та сенсорною аферентацією, яка виникає під час виконання ігрових функцій під час навчально-тренувального та змагального процесів у волейболі [3, 6, 8, 15]. В силу специфіки тренувального процесу та змагальної діяльності волейболістам необхідно здійснити велику кількість варіативного вибору рухових дій, техніко-тактичних комбінацій, оцінити швидкість польоту м'яча, обмежити кількість торкань м'яча, здійснити приховані обманні дії для суперника, виконати рухові акти у безопорному положенні, що у результаті покращує можливості центральної нервової системи індивіда швидко сприймати, аналізувати ігрову інформацію, приймати правильні рішення для різних ігрових моментів та миттєво реалізовувати прийнятий варіант рішення у рухові дії [1, 2, 16]. Саме тому, на нашу думку у навчально-тренувальному та змагальному процесах у волейболі створюються сприятливі умови для більш інтенсивного та випереджаючого розвитку сенсомоторної реактивності та нейродинамічних і психофізіологічних властивостей, зокрема орієнтації у часі та просторі.

Що стосується удосконалення в онтогенезі вищих психофізіологічних властивостей абстрактного, асоціативного, логічного та оперативного мислення, короткотривалої пам'яті на числа та образи обстежуваних, то розвиток цих властивостей відбувається, переважно за закономірностями генорегуляторних механізмів, що закладені в онтогенезі. Нами показано, що систематичні заняття фізичними вправами ігрового характеру не вносять корективи у закономірності формування вищих психофізіологічних властивостей в онтогенезі. Результати, які ми отримали вказують на відсутність статистично значимих різниць за цими властивостями обстежуваних у групах спортсменів-волейболістів та їх однолітків не спортсменів. Отже, для формування більшості вищих психофізіологічних властивостей провідне значення відводиться фактору – вік, а заняттям різноманітними ігровими вправами відводиться другорядне значення.

Таким чином, дане дослідження розширює уяву про закономірності та особливості формування та розвитку сенсомоторної реактивності та нейродинамічних і психофізіологічних властивостей у спортсменів та не спортсменів різного віку. Робота є вагомим основою для подальших наукових пошуків механізмів нейроонтогенезу, впливу систематичних і тривалих фізичних навантажень на функціональний стан, моторної, сенсорної системи та мозкової динаміку вищих психофізіологічних властивостей з метою застосування цих знань у розробці теорії онтогенезу та фізіології і практики спорту.

Висновки

1. Встановлено, що формування в онтогенезі простих та складних сенсомоторних реакцій, нейродинамічних та вищих психофізіологічних властивостей у спортсменів-волейболістів та не спортсменів різного віку має схожу вікову динаміку. В онтогенезі різні за складністю сенсомоторні, нейродинамічні та психофізіологічні властивості поступово розвиваються і досягають свого найвищого рівня у професійних волейболістів 20 років і старше.
2. У спортсменів, що займалися волейболом встановлені особливості онтогенезу сенсомоторної реактивності, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей орієнтації у просторі та часі, що відрізнялися більш динамічним та випереджаючим характером і вищим їх рівнем по відношенню до вікових груп не спортсменів. У юнаків-спортсменів 16-17 та 18-19 років і старше ці властивості раніше досягають рівня показників дорослих людей і утримуються на високому рівні.
3. Динамічний та випереджаючий характер, вищий рівень розвитку сенсомоторної реактивності, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей орієнтації у просторі та часі для спортсменів-волейболістів по відношенню до не спортсменів вказує на високу пластичність досліджуваних властивостей та можливу їх корекцію засобами фізичної культури.
4. Вікова динаміка становлення вищих психофізіологічних властивостей образної та числової пам'яті, абстрактного, логічного, асоціативного та оперативного мислення у спортсменів-волейболістів не відрізнялась від становлення цих властивостей у не спортсменів.
5. Виявлені закономірності і особливості динаміки формування сенсомоторних, нейродинамічних та психофізіологічних властивостей в онтогенезі свідчать про доцільність їх врахування в системі спортивного відбору, контролю і профілактики виникнення несприятливих зрушень у нервовій системі та їх корекції, а також оптимізації навчально-тренувального процесу.

Перспективи подальших досліджень стосуються виявлення впливу постійних занять волейболом на прояв рухових здібностей для осіб з різним рівнем рухової активності.

References

1. Artemenko BO, Glazyrin ID. The influence of morphofunctional development and neurodynamic and psychophysiological functions on the quality of gaming activity of volleyball players of different roles. *Science and education*. 2014; 8: 7-10. [Ukrainian]
2. Boychuk RI. *Development of coordination abilities of young volleyball players at the stage of initial training*. Abstr. PhD. (Physical Ed&Sport.). Kiev; 2012. 20 p. [Ukrainian]
3. Burtsev AV. *Formation of spatial and temporal orientation when performing technical techniques based on extrapolation of motor actions of volleyball players*. Abstr. PhD. (Ped.). Naberezhnye Chelny; 2011. 23 p [Russian]
4. Kozak LM. An automated system of defatation of the characteristics of the intellectual and emotional components of mental health of a person. *Ukrainian Journal of Medical Technology and Technology*. 1995; 3: 59-66. [Russian]
5. Korobejnikov GV, Pry'stupa Ye, Korobejnikova L, Briskin Yu. *Assessment of psychophysiological states in sports* [Monograph]. Lviv: LDUFK; 2013. 312 p. [Ukrainian]
6. Korobeynikova LG. *Psychophysiological states of the human body during training and competitions in the Olympic types of struggle*. Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Kiev; 2014. 384 p. [Ukrainian]
7. Kotsan IYa, Shvayko SE, Kozatchuk NO. *System organization of integrative processes during cognitive activity*. [Monograph]. Lutsk: Volyn nats un-t im Lesia Ukrainka; 2009. 240 p. [Ukrainian]
8. Lizogub VS, Pustovalov VO, Suprunovich VO, Hrechuha SV. Modern approaches to the implementation of the selection of high-skilled football players according to the indicators of neurodynamic properties of the higher parts of the central nervous system. *Slobozhanskyi Naukovo-Sportyvnyi Visnyk. (Slobozhansky Scientific and Sport Herald)*. 2017; 2: 42–57. [Ukrainian] doi: 10.15391/snsv.2017-2.008
9. Luria AP. *Fundamentals of Neuropsychology*. M: Academy; 2013. 384 p. [Russian]
10. Makarenko MV, Lizogub VS. *Ontogenesis of psychophysiological functions of a person*. Cherkassy: Vertikal; 2011. 256 p. [Ukrainian]
11. Makarenko MV, Lizogub VS, Yukhimenko LI Linking the success of psychomotor activity with the activity of the brain activity of people with different individual-typological properties of the higher departments of the central nervous system. *Physiological Journal*. 2014; 60(3): 65-6. [Ukrainian]
12. Makarchuk MYu, Winter IG, Kalish VV, Filimonova NB, Cheburkova AF, Torgal EO. Features of interregional interaction in the brains of fighters with traumatic brain injury time to test visual RAM for complex stimuli. *Bulletin of the Cherkasy University (series Biological Sciences)*. 2019; 1: 91-102. [Ukrainian] doi: 10.31651/2076-5835-2018-1-2019-1-91-102
13. Makarchuk MYu, Kutsenko TV, Kravchenko VI, Danilov SA. *CNS Physiology*. Posibnyk. K: LLC "Interservice"; 2011. 329 p. [Ukrainian]
14. Platonov VN. *Reorganization of sport training, General Theory and Its Practical Application*. Kiev; 2013. 656 p. [Russian]
15. Rovnii AS, Lyzogub VS. *Psychosensory mechanisms for controlling the movements of athletes*. Kharkiv: KhNADU; 2016. 359 p. [Ukrainian]
16. Farfel VS. *Managing movements in sports*. M: Physical Education and Sport; 1975. 208 p. [Russian]
17. Cherninsky AA, Kryzhanivsky SA, Winter IG, Makarchuk MYu. Human EEG restructuring while performing activities with different degrees of information saturation. *Physiological journal*. 2011; 57(5): 111-9. [Ukrainian]
18. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and Ageing*. 2006. 35(2). PMID: 16926210. DOI: 10.1093/ageing/afl077
19. Kotsan IYa, Kozachuk NA, Kuznetsov IP. EEG correlation dimension indices, related to general and creative tasks performance productivity level. *European Applied Sciences*. 2014; 8: 8–10.
20. Maurer C, Mergner R, Peterka R. Multisensory control of human upright stance. *Exp Brain Res*. 2006; 171(2): 231-50. PMID: 16307252. DOI: 10.1007/s00221-005-0256-y
21. Starosta W. *Symetria i asymetria ruchu w sporcie* [Symmetry and asymmetry of movement in sport]. Warszawa: Sport i Turystyka; 1995. p. 47-54.
22. Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. Champaign Illinois: Human Kinetics; 2007. 726 p.

УДК 612.821

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ У ВОЛЕЙБОЛИСТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Артеменко Б. А.

Резюме. В статье представлены результаты исследования особенностей формирования нейродинамических и психофизиологических свойств спортсменов разного возраста, занимающихся волейболом. У подростков и юношей спортсменов и не спортсменов формирования простых и сложных сенсомоторных реакций (реакций выбора одного и двух раздражителей из трех) нейродинамических (функциональной

подвижности нервных процессов) и высших психофизиологических свойств (разновидностей мышления, памяти, восприятия пространства и времени) имеет похожую возрастную динамику.

В онтогенезе исследуемые свойства постепенно развиваются и достигают наивысшего уровня в профессиональных волейболистов 20 лет и старше. Для не спортсменов развитие изучаемых свойств имеет подобный характер, однако с менее выраженной динамикой улучшения результатов в исследуемых параметрах.

Установлено, что волейболисты 16 лет и старшего возраста имели более высокие показатели в тестовых заданиях, которые характеризуют различные по сложности сенсомоторные, нейродинамические реакции, психофизиологические свойства и способности к ориентированию во времени и пространстве по сравнению с не спортсменами из статистически достоверными различиями показателей для нейродинамических функций и способности к ориентированию в пространстве и времени.

Спортсмены, занимающиеся волейболом отличались более динамичным и опережающим характером и уровнем развития изучаемых свойств по отношению к аналогичным возрастным групп не спортсменов. Выявлено, что с возрастом у подростков 14-15 и юношей 16-17 и 18-19 лет улучшаются результаты изучаемых свойств с постепенной их стабилизацией в 20 лет, было характерной закономерностью для обеих исследуемых групп, как спортсменов-волейболистов, так и не спортсменов.

Динамика становления с возрастом высших психофизиологических свойств образной и числовой памяти, абстрактного, логического, ассоциативного и оперативного видов мышления у спортсменов-волейболистов не отличалась от становления этих свойств у не спортсменов, что может свидетельствовать о более существенное влияние на развитие этих свойств других факторов, чем постоянных занятий волейболом. В частности, генетической программы развития индивида и социального влияния на формирование исследуемых психофизиологических свойств.

Выявленные закономерности и особенности динамики формирования сенсомоторных, нейродинамических и психофизиологических свойств в онтогенезе свидетельствуют о целесообразности их учета в системе спортивного отбора, контроля и профилактики возникновения неблагоприятных сдвигов в нервной системе и их коррекции, а также оптимизации учебно-тренировочного процесса.

Ключевые слова: онтогенез, сенсомоторика, нейродинамика, спортсмены-волейболисты, психофизиологические свойства.

UDC 612.821

The Peculiarities of Neurodynamic and Psychophysiological Properties of Volleyball Players of Different Age

Artemenko B. O.

Abstract. The article presents the results of the study of the peculiarities of the formation of the neurodynamic and psychophysiological properties of volleyball players of different age. The formation of simple and complex sensomotor reactions (reactions of choice of one and two stimuli from three), neurodynamic (functional mobility of nervous processes), and higher psychophysiological properties (varieties of thinking, memory, perception) have different age dynamics in adolescents, young athletes, and non-athletes. In ontogeny, the studied properties gradually develop and reach the highest level in professional volleyball players aged 20 years and older. The development of the investigated properties is similar in nature for non-athletes, but has less pronounced dynamics of results improvement in the investigated parameters.

Material and methods. In total, 206 people of all ages participated in the study. They were divided into 4 age groups: 14-15, 16-17, 18-19 and 20 and older. The study results were processed using a Microsoft Excel computer block. The following statistical methods were used to analyze the research results: arithmetic mean, standard deviation. The significance of the differences in the sample indices was determined by the parametric t-Student test. If the calculated value was greater than the limit, then the difference between the samples was statistically significant ($p < 0.05$).

Results and discussion. The study results showed that volleyball players aged 16 years and older had higher scores in the test tasks, which characterized their sensomotor, neurodynamic reactions, psychophysiological properties and ability to orient in time and space in comparison with non-athletes with statistically significant difference in test tasks. Volleyball players differed in a more dynamic and advanced character and in a higher level of development of the studied properties in comparison with the similar age groups of non-athletes. It is revealed that teenagers of 14-15 and boys 16-17 and 18-19 years improved the results of the studied properties with their gradual stabilization in 20 years of age, which was a characteristic pattern for both groups, volleyball players and non-athletes.

The dynamics of formation with the age of higher psychophysiological properties of figurative and numerical memory, abstract, logical, associative and operative types of thinking in volleyball players did not differ from the development of these properties in non-athletes, which may indicate significant influence of other factors on the development of these properties. In particular, it can be the genetic program of the individual development and social influence on the formation of the investigated psychophysiological properties but not volleyball playing.

Conclusion. The revealed patterns and peculiarities of the dynamics of the formation of sensorimotor, neurodynamic and psychophysiological properties in ontogeny testify the expediency of their consideration in the system of sports selection, control and prevention of the occurrence of adverse changes in the nervous system and their correction, as well as optimization of the educational and training process.

Keywords: ontogenesis, sensorimotor, neurodynamics, volleyball players psychophysiological properties.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS04.06.301

УДК 612.821.34:796

Босенко А. І.¹, Долгієр Є. В.¹, Плиско В. І.²,
Глуценко І. І.³, Топчій М. С.¹

ВПЛИВ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИХ І ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА РОЗУМОВУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ПІДЛІТКІВ

¹Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського,
Одеса, Україна²Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна³Херсонський державний університет, Україна

bosenco@ukr.net

Метою дослідження було вивчення особливостей термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків за умов впливу напруженої розумової діяльності і фізичних навантажень.

У роботі проведено порівняльний аналіз особливостей термінових реакцій центральної нервової системи 11 хлопців (майбутніх абітурієнтів) під впливом розумового навантаження у вигляді пробного зовнішнього незалежного оцінювання з біології та групи підлітків-волейболістів (n=10) за умов виконання специфічних фізичних навантажень (тренувань). Оцінка функціонального стану центральної нервової системи проводилася за допомогою методики Е. Ландольта, яка відноситься до групи коректурних тестів.

Аналіз характеру змін критеріїв розумової продуктивності свідчить про низьку надійність працездатності обстежуваних обох груп у стані спокою. Під впливом специфічних навантажень основні показники інтелектуальної працездатності оптимізувалися у волейболістів до середнього рівня і мали тенденцію до зниження у старшокласників, що реєструвалося вже на початку роботи та відобразило ранній розвиток ознак втоми.

Дослідження термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків виявило низькі та середні якісні ознаки їх розумової працездатності у стані спокою, які під впливом тестування за програмою зовнішнього незалежного оцінювання та фізичного тренування мали тенденцію до підвищення. Кількісні результати характеризувалися до навантаження вище за середні і високими показниками у обох груп. Вказані властивості покращувалися у старшокласників після тестування за ЗНО, але знижувалися у волейболістів після фізичного тренування, що обумовлює необхідність корекції функціонального стану центральної нервової системи осіб підліткового віку з метою усунення

дисгармонійності між фізичним та розумовим компонентами їх особистісного розвитку та підвищення адаптаційних можливостей.

Ключові слова: розумова працездатність, підлітки, центральна нервова система.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри біології і охорони здоров'я ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського» за темою «Адаптація дітей і молоді до навчальних та фізичних навантажень (юнаки 17-21 років)», № державної реєстрації 0114U007158.

Вступ. Сучасні умови розвитку суспільства передбачають високі вимоги до інтелектуальних та фізичних можливостей учнівської молоді, завдяки чому останні десятиріччя питання вивчення їх фізичної і розумової діяльності на тлі існуючих екологічних проблем, малорухливого способу життя, рівня стресового навантаження набуває особливої актуальності і виконує роль цільових орієнтирів в постійному контролі й управлінні процесом охорони і зміцнення здоров'я [1, 2, 3].

На думку багатьох дослідників, розумова працездатність визначається її продуктивністю, тривалістю, глибиною та направленістю змін рухливості нервових процесів. Динаміка коркових процесів, швидкість переробки інформації та ефективність інтегративної діяльності мозку відображає функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) [4, 5, 6].

Аналіз актуальних досліджень свідчить, що різні аспекти функціонального стану ЦНС вивчалися як у школярів, так і студентів різних років навчання. Показано різну ступінь і спрямованість його змін, що чітко спостерігаються протягом дня, тижня, півріччя та навчального року в цілому [7, 8, 9, 10]. Існує ряд досліджень вивчення характеристик вищої

нервової діяльності, присвячених плануванню заходів забезпечення оптимальних умов навчання та підготовки учнівської молоді до успішної здачі іспитів, зокрема введення зовнішнього незалежного оцінювання (ЗНО). Однією з ідей впровадження ЗНО було зменшення розумового навантаження і психологічного напруження майбутніх абітурієнтів за рахунок уникнення великої кількості випускових шкільних, а потім – вступних іспитів до закладів вищої освіти (ЗВО). У доступній літературі щодо визначення наукового підґрунтя уведеним нормам ЗНО зазначено відомий у теорії педагогічних вимірювань метод Ангоффа [11], який визначає (оцінює) достовірність правильної відповіді від мінімально підготовленого абітурієнта та шляхом усереднення визначення порогового балу, що значно збільшує лінійку рейтингових результатів, за якими абітурієнти зараховуватимуться до ЗВО. Застосування цих заходів сприяє зниженню тривоги та стресу юнаків, які породжуються коливанням їх емоційної сфери під час тестування.

Відомо, що розумове навантаження у вигляді будь-якого іспиту викликає зміни розумової працездатності, які характеризуються різними тривалістю і співвідношенням періодів впрацювання, стійкої високої працездатності та періоду її зниження. Виявлено також, що функціональна рухливість нервових процесів характеризує рівень виконання роботи (розумову працездатність) конкретного індивіда, що передбачає поряд з позитивними й реакції напруження: екстрене перемикання дій, швидко послідовну зміну процесів збудження і гальмування [10, 11, 12]. Однак, відмінність у методичних підходах вивчення властивостей нервових процесів, різний контингент (вік, стать, спортивна кваліфікація тощо) обстежених, локальність досліджень не дають до теперішнього часу можливості скласти досить повну психофізіологічну характеристику функціонального стану ЦНС. Відзначається також утруднення у створенні коректної класифікації напруженості розумової діяльності, відсутність комплексних методів оцінки і регламентації навантаження.

У зв'язку з цим необхідність оптимізації та своєчасного коригування навчального процесу шляхом контролю термінових змін у функціональному стані ЦНС, яка характеризує процес поточного пристосування організму до здійснюваної ним роботи, лишається актуальною.

Мета дослідження – визначити особливості термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків за умов впливу напруженої розумової діяльності і фізичних навантажень.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженнях щодо впливу ЗНО на функціональний

стан ЦНС взяли участь 38 старшокласників (11 хлопців і 17 дівчат) – майбутніх абітурієнтів, до та після розумового навантаження у вигляді пробного зовнішнього незалежного оцінювання з біології. У статті використані дані тільки хлопців, оскільки порівняльний аналіз особливостей термінових реакцій ЦНС здійснювався за результатами попередньо проведеного аналогічного дослідження групи підлітків-волейболістів ($n=10$) за умов виконання специфічних фізичних навантажень (тренувань) [13]. Середній вік обстежених складав, відповідно, $16,43 \pm 0,20$ і $15,3 \pm 0,15$ років, який згідно з віковою періодизацією відноситься до підліткового періоду.

Оцінка функціонального стану ЦНС проводилася за допомогою методики Е. Ландольта [14], яка відноситься до групи коректурних тестів. У дослідженні застосовувалися спеціальні бланки, що містили випадковий набір кілець з розривами, спрямованими в різні сторони. Обстежені переглядали ряд і викреслювали певні зазначені в інструкції кільця. Для характеристики надійності працездатності за показниками продуктивності й точності роботи будували графіки, на яких завдавали час виконання тесту з кроком 2 хвилини та відповідну моменту вимірювання величину продуктивності або точності.

Математична обробка даних була здійснена із використанням стандартних програм (Microsoft Excel, Statistica 6.0). Достовірними вважалися відмінності між середніми арифметичними значеннями, які не перевищували рівня значущості ($p \leq 0,05$).

Дослідження проводилося з дотриманням біоетичних норм Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1977 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень, наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу вченого України (2009).

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені нами дослідження дозволили здійснити порівняльний аналіз термінових змін у функціональному стані ЦНС старшокласників під впливом розумових та фізичних навантажень (табл. 1).

Таблиця 1 – Загальна кількість переглянутих підлітками кілець за 10 хвилин за умов впливу напруженої розумової та фізичної діяльності

Група	Тип навантаження	Qt до навантаження		Qt після навантаження	
			m_x		m_x
Волейболісти	Фізичне	1864,3	68,00	1918,1	68,26
Старшокласники	Розумове	1904,81	78,36	2204,10*	89,43

Примітка: * – $p < 0,05$.

Результати обстеження свідчать, що інтегральна психофізіологічна характеристика особи, якою є загальна працездатність, і яка оцінюється загальною кількістю переглянутих кілець (Q_t), старшокласників – учасників ЗНО, як до (недостовірно), так і після розумового навантаження (на 10 %, $p < 0,05$) була більшою, ніж у волейболістів в умовах спортивного тренування. Зазначимо, що післяробочі зміни характеризувалися у волейболістів недостовірним позитивним зрушенням (2,9 %), у той час як у старшокласників відбувався значний ($p < 0,05$) приріст розумової працездатності, що вказує на позитивний вплив процесу ЗНО на цю психофізіологічну характеристику.

Водночас зростання кількості обробленої інформації у юних спортсменів супроводжувалося і більшою якістю роботи, про що свідчить число пропущених і неправильно закреслених кілець за 10 хвилин (N_t), яке, порівняно із станом спокою за умов фізичного навантаження, було у середньому на 46,63 % меншим ($p < 0,05$), і на 13,9 % кращим, ніж у старшокласників під впливом розумової діяльності (табл. 2). Чітко простежується поліпшення якості розумової роботи в обох групах після специфічних навантажень, яке досягало у учасників ЗНО понад 50 % ($p < 0,001$).

Таблиця 2 – Кількість пропущених і неправильно закреслених підлітками кілець за 10 хвилин після напруженої розумової та фізичної діяльності

Група	Тип навантаження	Nt до навантаження		Nt після навантаження	
		($\bar{X}$)	m_x	($\bar{X}$)	m_x
Волейболісти	Фізичне	29,6	5,08	15,8*	3,37
Старшокласники	Розумове	35,69	1,49	18,0**	1,42

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Слід зазначити, що якість роботи волейболістів була вищою на всіх етапах дослідження. Разом з тим, вони демонстрували значну варіативність індивідуальних значень якості роботи як у стані спокою, так і після тренувань, що вочевидь обумовлювалося повсякденністю тренувального процесу, в той час як у учасників ЗНО жорсткість меж відповідної реакції ЦНС спричинялася більшим емоційним напруженням і мотивацією отримати високі оцінки за його результатами [3, 7, 14, 15].

Отже, такі психофізіологічні характеристики, як обсяг і якість виконаної розумової роботи, виявляють у підлітків залежність від виду адаптації – фізичної або розумової. Старшокласники, професійно орієнтовані і, відповідно, підготовлені до участі у ЗНО, демонструють більшу розумову працездат-

ність при дещо нищій її якості, що може пояснюватися психоемоційним впливом самого процесу ЗНО.

З метою вивчення функціональної рухливості нервової системи підлітків розраховувалася швидкість переробки інформації (S), яка опосередковано характеризує швидкість поширення нервових імпульсів, центральної переробки інформації і прийняття рішення, а також динамічність основних нервових процесів – збудження і гальмування (швидкість їх взаємозаміни), що обумовлює повсякденну поведінку особистості [4, 13, 14]. Аналіз одержаних даних демонструє, що швидкість переробки інформації у представників обох груп у стані спокою була однаковою і відповідала високому рівню (рис. 1).

Виконання тестових завдань після розумових і фізичних навантажень викликає у 91 % обстежених суттєве зростання швидкості переробки інформації. В значній мірі її збільшення відмічається після розумового навантаження (на 16,98 %), порівняно із змінами після фізичного навантаження (7,1 %). Отже, і за третім критерієм розумової працездатності показано позитивний вплив і розумових, і фізичних навантажень.

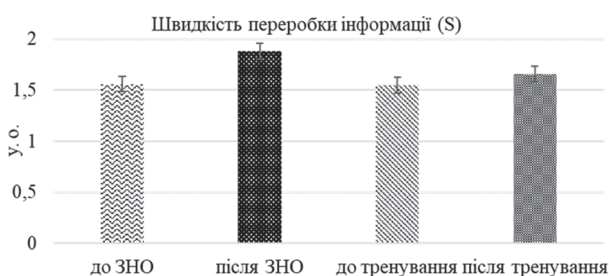


Рис. 1. Зміни швидкості переробки інформації підлітків за умов впливу напруженої розумової (старшокласники – учасники ЗНО) та фізичної діяльності (волейболісти)

Дослідження середньої точності роботи (A_t) обстежених, що характеризує здібність особи до диференціювання гальмівних і позитивних подразників, відбиває силу нервових процесів у ЦНС, за суттю подібно складній зорово-руховій реакції і визначає здатність людини до безпомилкового виконання завдань, виявило, що в обох групах обстежених відбувалося достовірне ($p < 0,05$) післяробоче підвищення середньої точності в діапазоні 6-7 відсотків та в обох випадках змінювалася від середнього до вище середнього рівня точності (рис. 2).

Цікаво відмітити, що за цим критерієм представники обох груп показали близькі результати, які підпорядковувалися нормальному розподілу, про що свідчать практично однакові значення середньоарифметичної, модальної та медіанної точності роботи.

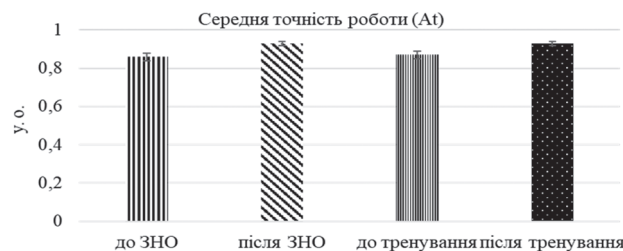


Рис. 2. Середня точність інтелектуальної роботи підлітків, за умов впливу напруженої розумової та фізичної діяльності

Аналіз отриманих даних за показником середньої продуктивності, який характеризує обсяг виконаної роботи (переробленої інформації) обстеженими за 10 хвилин (Pt), виявив високий рівень продуктивності як у волейболістів, які виконували фізичне навантаження, так і старшокласників, які виконували розумове навантаження, однак, останні демонстрували підвищення продуктивності на 16,11 % більше, ніж волейболісти після фізичного навантаження.

Амплітуда коливань середньої продуктивності ($P_{\max} - P_{\min}$) після фізичного навантаження волейболістів стала більшою на 29,74 % ніж старшокласників після розумового навантаження, та відповідала в обох групах обстежених високому рівню варіативності.

Отже, дослідження показало що високий рівень продуктивності підлітків характеризується значним її коливанням, що є негативним чинником для стабільного функціонального стану ЦНС. Відповідно, за такого співвідношення цих критеріїв будуть страждати результати діяльності.

Визначення здатності людини до тривалого підтримання рівня продуктивності без ознак втоми здійснювалося за допомогою коефіцієнту витривалості (Кр), який також характеризує силу нервового збуджувального процесу, резистентності нервових клітин до дії подразника [14]. Результати аналізу динаміки коефіцієнту витривалості виявили у стані спокою до розумового навантаження у 68,75 % старшокласників низький, у 25 % – високий і у 6,25 % – середній рівень витривалості. Після розумового навантаження у 90,63 % старшокласників Кр був на низькому, у 9,37 % – на високому рівні (рис. 3). Кр юних волейболістів як до, так і після фізичного навантаження відповідав низькому рівню. Отже, одержані результати схильють до висновку, з однієї сторони, про низьку розумову витривалість підлітків взагалі, а, з іншої, – про те, що ані напружена фізична, ані напружена розумова діяльність не сприяють покращенню означеної характеристики у цьому віці.

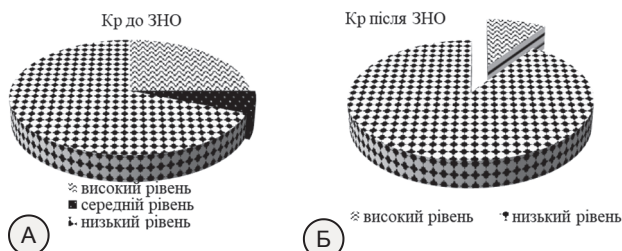


Рис. 3. Коефіцієнт витривалості підлітків, за умов впливу напруженої розумової (А – старшокласники – учасники ЗНО) та фізичної (Б – волейболісти) діяльності

Спроможність людини до константного підтримання встановленого рівня точності (At) без ознак втоми, тобто витривалість розумової діяльності вивчалася за допомогою коефіцієнту точності (Та), що дозволило визначити обстежених, які найменш ефективні будуть у діяльності, що висуває підвищені вимоги до точності роботи, як у нашому випадку: за великої кількості помилок у ситуаційних видах спорту, яким є волейбол, так і у роботі над завданнями ЗНО, позитивних результатів очікувати марно (рис. 4).

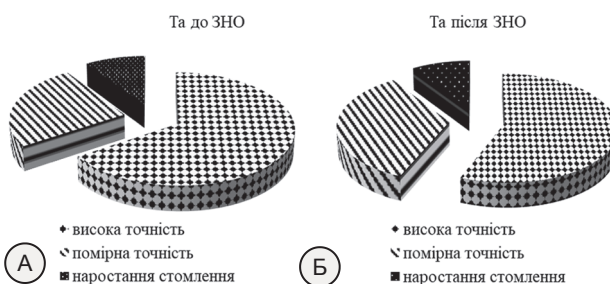


Рис. 4. Коефіцієнт точності розумової роботи учасників ЗНО, за умов впливу напруженої розумової діяльності (А – до ЗНО, Б – після ЗНО)

Встановлено, що коефіцієнт точності у 65,63 % обстежених старшокласників до розумового навантаження був на високому, у 25,00 % – на помірному рівні, 9,37 % школярів демонстрували наростання стомлення.

Після напруженого розумового навантаження висока точність спостерігалася у 56,25 % обстежених, 34,37 % – мали помірну точність та 9,38 % – наростання стомлення. Під впливом фізичного навантаження у волейболістів коефіцієнт точності залишався без значних змін. Тобто можна резюмувати, що напружена розумова діяльність за програмою ЗНО з біології знижувала точність роботи за тестом Ландольта.

Нами розраховувалося співвідношення динаміки продуктивності (P) та точності (A) роботи.

Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що точність (A) у обстежених під впливом

розумового навантаження поступово знижувалася. Так, у підлітків на початковому етапі обстеження (4-а хв) спостерігалася невелике зниження точності, яка у кінці роботи підвищилася до вихідного рівня (рис. 5).

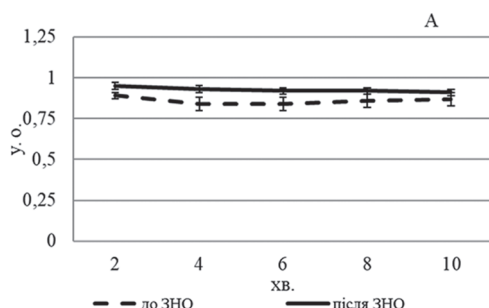


Рис. 5. Співвідношення динаміки точності роботи підлітків до та після ЗНО за умов впливу напруженої розумової діяльності

Вивчення динаміки продуктивності (P) у обстежених свідчило про її підвищення після напруженого розумового навантаження та демонструвало поступове зниження від початку до кінця роботи за таблицями Ландольта як до, так і після ЗНО (рис. 6).

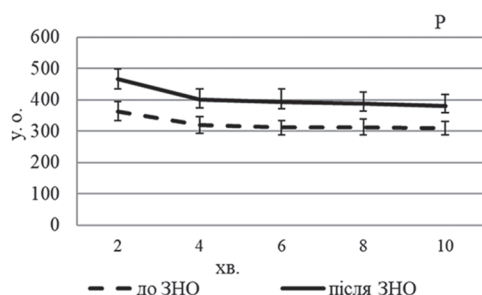


Рис. 6. Співвідношення динаміки продуктивності роботи підлітків до та після ЗНО за умов впливу напруженої розумової діяльності

Вивчення характеру змін продуктивності в процесі виконання завдання і зіставлення її з динамікою точності дозволили дійти висновку про надійність роботи, яка визначала ймовірність підтримки ефективності діяльності за наявності ознак втоми. Отримані дані свідчать про низьку надійність працездатності обстежуваних старшокласників. Постійне падіння продуктивності, яке починалося практично на початку роботи, при середньому або низькому рівні точності відображало ранній розвиток ознак втоми.

Обстеження юних волейболістів дозволило констатувати, що до фізичного навантаження вони мали низький рівень надійності, після тренування – середній.

Дослідження термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків виявило низькі та середні якісні ознаки їх розумової працездатності у стані спокою, які під впливом тестування за програмою ЗНО та фізичного тренування мали тенденцію до підвищення. Кількісні результати характеризувалися до навантаження вище за середні і високими показниками. Вказані властивості підвищувалися у старшокласників після тестування за ЗНО, але знижувалися у волейболістів після фізичного тренування.

Проведене дослідження свідчить про необхідність корекції функціонального стану ЦНС підлітків. Особливої уваги потребують школярі, які мали прояви інертності нервової системи, незважаючи на те, що відносилися до підготовлених, професійно-орієнтованих учнів. Отже, інертність нервової системи може стати причиною неуспішності в школі, якщо дана особливість не враховується, а навчальне навантаження надмірне або невірно організоване. Підвищене напруження нейроендокринних механізмів може бути викликане вимушеністю працювати в загальному, занадто швидкому темпі. Таким дітям, на думку фахівців [2, 6, 9] необхідний індивідуальний темп навчальної діяльності для повного розкриття наявних у них здібностей. На жаль, вчителі та батьки не завжди звертають увагу на відповідність навчального навантаження функціональним можливостям дитячого організму, провокуючи напруження або зрив адаптації, які у значній мірі притаманні підлітковому віку.

Крім того, спостереження та корекція функціонального стану ЦНС має особливе значення у зв'язку з тим, що майбутні абітурієнти закладів вищої освіти зіткнуться з різноманітними видами розумової діяльності та складністю завдань технічного, біологічного, соціального змісту, які під час вступної кампанії та у процесі навчання повинні розв'язуватись у обмежений відрізок часу. Нерідко, внаслідок цього, розумова і творча активність перевищує адаптаційні можливості людини. Одним із шляхів поліпшення функціонального стану ЦНС є використання раціонально побудованої рухової активності, яка вирішує проблеми дисгармонійності між фізичним та розумовим компонентами особистісного розвитку, стимулює фізичну і розумову працездатність. Розвиток витривалості, продуктивності, точності, надійності та працездатності ЦНС, з урахуванням особливостей вищої нервової діяльності індивіда, має особливе значення в умовах сучасних вимог системи освіти.

Висновки

1. Аналіз сучасної науково-методичної літератури, узагальнення досвіду провідних фахівців і результатів власних досліджень свідчать про відсутність

коректної класифікації напруженості розумової діяльності учнівської молоді та комплексних методів оцінки адаптаційних процесів до здійснюваної роботи, у зв'язку з чим питання контролю термінових змін функціонального стану організму, зокрема центральної нервової системи, лишатимуться актуальними.

2. Дослідження термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків виявило, що швидкість переробки інформації та середня продуктивність роботи в значній мірі збільшувалися після розумового навантаження у старшокласників, середня точність підвищувалася в обох групах обстежених. Коефіцієнт витривалості, як у більшості старшокласників, так і волейболістів був на низькому рівні до та після розумового навантаження. Коефіцієнт точності старшокласників до розумового навантаження був на високому рівні, але після напруженого розумового навантаження кількість обстежених старшокласників, які мали високий рівень, знизилася. Під впливом фізичного навантаження у волейболістів коефіцієнт точності залишався без значних змін.
3. Аналіз характеру змін продуктивності в процесі виконання завдання і зіставлення її з динамікою точності свідчать про низьку надійність працездатності обстежуваних обох груп у стані спокою,

яка підвищилася у волейболістів до середнього рівня, але мала тенденцію до зниження у старшокласників, яке починалося практично на початку роботи та відображало ранній розвиток ознак втоми.

4. Дослідження термінових змін функціонального стану центральної нервової системи підлітків виявило низькі та середні якісні ознаки їх розумової працездатності у стані спокою, які під впливом тестування за програмою ЗНО та фізичного тренування мали тенденцію до підвищення. Кількісні результати характеризувалися до навантаження вище за середні і високими показниками. Вказані властивості підвищувалися у старшокласників після тестування за ЗНО, але знижувалися у волейболістів після фізичного тренування, що обумовлює необхідність корекції функціонального стану центральної нервової системи осіб підліткового віку з метою усунення дисгармонійності між фізичним та розумовим компонентами їх особистісного розвитку та підвищення адаптаційних можливостей.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні термінових змін функціонального стану центральної нервової системи, її властивостей в залежності від віку, статі та характеристик чинників впливу.

References

1. Bezrukih MM, Sonkin VD, Farber DA. *Vozrastnaya fiziologiya (fiziologiya razvitiya rebyonka)* [Age physiology (physiology of child development)]. Uchebnoye posobie. M: Izdatelskiy tsentr «Akademiya»; 2007. 416 p. [Russian]
2. Kurinna VV. Vplyv fizichnogo vyhovannya na rozumovu pratsezdatsnist shkolyariv [The impact of physical education on the mental performance of schoolchildren]. *Teoriya ta metodika fizichnogo vihovannya*. 2009; 11: 16–35. [Ukrainian]
3. Lyzogub VS, Makarenko MV, Koval YuV. Tochnist sensomotornoyi reaktyvnosti yak kryterij ocinky zrivnovazhenosti nervovyyh procesiv [Accuracy of sensorimotor reactivity as a criterion steadiness of nervous processes]. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2015; III(7/58): 35–8. [Ukrainian]
4. Makarenko MV, Lyzogub VS. Maksymalnyj temp ruhovyyh reakcij lyudyny ta vlastyvoli osnovnyh nervovyyh procesiv [Maximal rate of moving reactions in humans and peculiarities of basic nervous processes]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2002; 48(5): 62–6. [Ukrainian]
5. Mantrova IN. *Metodicheskoe rukovodstvo po psihofiziologicheskoy i psihologicheskoy diagnostike* [Methodical guide for psychophysiological and psychological diagnostics]. OOO «Nejrosoft»; 2008; 216 p. [Russian]
6. Revenko EM, Salnikov VA. Sootnoshenie dinamiki dvigatelnyh i umstvennyh sposobnostej u studentov [The ratio of the dynamics of motor and mental abilities in students]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2008; 11: 24–30. [Russian]
7. Smirnov VM, Yakovlev VN. *Fiziologiya centralnoj nervnoj sistemy* [Physiology of the central nervous system]. Ucheb posobie. M: Akademiya; 2004. 352 p. [Russian]
8. Buzsáki G, Kaila K, Raichle M. Inhibition and brain work. *Neuron*. 2007; 56(5): 771–83. PMID: 18054855. PMCID: PMC2266612. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.11.008
9. Yuhimenko LI, Homenko SM, Kyenko VM, Furtatova SV. Zv'yazok indyvidualno-typologichnyh osoblivostej VND z reakciyami sercevo-sudynnoyi sistemy na rozumovi navantazhennya riznogo stupenya skladnosti [Connection of individual typological properties HNP with reaction of the cardiovascular system on mental loads of varying difficulty]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2006; 52(2): 85–6. [Ukrainian]
10. Grosbras MH, Leonards U, Lobel E, Poline JB, LeBihan D, Berthoz A. Human cortical networks for new and familiar sequences of saccades. *Cereb Cortex*. 2001; 11(10): 936–45. PMID: 11549616. DOI: 10.1093/cercor/11.10.936
11. Shevchenko SE, Prohorova EF. Ustanovlenie standartu prohodnogo balla: validnost, nadezhnost, praktichnost [Standard Setting: validity, reliability, practicality]. *45th International Philological Conference*. Atlantis Press. 2017; 122: 484–7. [Russian]

12. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*. 2004; 8(9): 418–25. PMID: 15350243. DOI: 10.1016/j.tics.2004.07.008
13. Bosenko AI, Dolgiyer YeV. Osoblivosti terminovoyi adaptaciyi centralnoyi nervovoyi sistemi volejbolistiv [Features of urgent adaptation of teen volleyball players' central nervous system]. *Sumy: Sumskyj derzhavnyj pedagogichnyj universytet imeni AS Makarenka*. 2018; 3(77): 27–38. [Ukrainian]
14. Sysoev VN. *Test E Landolta: diagnostika rabotosposobnosti* [E Landolt test: diagnostics of work capacity]. Metodicheskoe rukovodstvo. SPb: Imaton; 2003. 31 p. [Russian]
15. Bosenko AI, Dolgiyer YeV. Otsinka funktsionalnyh mozhlyvostej centralnoyi nervovoyi systemy yunakiv [Estimation of functional possibilities central nervous system of young men]. *Chernigiv: Chernigivskyj natsionalnyj pedagogichnyj universitet imeni TG Shevchenka*. 2017; 143: 139–43. [Ukrainian]

УДК 612.821.34:796

ВЛИЯНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ И ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА УМСТВЕННУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПОДРОСТКОВ

Босенко А. И., Долгийер Е. В., Плиско В. И., Глущенко И. И., Топчий М. С.

Резюме. Целью исследования было изучение особенностей срочных изменений функционального состояния центральной нервной системы подростков в условиях воздействия напряженной умственной деятельности и физических нагрузок.

В работе проведен сравнительный анализ особенностей срочных реакций центральной нервной системы 11 мальчиков (будущих абитуриентов) под влиянием умственной нагрузки в виде пробного внешнего независимого оценивания по биологии и группы подростков волейболистов (n=10) при условии выполнения специфических физических нагрузок (тренировок). Оценка функционального состояния центральной нервной системы проводилась с помощью методики Э. Ландольта, которая относится к группе корректурных тестов.

Анализ характера изменений критериев умственной продуктивности свидетельствует о низкой надежности работоспособности обследуемых обеих групп в состоянии покоя. Под влиянием специфических нагрузок основные показатели интеллектуальной работоспособности оптимизировались у волейболистов до среднего уровня, но проявляли тенденцию к снижению у старшеклассников, что отмечалось уже в начале работы и отражало раннее развитие признаков утомления.

Исследование срочных изменений функционального состояния центральной нервной системы подростков выявило низкие и средние качественные признаки их умственной работоспособности в состоянии покоя, которые под воздействием тестирования по программе внешнего независимого оценивания и физической тренировки также имели тенденцию к повышению. Количественные результаты характеризовались до нагрузки выше среднего и высокими показателями у обеих групп. Указанные свойства повышались у старшеклассников после тестирования по программе внешнего независимого тестирования, но снижались у волейболистов после физической тренировки, что обуславливает необходимость коррекции функционального состояния центральной нервной системы лиц подросткового возраста с целью устранения дисгармоничности между физическим и умственным компонентами их личностного развития и повышения адаптационных возможностей.

Ключевые слова: умственная работоспособность, подростки, центральная нервная система.

UDC 612.821.34:796

Influence of Intellectual and Physical Loads on Teens' Mental Work Capacity

Bosenko A. I., Dolgier E. B., Plisko V. I., Glushchenko I. I., Topchii M. S.

Abstract. Modern requirements for the mental work capacity of adolescents, which are determined by productivity, duration, depth and direction of changes in the mobility of nerve processes, often exceed students' adaptive capabilities. Therefore, the study and careful assessment of the functional state of the central nervous system of this contingent has particular relevance in terms of solving the issues of control and management of the process of health protection and improvement.

The purpose of the research was to study the features of urgent changes in the functional state of teens' central nervous system in the conditions of intense mental and physical activity.

Material and methods. In our study, we carried out a comparative analysis of urgent changes in the functional state of the central nervous system in 11 boys (future applicants to higher educational institutions) under the influence of mental load in the form of External Independent Testing in biology and a group of teens, volleyball players (n = 10), in the condition of performing specific physical load (training). Assessment of the functional

state of the central nervous system was carried out using the E. Landolt method, which belongs to the group of proof-reading tests.

Results and discussion. The research of urgent changes in the functional state of teens' central nervous system revealed that the speed of information processing and average productivity increased greatly after high school students' mental workload, the average accuracy increased in both groups. The coefficient of endurance, turned out to be low before and after the mental load in both groups of high school students and volleyball players. The coefficient of accuracy of high school students before mental load was high, but after an intense mental load, the number of students who had a high rate decreased. Under the influence of physical loads, the coefficient of accuracy remained unchanged in volleyball players.

The analysis of the nature of productivity changes in the process of doing the task and comparing it with the dynamics of accuracy proves a low reliability of work capacity of the both examined groups at rest, which has increased in volleyball players to an average level after loads. Although it had a downward trend in high school students at the beginning of work and demonstrated early developing signs of fatigue. We also revealed low and medium quality signs of teens' mental work capacity at rest, which under the influence of testing according to the program of External Independent Testing and physical training tended to increase. Quantitative results in both groups were characterized as being above average and high level before the load. These properties increased in high school students after and during the External Independent Testing, but decreased in volleyball players after physical training.

Conclusion. Thus, the study proved necessary to correct the functional state of the central nervous system of adolescents in order to eliminate the disharmony between the physical and mental components of their personal development and increase adaptive capabilities.

Keywords: mental work capacity, teens, central nervous system.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.309
УДК 612.67:159.922.63:159.944.4

Боярська З. О.

АНТИГЛІКАЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ СТАРІННЯ

Донецький національний університет імені Василя Стуса,
Вінниця, Україна

z.boiarska@gmail.com

У статті викладені оглядові дані про сучасні теорії старіння, яке є складним процесом, що відбувається під впливом ендогенних та екзогенних факторів. Серед зовнішніх факторів старіння шкіри, безперечно, найбільший вплив мають ультрафіолетове випромінювання, вплив ксенобіотиків та нерациональне харчування. Особлива увага приділяється розгляду сучасних біомаркерів старіння шкіри, які дають змогу встановити тип старіння шкіри, провідні механізми старіння шкіри та підібрати адекватну стратегію профілактики старіння шкіри. На сьогоднішній день розглядають та активно вивчають такі біомаркери старіння, як активні форми кисню, порушення функцій мітохондрій, зниження активності антиоксидантних механізмів захисту (за рахунок процесів вільнорадикального окислення), пошкодження ДНК (за рахунок впливу ультрафіолетового опромінення), вкорочення теломерів та зниження активності теломераз (за рахунок хроностаріння) і можливостей збільшення їх активності.

Особлива увага приділяється процесам глікації, їх механізмам та ролі кінцевих продуктів глікації в розвитку оксидативного та глікаційного стресу. Виділяється два напрями: пошук речовин, які інгібують утворення кінцевих продуктів глікації, та пошук речовин, які порушують структуру кінцевих продуктів глікації. Дана характеристика речовин, що активно досліджуються в наш час і мають антиглікаційний вплив (аміногуанідин, тіамін, піридоксимін, метморфін, карнозин, α -ліпоева кислота, екстракти рослин).

Метою даної роботи стали визначення основних поглядів на механізми старіння та аналіз речовин, які знижують глікацію білків за даними літературних джерел.

У статті доведено, що на основі теорії глікації, як однієї з сучасних теорій старіння шкіри, кількість кінцевих продуктів глікації накопичується в шкірі, що призводить до розвитку глікаційного та оксидативного стресу та незворотніх змін у структурі колагену та інших білків шкіри. Проте, вживання речовин, які знижують глікацію та мають антиоксидантні властивості, є важливою складовою програм профілактики старіння шкіри та корекції видимих

ознак старіння шкіри, що і обумовлює актуальність даної оглядової статті.

Ключові слова: старіння, глікація, глікаційний стрес, оксидативний стрес, антигліканти.

Вступ. Старіння – це складний біологічний процес, який включає в себе внутрішні зміни, що протікають під впливом зовнішніх факторів (харчування, хвороби, зовнішнє середовище) [1]. Разом з організмом старіє і шкіра. Старіння шкіри, науковці розглядають як безперервний процес, який викликають внутрішні та зовнішні фактори [2, 3]. Серед внутрішніх факторів старіння шкіри насамперед виділяють: спадковість (1 з 3 людей мають генетичну схильність до розпаду колагену, у 1 з 2 людей слабкий захист проти глікації, у 2 з 5 людей шкіра генетично погано захищена від шкідливого впливу ультрафіолетових променів, 1 з 2 людей генетично схильна до зменшеного захисту антиоксидантами, у 4 з 5 людей гени є причиною занадто чутливої шкіри), стрес, ендотоксикоз, пов'язаний з патологією внутрішніх органів, стан імунної системи, стан ендокринної системи.

Серед зовнішніх факторів старіння шкіри, безперечно, найбільший вплив мають ультрафіолетове випромінювання, вплив ксенобіотиків та нерациональне харчування. Слід відмітити, що механізми змін у шкірі під впливом різних факторів відрізняються та викликають різні візуальні ефекти на шкірі [4, 5].

Метою даної роботи стали визначення основних поглядів на механізми старіння та аналіз речовин, які знижують глікацію білків за даними літературних джерел.

Огляд та обговорення. Дослідження останніх років призвели до виділення таких основних механізмів старіння шкіри: хроностаріння, в якому провідним фактором є час, фотостаріння, де основним руйнівним фактором є вплив ультрафіолетових променів, та глікостаріння, в якому основну роль відводять реакції Майара.

Фотостаріння та глікаційний стрес є основними причинами деструктивних змін у шкірі [6]. Впливаючи на шкіру людини, ультрафіолетові промені

змінюють обмін речовин в епідермісі, інактивують ферменти, сприяють десквамації рогового шару. Насамперед це пов'язано з впливом ультрафіолету на нуклеїнові кислоти клітин. Основна роль у дії УФ–випромінювання на клітини належить хімічним змінам у ДНК: піримідинові сполуки (головним чином тимін), під час поглинання квантів УФ–випромінювання утворюють димери, які перешкоджають нормальному подвоєнню (реплікації) ДНК при підготовці клітини до ділення. Це може призводити до загинів клітин або зміни їхніх спадкових властивостей [7].

Під час старіння збільшення кількості вільних радикалів викликає окислювальне пошкодження майже в кожному компоненті клітини [8]. Вважається, що активні форми кисню генерують до 50000 пошкоджень ДНК на клітину людини на день [9]. Оксидативний стрес є наслідком використання кисню при аеробному диханні живими організмами і визначається як постійна умова дисбалансу між утворенням активних форм кисню і здатністю ендогенної антиоксидантної системи їх детоксикації. Теорія оксидативного стресу була підтверджена у багатьох дослідженнях на тваринах, в результаті було продемонстровано, що підтримка клітинного гомеостазу і біомолекулярної стабільності та цілісності мають вирішальну роль для профілактики старіння [10]. Відповідно до теорії старіння, яка заснована на впливі вільних радикалів, старіння викликане саме пошкодженнями, які виникають внаслідок роботи вільних радикалів [11, 12].

Проте, існує думка, що вільнорадикальна теорія старіння послужила в певний період розумінню процесів старіння, але в нинішній формі вона обмежує подальший прогрес в цій області [13].

Мітохондріальна теорія старіння постулює, що накопичення вільних радикалів призводять до пошкоджень мембран мітохондрій і мітохондріальних ДНК [14]. Існує думка, що мітохондрії з плином часу стають «протікаючими», починають вивільняти активні форми кисню, що призводить до ядерної нестабільності генома [15]. На сьогоднішній день накопичено багато доказів ролі мітохондріальної дисфункції і активних форм кисню у розвитку вікових захворювань. Так, встановлено, що накопичення соматичних мутацій мітохондріальної ДНК не тільки є важливим фактором старіння людини, а й відіграє вирішальну роль в прогресуванні раку [16]. Результати ряду досліджень демонструють, що високий, індукований глюкозою, окислювальний стрес сприяє аутофагії через мітохондріальні пошкодження клітин. Автори припускають, що попередження виникнення окислювального стресу може бути новою терапевтичною метою роботи з пацієнтами, хворими на цукровий діабет [17]. При дослі-

дженні факторів ризику та причин хвороби Альцгеймера було також встановлено, що окислювальний стрес є одним з факторів розвитку цієї хвороби [18].

Ряд недавніх експериментальних досліджень ставить під сумнів мітохондріальну вільнорадикальну теорію, що приводить до появи нових, таких, наприклад, як теорія вікової дисфункції мітохондрій. Ці нові гіпотези базуються головним чином на уявленні про те, що, не дивлячись на шкідливу роль, активні форми кисню є важливими сигнальними молекулами, які опосередковують стресові реакції в цілому і стресову реакцію на вікові пошкодження [19]. Деякі докази вказують на мітохондріальну дисфункцію як основний фактор старіння серцево–судинної системи. Крім зменшеної біоенергетичної ефективності, пошкоджені мітохондрії утворюють підвищену кількість активних форм кисню, що має негативний вплив на структуру і функції серцево–судинної системи. Вікове накопичення дисфункціональних мітохондрій, можливо, є результатом поєднання порушення кліренсу пошкоджених органел аутофагією та недостатнього поповнення клітинного пулу мітохондрій мітохондріогенезом [20].

Останнім часом все більшу роль в процесі старіння відводять глікаційному стресу. Вперше глікацію описав Луї Каміл Майар в 1912 році, коли в результаті цієї реакції виявив потемніння продуктів під час термічної обробки (утворення коричневої скоринки) [21]. Майже 50 років по тому вчені довели участь глікації в різній патології людського організму. Реакція сприяє повільній продукції високореактивних токсичних сполук, які називаються «кінцевими продуктами посиленої глікації» – AGEs. Неферментативна реакція між кетонами та альдегідами і аміногрупами білків, ліпідів та нуклеїнових кислот сприяє старінню макромолекул шкіри і розвитку та прогресуванню ряду вікових захворювань, особливо судинних ускладнень діабету, хвороби Альцгеймера, росту та метастазуванню раку, інсулінорезистентності та дегенеративним захворюванням кісток. В умовах гіперглікемічного та окислювального стресу цей процес починається із взаємодії карбонільної групи глюкози та аміногрупи будь–якої біомолекули: на першому етапі утворюється нестабільна основа Шиффа, яка відразу у процесі ізомеризації (перетворення Амадорі) призводить до формування стабільніших за основи Шиффа кетоамінів, або продуктів Амадорі [22]. Інша загальна назва продуктів Амадорі, які є похідними гексоз, – фруктозаміни [23].

Протягом кількох днів або тижнів ці продукти ранньої глікації піддаються подальшим реакціям та перегрупуванням, перетворюючись на зшиті,

флуоресцентні похідні білків, кінцеві продукти посиленої глікації.

Встановлено, що найчастіше агентами глікації в біологічних системах є редуруючі вуглеводи, такі як глюкоза, фруктоза, арабіноза, галактоза, маноза, мальтоза, оскільки вони у відносно високих концентраціях знаходяться в живих організмах. Слід зауважити, що вуглеводи відрізняються між собою здатністю до глікації. Зокрема, глюкоза вважається однією з найменш активних серед моносахаридів, які вступають в реакцію Майяра у фізіологічних умовах [24]. У зв'язку з цим, обмеження калорійності харчування та зниження вживання вуглеводів є однією з першочергових задач у харчуванні людини. Кінцеві продукти глікації білків, на сьогоднішній час, представляють собою проблему в області біологічних та медичних досліджень у зв'язку з тим, що вони можуть стати патогенними і призвести до ряду патологій, включаючи діабетичні ускладнення та серцево-судинні захворювання [25].

Автори оригінального дослідження пропонують розглядати кінцеві продукти глікації білків як запальні та ліпоокислювальні біомаркери, що мають прогностичний потенціал у виникненні серцево-судинних захворювань [26].

Але, на жаль, деякі агенти глікації завдяки наявності кількох карбонільних груп виявляють активність, у десятки тисяч разів вищу порівняно із глюкозою. Найреакційноздатнішими є α - і β -ненасичені альдегіди, діальдегіди та кетоальдегіди. Деякі з них можуть мати екзогенне походження. Наприклад, акролеїн, кротональдегід, ацетон і формальдегід є поширеними промисловими забруднювачами, які здатні швидко проникати в організм із довілля. Інші екзогенні джерела – цигарковий дим, харчові добавки, продукти фармацевтичного та косметичного виробництва. Велика кількість метилглюкоз утворюється під час приготування та зберігання харчових продуктів. Так, багато мікроорганізмів здатні продукувати метилглюкозаль під час ферментації. Наприклад, дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* здійснюють його синтез у процесі виготовлення вина. Вивільнення метилглюкозаль в середовище ферментації молока відбувається внаслідок діяльності *Lactobacillus* sp. Відомо, що *Escherichia coli*, так само як і *S. cerevisiae* та багато інших мікроорганізмів, має метилглюкозальсинтазу. Також джерелом метилглюкозаль може бути фотодеградація ліпідів та їхніх похідних. Відомо, що метилглюкозаль може утворюватися в питній воді, особливо під час її хлорування та озонування [27].

Таким чином, для зниження рівня глікації в організмі необхідне обмеження впливу і екзогенних чинників.

Речовини, які можуть обмежувати реакцію Майяра, частково досліджені. Деякі з них проходять клінічні дослідження. Виділяється два напрямки: пошук речовин, які інгібують утворення AGEs, та пошук речовин, які порушують структуру AGEs. Одним з перших був відкритий аміногуанідин. Дослідження цієї речовини показали, що він інгібуює глікацію білків [28]. Встановлено, що використання аміногуанідину зменшує маркери окислення, запальні цитокіни, та збільшує кількість антиоксидантів і протизапальних цитокінів [29]. Проте, існують дані про його недостатню ефективність та наявність побічних ефектів (грипоподібний синдром, васкуліт, анемія) [30]. Наразі аміногуанідин використовують як речовину порівняння у методах досліджень антиглікуючих властивостей речовин [31].

Вітамін B1 (тіамін) – також є поширеним антиглікантом. Тіамін в значній мірі попереджає оксидативний стрес та знижує глікацію [32].

Основні кількості тіаміну людина отримує з рослинною їжею. Багаті на тіамін пшеничний хліб з борошна грубого помелу, соя, квасоля, горох, шпинат. Менший вміст тіаміну в картоплі, моркві, капусті. З тваринної їжі вмістом тіаміну виділяються печінка, нирки, мозок, свинина, яловичина, також він міститься в дріжджах. У молоці його міститься близько 0,5 мг / кг. Вітамін B1 синтезується деякими видами бактерій, що становлять мікрофлору товстого кишечника.

Антиглікуюча активність була виявлена у піридоксиміну, який бере участь в декарбоксилюванні та трансамінуванні і гальмує утворення продуктів Амадорі. Найефективніша форма вітаміну B6 – піридоксаль-5'-фосфат. У дослідженнях одна з форм вітаміну B6 (піридоксамін) показала здатність пригнічувати глікацію в 6 разів сильніше, ніж метформін. А піридоксаль-5'-фосфат робить це ще в 4 рази сильніше і є найпотужнішим засобом для пригнічення глікації, відомим нам. Піридоксамін утворює стабільні комплекси з іонами металів, які каталізують окислювальні реакції, що протікають на пізніх стадіях каскаду глікації білків. Він також реагує з реакційноздатними карбонільними сполуками, які утворюються в якості побічних продуктів глікації білків, тим самим попереджаючи подальше пошкодження білків [33].

В наш час метморфін – єдиний бігуанід, рекомендований до використання Європейською групою по розробці тактики ведення хворих на цукровий діабет 2 типу (European NIDDM Policy Group, 1993). Міжнародна федерація діабету у своєму керівництві по цукровому діабету в 1999 році назвала метморфін першим у списку рекомендованих до використання пероральних цукрознижуючих препаратів. Встановлена його профілактична дія

при гіпертонії, яка розвинулась на фоні вагітності [34].

Метморфін міститься у багаторічній кореневищній трав'янистій рослині козлятник лікарському [35].

Карнозин (β-аланін–L-гістидин) – дипептид, який складається із залишків амінокислот β-аланіну і гістидину. Він міститься у тканинах мозку у високих концентраціях. Дослідження показали, що карнозин має антиоксидантні властивості (видаляє активні форми кисню та ненасичені альдегіди, які утворюються з окислених жирних кислот клітинних мембран в процесі окислювального стресу). Встановлено, що карнозин є інгібітором глікації. Пероральний прийом харчових добавок з карнозином може покращувати зовнішній стан шкіри та зменшувати дрібні зморшки [36]. Крім того, карнозин розглядають в якості нейропротекторного засобу [37].

Іншим важливим інгібітором глікації є α-ліпоева або тіоктова кислота та проміжний продукт її обміну – дигідроліпоева кислота, які відносяться до найбільш ефективних ендогенних антиоксидантів. Тіоктова кислота реверсує вік-залежне зниження активності мітохондріальних ферментів і, таким чином, знижує підвищений ризик окислювального пошкодження, притаманного процесу старіння [38]. В організмі людини α-ліпоева кислота знаходиться в мітохондріях кожної клітини. Вона синтезується з октанової кислоти та цистеїну у невеликих кількостях. Проте її синтез з віком знижується, а добова доза збільшується за рахунок окислювального стресу.

Додатковим джерелом α-ліпоевої кислоти є продукти тваринного походження (червоне м'ясо, печінка, серце та нирки) та рослинного (картопля, шпинат, броколі, брюсельська капуста, томати, горох, рис) [39].

Антиглікаційну дію встановлено у шкірки гранату, він є природним джерелом фенольних сполук. Було досліджено інгібування ферменту α-амілази та α-глюкозидази, встановлено антиоксидантні та цитопротекторні властивості екстракту шкірки гранату [40].

Екстракти розмарину, розторопші, шавлії, майорану, імбиру, запашного перцю, кориці, зеленого чаю, куркуми, граната, яблука, чорниці і бурих водоростей є інгібіторами AGEs при місцевому застосуванні на шкірі людини. У порівняльному дослідженні протестовані екстракти 24 трав і спецій у зв'язку з їх здатністю пригнічувати глікацію альбуміну *in vitro*. В результаті екстракти спецій зарекомендували себе як більш сильні інгібітори глікації, ніж рослинні екстракти. Екстракти імбиру, кориці, запашного перцю і гвоздики є потужною зброєю в боротьбі з глікацією. Екстракти шавлії, майорану і розмарину також ефективні, але в меншому ступені [41, 42].

Слід відмітити, що активно проводяться дослідження впливу фізичного навантаження на оксидативний та глікаційний стрес. Так, було встановлено, антиоксидантний та гіпоглікемічний ефект тренувань по тайцзи у літніх людей з метаболічним синдромом [43].

Висновки. Таким чином, стратегічними задачами в розробці програм щодо зниження глікаційного старіння є з'ясування механізмів зниження впливу екзогенних чинників глікації, зменшення вживання вуглеводів та збільшення у раціоні харчування продуктів, які мають антиглікаційні властивості.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження механізмів глікаційного стресу та його профілактики, розробка схем вживання антиглікаційних препаратів та вдосконалення рекомендацій по режиму харчування людей дасть змогу в значній мірі покращити здоров'я нації та збільшити тривалість життя населення.

References

1. Getoff N Anti-aging and aging factors in life. The role of free radicals. *Radiation Physics and Chemistry*. 2007; 76(10): 1577–86.
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science*. 2008; 30(2): 87–95. PMID: 18377617. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x
3. Vierkötter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4(3): 227–31. PMID: 23467702. PMCID: PMC3583881. DOI: 10.4161/derm.19858
4. Fischer GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337(20): 1419–28. PMID: 9358139. DOI: 10.1056/NEJM199711133372003
5. Flament F, Bazin R, Laquieze S, Rubert V, Simonpietri E, Piot B. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2013; 6: 221–32. PMID: 24101874. PMCID: PMC3790843. DOI: 10.2147/CCID.S44686
6. Gkogkolou P, Bohm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 259–70. PMID: 23467327. PMCID: PMC3583887. DOI: 10.4161/derm.22028
7. Grebneva EA. Priroda i vozmozhnyie mehanizmyi obrazovaniya potentsialnyih mutatsiy, vznikayuschih pri poyavlenii timinovyih dimerov posle oblucheniya dvuhtsepochechnoy DNK ultrafioletovym svetom. *Biopolimeri i klitina*. 2002; 18 (3): 205–18. [Russian]

8. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res.* 2006; 40(12): 1230–8. PMID: 17090411. DOI: 10.1080/10715760600911303
9. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature.* 1993; 362(6422): 709–15. PMID: 8469282. DOI: 10.1038/362709a0
10. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Melnikova TI, Porozov YuB, Terentyev AA. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation products (ALEs and AGE) in the field of aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 14; 2019: 3085756. PMID: 31485289. PMCID: PMC6710759. DOI: 10.1155/2019/3085756
11. Park DC, Yeo SG. Aging. *Korean Journal of Audiology* 2013; 17(2): 39–44. PMID: 24653904. PMCID: PMC3936540. DOI: 10.7874/kja.2013.17.2.39
12. Vina J, Borrás C, Abdelaziz KM, García-Valles R, Gómez-Cabrera MC. The free radical theory of aging revisited: The cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19(8): 779–87. PMID: 23841595. PMCID: PMC3749699. DOI: 10.1089/ars.2012.5111
13. Gladyshev VN. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(4): 727–31. PMID: 24159899. PMCID: PMC3901353. DOI: 10.1089/ars.2013.5228
14. Harman D. The biologic clock: The mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972; 20(4): 145–7. PMID: 5016631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x
15. Samper E, Nicholls DG, Melov S. Mitochondrial oxidative stress causes chromosomal instability of mouse embryonic fibroblasts. *Aging Cell.* 2003; 2(5): 277–85. PMID: 14570235. DOI: 10.1046/j.1474-9728.2003.00062.x
16. Lee HC, Chang CM, Chi CW. Somatic mutations of mitochondrial DNA in aging and cancer progression. *Ageing Res Rev.* 2010; 9: 47–58. PMID: 20816876. DOI: 10.1016/j.arr.2010.08.009
17. Victor VM, Rocha M, Herance R, Hernandez-Mijares A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(36): 3947–58. PMID: 22188447. DOI: 10.2174/138161211798764915
18. Ramamoorthy M, Sykora P, Scheibye-Knudsen M, Dunn C, Kasmer C, Zhang Y, et al. Sporadic Alzheimer disease fibroblasts display an oxidative stress phenotype. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53(6): 1371–80. PMID: 22885031. PMCID: PMC4617209. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.018
19. Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Intern Med.* 2013; 273(6): 529–43. PMID: 23432181. PMCID: PMC3675642. DOI: 10.1111/joim.12055
20. Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, Balagopal G, Calvani R, Leeuwenburgh C. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: From mechanisms to therapeutics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(4): 459–76. PMID: 23748424. PMCID: PMC3891249. DOI: 10.1152/ajpheart.00936.2012
21. Maillard LC. Reaction generale des acides amines sur le sucres: ses consequences biologiques. *CR Acad Sci.* 1912; 154: 66–8.
22. Cho S-J, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The road to advanced glycation end. *Curr med chem.* 2007; 14(15): 1653–71. PMID: 17584071. DOI: 10.2174/092986707780830989
23. Mossine VV, Mawhinney TP. 1-Amino-1-deoxy-D-fructose ("fructosamine") and its derivatives. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2010; 64: 291–402. PMID: 31417772. PMCID: PMC6690447. DOI: 10.1107/S2056989019009253
24. Ahmed N. Advanced glycation end products—role in pathology of diabetic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(1): 3–21. PMID: 15620429. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.004
25. Abdallah HM, Zakaria EM, El-Halawany AM, Mohamed GA, Safo MK, El-Bassossy HM. Psiadia punctulata major flavonoids alleviate exaggerated vasoconstriction produced by advanced glycation end products. *PLoS One.* 2019 Sep 6; 14(9): e0222101. PMID: 31491007. DOI: 10.1371/journal.pone.0222101
26. Rasool M, Malik A, Butt TT, Ashraf MAB, Rasool R, Zahid A, et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Feb; 26(2): 334–9.
27. Lozinska LM, Cemchishin GM. Biologichni aspekti neenzimaticznego glikozilyuvannya. *Ukr biohim zhurn.* 2012; 84(5): 16–37.
28. Hou FF, Boyce J, Chertow GM, Kay J, Owen WF Jr. Aminoguanidine inhibits advanced glycation end products formation on beta2-microglobulin. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(2): 277–83. PMID: 9527404
29. Saadat S, Beheshti F, Askari VR, Hosseini M, Mohamadian Roshan N, Boskabady MH. Aminoguanidine affects systemic and lung inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Respir Res.* 2019 May 22; 20(1): 96. PMID: 31113409. PMCID: PMC6530199. DOI: 10.1186/s12931-019-1054-6
30. Bolton WK, Catran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, et al. Randomized Trial of an Inhibitor of Formation of Advanced Glycation End Products in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 32–40. PMID: 14685005. DOI: 10.1159/000075627
31. Kuznetsova VA, Soloveva OA, Matsevich AI, Spasov AA. Metod otsenki antiglikiruyushey aktivnosti in vitro novyih veschestv. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2014; 3: 50–1. [Russian]
32. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2019. Sep 6. PMID: 31490017. DOI: 10.1111/cns.13207

33. Ramis R, Ortega–Castro J, Caballero C, Casasnovas R, Cerrillo A, Vilanova B, et al. How Does Pyridoxamine Inhibit the Formation of Advanced Glycation End Products? The Role of Its Primary Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep 1; 8(9): 344. doi: 10.3390/antiox8090344
34. Nascimento IBD, Dienstmann G, de Souza MLR, Fleig R, Hoffmann CBPC, Silva JC. Evaluation of Preeclampsia Results after Use of Metformin in Gestation: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Nov; 40(11): 713–21. PMID: 30399639. DOI: 10.1055/s-0038-1675214
35. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int*. 2004; 21(3): 115–7. doi: 10.1002/pdi.606
36. Anisimov VN. Molecular and physiological mechanisms of aging (2 tons). SPb: Science; 2008.
37. Kim HG, Heo H, Sung MS, Park SW. Carnosine decreases retinal ganglion cell death in a mouse model of optic nerve crushing. *Neurosci Lett*. 2019 Aug 12; 711: 134431. PMID: 31415801. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134431
38. Arivazhagan P, Ramanathan K, Panneerselvam C. Effect of DL- α -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chem Biol Interact*. 2001; 138(2): 189–98. PMID: 11672700. DOI: 10.1016/s0009-2797(01)00268-x
39. Di Sotto A, Locatelli M, Maccone A, Toniolo C, Cesa S, Carradori S, et al. Hypoglycemic, Antiglycation, and Cytoprotective Properties of a Phenol–Rich Extract From Waste Peel of *Punica granatum* L. var. Dente di Cavallo DC2. *Molecules*. 2019 Aug 27; 24(17): 3103. DOI: 10.3390/molecules24173103
40. Belovol AN, Knyazkova II. Alfa-lipoevaya kislota: ot farmakologicheskikh svoystv k klinicheskomu primeneniyu. *Liki Ukraini*. 2015; 7(193): 4–9. [Russian]
41. Yonei Y, Miyazaki R, Takahashi Y, Takahashi H, Nomoto K, Yagi M, et al. Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Anti-Aging Med*. 2010; 7(5): 26–35. doi.org/10.3793/jaam.7.26
42. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 259–70. PMID: 23467327. PMID: PMC3583887. DOI: 10.4161/derm.22028
43. Mendoza-Núñez VM, Arista-Ugalde TL, Rosado-Pérez J, Ruiz-Ramos M, Santiago-Osorio E. Hypoglycemic and antioxidant effect of Tai chi exercise training in older adults with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 3; 13: 523–31. PMID: 29662308. PMID: PMC5892965. DOI: 10.2147/CIA.S157584

УДК 612.67: 159.922.63: 159.944.4

АНТИГЛИКАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ СТАРЕНИЯ

Боярская З. А.

Резюме. В статье изложены обзорные данные о современных теориях старения, которое является сложным процессом, происходящим под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Среди внешних факторов старения кожи, безусловно, наибольшее влияние имеют ультрафиолетовое излучение, воздействие ксенобиотиков и нерациональное питание. Особое внимание уделяется рассмотрению современных биомаркеров старения кожи, которые позволяют установить тип старения кожи, ведущие механизмы старения кожи и подобрать адекватную стратегию профилактики старения кожи. На сегодняшний день рассматривают и активно изучают такие биомаркеры старения, как активные формы кислорода, нарушение функций митохондрий, снижение активности антиоксидантных механизмов защиты (за счет свободнорадикальных процессов), повреждения ДНК (за счет воздействия ультрафиолетового облучения), укорочение теломер и снижение активности теломераз (за счет хроностарения) и возможностей увеличения их активности.

Особое внимание уделяется процессам гликации, ее механизмам и роли конечных продуктов гликации в развитии оксидативного и гликационного стресса. Выделяется два направления: поиск веществ, которые ингибируют образование конечных продуктов гликации, и поиск веществ, которые нарушают структуру конечных продуктов гликации. Дана характеристика веществ, активно исследуются в наше время и имеют антигликационный влияние (аминогуанидин, тиамин, пиридоксимин, метморфин, карнозин, α -липоевая кислота, экстракты растений).

Целью данной работы стали определение основных взглядов на механизмы старения и анализ веществ, которые снижают гликацию белков по данным литературных источников.

В статье доказано, что на основе теории гликации, как одной из современных теорий старения кожи, количество конечных продуктов гликации накапливается в коже, что приводит к развитию гликационного и оксидативного стресса и необратимым изменениям в структуре коллагена и других белков кожи. Однако, употребление веществ, которые снижают гликации и обладают антиоксидантными свойствами, является важной составляющей программ профилактики старения кожи и коррекции видимых признаков старения кожи, и обуславливает актуальность данной обзорной статьи.

Ключевые слова: старение, гликация, гликационный стресс, оксидативный стресс, антигликаны.

UDC 612.67: 159.922.63: 159.944.4

Anti-Glycation Aging Prevention Strategies

Boiarska Z.

Abstract. The article provides overview data on modern theories of aging. Aging is a complex process that occurs under the influence of endogenous and exogenous factors. Among the external factors of skin aging, ultraviolet radiation, xenobiotic effects and poor nutrition have the greatest influence. Particular attention is paid to the consideration of modern biomarkers of skin aging, which allows establishing the type of skin aging, the leading mechanisms of skin aging, and to select an adequate strategy for the prevention of skin aging. Today, biomarkers of aging, such as reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction, decreased activity of antioxidant defense mechanisms (due to free radical processes), DNA damage (due to ultraviolet radiation), telomere shortening, and decreased telomerase activity (due to chronic aging) and the possibility of increasing their activity.

Particular attention is paid to glycation processes, its mechanisms and the role of glycation end products in the development of oxidative and glycation stress. Two directions are distinguished: the search for substances that inhibit the formation of end glycation products, and the search for substances that disrupt the structure of final glycation products. The characteristics of substances are given, they are actively studied in our time and have anti-glycation effects (aminoguanidine, thiamine, pyridoximine, metmorphine, carnosine, α -lipoic acid, plant extracts).

The purpose of this work was to determine the main views on the mechanisms of aging and analysis of substances that reduce the glycation of proteins according to literature.

Conclusion. The article proved that, based on the theory of glycation, as one of the modern theories of skin aging, the amount of final glycation products accumulates in the skin, which leads to the development of glycation and oxidative stress and irreversible changes in the structure of collagen and other skin proteins. However, the use of substances that reduce glycation and have antioxidant properties is an important component of programs for the prevention of skin aging and the correction of visible signs of skin aging, and determines the relevance of this review article.

Keywords: aging, glycation, glycid stress, oxidative stress, antiglycants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.316

УДК 598.278:546.76:547.992:612.176

Бучко О. М.¹, Гавриляк В. В.², Пилипець А. З.¹

ВПЛИВ ДОБАВКИ ГУМІНОВОЇ ПРИРОДИ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ ШЕСТИВАЛЕНТНИМ ХРОМОМ

¹Інститут біології тварин НААН, Львів, Україна

²Національний університет «Львівська політехніка», Україна

buchko_oksana@ukr.net

Робота присвячена проблемі підвищення адаптаційних можливостей організму тварин уражених дією важких металів за допомогою речовин гумінової природи. Метою досліджень було вивчити вплив біологічно активної кормової добавки «Гумілід» на стан системи антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, вміст відновленого глутатіону) та процеси вільнорадикального окиснення (вміст гідропероксидів ліпідів, ТБК–активних продуктів карбонільних груп протеїнів) в крові щурів, уражених шестивалентним Хромом.

Дослідження проводили на щурах–самцях лінії Вістар, які були розділені на 3 групи. Тваринам дослідної групи Д₂ протягом 28 діб випоювали 1 % розчин Гуміліду в кількості 2 мл/кг маси тіла. Щурам груп Д₁ та Д₂ починаючи з 14 доби експерименту вводили калію біхромат (K₂Cr₂O₇), у перерахунок 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла щоденно протягом 14 діб. Тваринам К групи 14 діб вводили 0,9% розчин NaCl. Встановлено, що калію біхромат викликає в крові щурів стан оксидативного стресу, який супроводжується зниженням активності антиоксидантних ензимів – супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази та різким підвищенням рівня продуктів вільнорадикальних процесів – гідропероксидів ліпідів, ТБК–активних продуктів і карбонільних груп протеїнів. Введення Cr(VI) на фоні випоювання гумінової добавки призводить до зниження концентрації метаболітів оксидативних процесів у плазмі щурів та активації системи антиоксидантного захисту в еритроцитах (підвищення вмісту відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази).

Отримані результати свідчать про те, що Гумілід, інгібуючи вільнорадикальні процеси та активуючи антиоксидантну систему в крові, послаблює негативний вплив шестивалентного хрому, проявляє антистресовий ефект та підвищує адаптаційні процеси в організмі щурів. Активація захисних сил за дії гумінових сполук може бути використана для

корекції негативного впливу на організм важких металів.

Ключові слова: Гумілід, Хром, щурі, антиоксидантна система, вільнорадикальні процеси.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Вивчити фізіолого–біохімічні механізми дії біологічно активних речовин на метаболічні процеси в організмі тварин», № держ. реєстрації 0116U001-413.

Вступ. Важкі метали є одним із найбільш розповсюджених хімічних факторів професійного ризику в умовах сучасної промисловості [1]. Сполуки шестивалентного хрому використовують на підприємствах кольорової металургії, хімічної та лакофарбової промисловості, текстильних і шкіряних заводах [2, 3]. Біхромати використовують для виробництва сірників, сухих батарей, неорганічних пігментів, лакофарбових покриттів. За тривалого надходження Cr(VI) з повітрям і питною водою відбувається порушення функцій дихальної, травної, видільної, кістково–м'язової, нервової та імунної систем, збільшується ризик розвитку злоякісних пухлин та пригнічення процесів ембріонального розвитку [4]. Відомо, що під час поступового відновлення Cr(VI) до Cr(III) індукується оксидативний стрес, шляхом стимулювання продукції АФО, а накопичення продуктів вільнорадикальних реакцій викликає пригнічення функціональної активності антиоксидантної системи, зумовлюючи зміщення рівноваги в системі прооксиданти–антиоксиданти [5, 6].

У складній системі біохімічної адаптації організму до токсичних впливів важких металів важливе значення має застосування антиоксидантів, як засобів, що гальмують утворення вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення клітинних компонентів, тим самим забезпечуючи високий рівень обміну речовин та енергії [3, 5]. До таких речовин належать сполуки гумінової природи, які проявляють імуномодуючий, адаптогенний,

антистресовий, гепатопротекторний і ензимостимулюючий ефект на живі системи. Висока екологічна безпека гумінових речовин, які складають основу витяжок з торфу та унікальна здатність покращувати обмінні процеси, підвищувати енергетику клітин та проявляти антиоксидантні властивості ефективна при будь-яких відхиленнях, які відбуваються в організмі, сприяючи відновленню фізіологічних функцій при патологічних станах і в екстремальних ситуаціях [7, 8, 9].

Мета роботи – з'ясувати дію біологічно активної кормової добавки (БАКД) «Гумілід» на стан САЗ та процеси вільнорадикального окиснення в крові щурів, уражених шестивалентним Хромом.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено в умовах віварію на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170–190 г, які були розділені на 3 групи: контрольна (К) та 2 дослідні (Д₁, Д₂), по 7 тварин у кожній. Тварин утримували в стандартних умовах віварію з необмеженим доступом до питної води та стандартного комбікорму для лабораторних щурів. Експерименти та утримання тварин проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тваринам дослідної групи Д₂ протягом 28 днів випоювали 1 % розчин БАКД «Гумілід» (ТУ У 15.7–00493675–004:2009) у кількості 2 мл/кг маси тіла. Щурам груп Д₁ та Д₂ починаючи з 14 доби експерименту внутрішньоочеревинно вводили калію біхромат (K₂Cr₂O₇), у перерахунку 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла щоденно протягом 14 днів. Тваринам К групи з 14 доби експерименту щоденно внутрішньоочеревинно вводили 0,9% розчин NaCl. На 29 добу тварин контрольної та дослідних груп декапітували за легкого ефірного наркозу. Об'єктом дослідження служили гемолізати еритроцитів та плазма лабораторних щурів. Плазму крові відділяли центрифугуванням при 700 g упродовж 15 хв, а еритроцити тричі відмивали за допомогою 0,150 М розчину NaCl, центрифугуючи суспензію клітин при 700 g протягом 10 хв. У гемолізатах еритроцитів визначали: активність СОД – за рівнем інгібування ензимом відновлення нітросинього тетразолію при наявності НАДН і феназинметасульфату; активність КАТ – за здатністю пероксиду водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс; активність ГП – за швидкістю окиснення глутатіону при наявності гідропероксиду третинного бутілу; активність ГР – за швидкістю відновлення глутатіону в присутності НАДФН; вміст ВГ – за взаємодією SH-груп глутатіону з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою [10]. У плазмі визначали: концентрацію ГПЛ – за реакцією з тiocіанатом амонію; ТБК-активних продуктів – за реакцією між малономим диальдегідом і тiобарбітуровою кислотою; КГП – за реакцією взаємодії карбонільних груп амінокислот з 2,4-динітрофенілгідразом [10]. Відмінності між значеннями в контрольній і дослідних групах визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали достовірними при P < 0,05. Результати визначали як середнє ± стандартна похибка середнього.

Результати дослідження. У результаті досліджень встановлено, що двотижневе введення шестивалентного Хрому викликає в крові щурів активацію процесів вільнорадикального пошкодження як ліпідних, так і протеїнових компонентів мембран. Концентрація початкових продуктів ПОЛ – ГПЛ в плазмі щурів групи Д₁ вірогідно зростала відносно контролю в 1,6 раза, вміст кінцевих метаболітів ПОЛ – ТБК-активних продуктів підвищувався на 5%, а кількість продуктів окисної модифікації протеїнів – КГП зріс на 9%. Введення Cr(VI) на фоні попереднього випоювання гумінової добавки призводило до зниження концентрації метаболітів вільнорадикальних реакцій практично до рівня контрольної групи тварин. У плазмі щурів групи Д₂ вміст ГПЛ вірогідно спадає на 29%, ТБК-активних продуктів – на 21% (17% щодо К) і КГП – на 8% відносно групи Д₁ (табл. 1).

Результати дослідження. У результаті досліджень встановлено, що двотижневе введення шестивалентного Хрому викликає в крові щурів активацію процесів вільнорадикального пошкодження як ліпідних, так і протеїнових компонентів мембран.

Концентрація початкових продуктів ПОЛ – ГПЛ в плазмі щурів групи Д₁ вірогідно зростала відносно контролю в 1,6 раза, вміст кінцевих метаболітів ПОЛ – ТБК-активних продуктів підвищувався на 5%, а кількість продуктів окисної модифікації протеїнів – КГП зріс на 9%. Введення Cr(VI) на фоні попереднього випоювання гумінової добавки призводило до зниження концентрації метаболітів вільнорадикальних реакцій практично до рівня контрольної групи тварин. У плазмі щурів групи Д₂ вміст ГПЛ вірогідно спадає на 29%, ТБК-активних продуктів – на 21% (17% щодо К) і КГП – на 8% відносно групи Д₁ (табл. 1).

Таблиця 1 – Вміст показників вільнорадикального окиснення в плазмі крові щурів (M ± SE, n = 7)

Групи тварин	ГПЛ, ОЕ/мл	ТБК-активні продукти, нМоль/мл	КГП, нМоль/мг прот.
К	0,21±0,01	2,18±0,01	0,52±0,02
Д ₁	0,34±0,02***	2,28±0,01***	0,57±0,01*
Д ₂	0,24±0,03###	1,81±0,07***.###	0,53±0,01###

Примітки: * – вірогідність відмінностей у значеннях показників між контрольною та дослідними групами щурів (* – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001); # – вірогідність відмінностей у значеннях показників відносно тварин першої дослідної групи (* – P < 0,05; # – P < 0,01; ### – P < 0,001); К – контрольна група тварин; Д₁ – тварини, яким 14 днів щоденно вводили 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла; Д₂ – тварини, яким протягом 28 днів випоювали «Гумілід» у кількості 2 мл/кг маси тіла та з 14 доби експерименту до кінця дослідження щоденно вводили 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла.

В дослідженні встановлено, що активація оксидативних процесів за дії шестивалентного Хрому викликає напруження системи АОЗ організму щурів. В еритроцитах тварин групи Д₁ виявлено вірогідно різке зниження активності ензиму першої

лінії – СОД – в 4 рази та другої лінії захисту – ГП – на 5% щодо контролю. Однак у щурів цієї ж групи спостерігається компенсаторна активація ГР – в 1,2 раза та підвищення концентрації ВГ – в 1,5 раза відносно контрольних тварин. У щурів групи Д₂ попереднє випоювання Гуміліду з наступним введенням Cr(VI) викликало вірогідне підвищення активності всіх показників ензиматичної ланки АОЗ як відносно групи Д₁, так і щодо контролю (тільки активність СОД зростала відносно Д₁ в 3 рази, однак залишалась нижчою щодо К в 1,3 раза). Так, активність ГП вірогідно підвищувалась стосовно Д₁ на 12%, щодо К – на 9%; активність КАТ – на 9% і на 13%; активність ГР – на 19% і на 42% відповідно. Вміст ВГ в еритроцитах щурів групи Д₂ підвищувався відносно контролю в 1,9 раза і щодо групи Д₁ – в 1,3 раза (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники САЗ в еритроцитах щурів (M ± SE, n = 7)

Показники	К	Д ₁	Д ₂
СОД, ум.од./мг прот.	5,16±0,11	1,28±0,28***	3,91±0,18***,###
КАТ, ммоль/хв. мг прот.	4,81±0,14	5,06±0,15	5,54±0,11**,#
ГП, нмоль/хв. мг прот.	15,28±0,17	14,75±0,15*	16,79±0,19***,###
ГР, мкмоль/хв. мг прот.	2,08±0,16	2,55±0,19*	3,58±0,15***,###
ВГ, ммоль/л	0,88±0,03	1,36±0,07***	1,72±0,02***,###

Примітки: * – вірогідність відмінностей у значеннях показників між контрольною та дослідними групами щурів (* – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001); # – вірогідність відмінностей у значеннях показників відносно тварин першої дослідної групи (# – P < 0,05; ## – P < 0,01; ### – P < 0,001); К – контрольна група тварин; Д₁ – тварини, яким 14 діб щоденно вводили 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла; Д₂ – тварини, яким протягом 28 діб випоювали «Гумілід» у кількості 2 мл/кг маси тіла та з 14 доби експерименту до кінця дослідження щоденно вводили 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла.

Обговорення отриманих результатів. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показано, що Cr(VI) індукуючи окисдаційний стрес шляхом стимулювання продукції реакційно активних форм кисню (АФК), підвищує рівень утворення супероксидного аніону, гідроксильного радикалу, викликає збільшення інтенсивності ПОЛ, порушення структури молекул ДНК, окиснювальне пошкодження ліпідів і протеїнів [3, 5]. Ці дані підтверджують встановлене в проведених дослідженнях зростання концентрації ГПЛ, ТБК-активних продуктів та КГП в плазмі щурів за 14-добового введення калію біхромату.

Захист організму від пошкоджень продуктами вільнорадикальних реакцій, рівень яких зростає за умов надходження важких металів, здійснюється

за участю багатокомпонентної антиоксидантної системи. Як свідчать результати досліджень, характер змін антиоксидантної системи в еритроцитах щурів дослідної групи, якій вводили біхромат калію, неоднозначний. Встановлено, що за концентрації 2 мг Cr(VI)/кг маси тіла активність СОД і ГП знижувалась, КАТ залишалась на рівні контролю, проте підвищувалась активність ГР та концентрація ВГ. Такий ефект можна розглядати як компенсаторну адаптаційну реакцію на утворення вищезгаданих продуктів вільнорадикального окиснення. Також є дані про те, що відновлення Cr(VI) до Cr(V) відбувається за безпосередньої участі ВГ та ГР [6].

Для підсилення антиоксидантних можливостей організму щурів, уражених дією важкого металу в дослідженнях використано гумінову добавку, яка відома своїми імуномодулюючими, антистресовими та адаптогенними властивостями, особливо в критичних станах. В групі тварин, якій ввели калію біхромат за попереднього випоювання Гуміліду встановлено активацію всіх досліджуваних показників системи АОЗ і як наслідок зниження вільнорадикальних процесів. Концентрація ГПЛ та КГП у плазмі тварин Д₂ опустилась до рівня контрольної групи, а міст ТБК-активних продуктів був навіть нижче контролю. Отримані результати можна пояснити двояко. З однієї сторони відомо, що макромолекули гумінових кислот, маючи в своєму складі фенольні групи, здатні діяти як антиоксиданти, а саме бути донорами електронів для вільних радикалів, обриваючи ланцюг вільнорадикальних реакцій та знижуючи в організмі кількість продуктів ПОЛ та окисної модифікації протеїнів. Антиоксидантні властивості гумінових речовин деякі автори також пояснюють їх високою адсорбційною здатністю в шлунково-кишковому тракті [7, 11], що може призвести до зв'язування надлишкової кількості Cr(VI) та виведення його з організму. З іншої сторони, гумати здатні до хелатоутворення, а саме можуть утворювати стійку сполуку з мікроелементами, покращувати їх засвоєння з раціону і цим позитивно впливати на активність і синтез ензимів та метаболітів САЗ організму. В наших дослідженнях це зростання активності СОД та КАТ, до активного центру яких входять Цинк, Купрум і Ферум, ГП – з Селеном в активному центрі [9, 12]. Інтенсифікацією енергетичних та посиленням процесів фосфорилування [8] за впливу Гуміліду можна пояснити зростання концентрації ВГ та активності ГР, яка відновлює останній з окисленої форми в присутності НАДФН.

Висновки. За дії шестивалентного хрому в крові щурів виникає стан окисдаційного стресу, який супроводжується пригніченням функціональної активності СОД та ГП в еритроцитах і інтенсифікацією процесів віднорадикального окиснення:

підвищенням концентрації ГПЛ, ТБК–активних продуктів та КГП в плазмі. Введення Cr(VI) на фоні випоювання Гуміліду призводить до зниження концентрації метаболітів оксидативних процесів та активації системи АОЗ в крові тварин.

Перспективи подальших досліджень. Для кращого розуміння стимулювання антистресових

властивостей організму щурів уражених Cr(VI) за дії Гуміліду плануються дослідження з вивчення метаболізму в різних тканинах. Одержані результати можуть бути використані для підвищення резистентності та адаптаційної здатності організму тварин уражених дією важких металів за допомогою сполук природного походження.

References

1. Mishra S, Bharagava RN. Toxic and Genotoxic effects of hexavalent chromium in environment and its bioremediation strategies. *J Environ Sci Health C Env Carc Ecotoxicol Rev.* 2016; 34(1): 1–32. PMID: 26398402. doi: 10.1080/10590501.2015.1096883
2. Ray RR. Adverse haematological effects of hexavalent chromium. *Interdiscip Toxicol.* 2016; 9(2): 55–65. PMID: 28652847. PMID: PMC5458105. doi: 10.1515/intox-2016-0007
3. Hegazy R, Salama A, Mansour D, Hassan A. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in rats: Involvement of IL-18 and IGF-1 Inhibition. *PLoS ONE.* 2016; 11(3): e0151486. PMID: 26990190. PMID: PMC4798745. doi: 10.1371/journal.pone.0151486
4. Jeevana LM, Srikanth MK, Gopala RA, Anudeep RM. Haematological study in hexavalent chromium toxicity in female wistar rats and its progeny. *The Pharma Innov J.* 2018; 7(1): 35–8.
5. Balakrishnan R, Satish Kumar CS, Rani MU, Srikanth MK, Boobalan G, Reddy AG. An evaluation of the protective role of α -tocopherol on free radical induced hepatotoxicity and nephrotoxicity due to chromium in rats. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45: 490–5. PMID: 24130385. doi: 10.4103/0253-7613.117778
6. Burmas NI. Stan antyoksydantnoi systemy ta zhovchoutvoriuvanoi funktsii v orhanizmi shchuriv, urazhenykh spolukamy shestyvalentnoho khromu. *Med ta klin khimiia.* 2016; 18(1): 89–93. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6280. [Ukrainian]
7. Stepchenko LM, Shaidek L, Novik V, Sotnikova OP, Haluzina LI. *Dosiahnennia ta perspektyvy zastosuvannia huminovykh rechovyh u silskomu hospodarstvi.* Dnipro: Astra-Prynt; 2017. 164 p. [Ukrainian]
8. Nurten G, Umit P, Hakan B. Effects of supplemental humic acid on ruminal fermentation and blood variables in rams. *Ital J of Anim Sci.* 2010; 9: 390–3. doi:10.4081/ijas.2010.e74
9. Weber TE, Sambeek DM, Gabler NK, Kerr BJ, Moreland S, Johal S, et al. Effects of dietary humic and butyric acid on growth performance and response to lipopolysaccharide in young pigs. *J Anim Sci.* 2014; 92: 4172–9. doi: 10.2527/jas2013-7402
10. Vlizlo VV (Ed.). *Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnystvi ta veterynarii medytsyni.* L: Spolom; 2012; 355–69. [Ukrainian]
11. Sahin A, Iskender H, Terim Kapakin KA, Altinkaynak K, Hayirli A, Gonultas A, et al. The effect of humic acid substances on the thyroid function and structure in lead poisoning. *Braz J of Poultry Sci.* 2016; 18(4): 649–54. doi.org/10.1590/1806-9061-2016-0299
12. Szabó J, Vucskits AV, Berta E, Andrásófszky E, Bersényi A, Hullár I. Effect of fulvic and humic acids on iron and manganese homeostasis in rats. *Acta Vet Hung.* 2017; 65(1): 66–80. doi: 10.1556/004.2017.007

УДК 598.278:546.76:547.992:612.176

ВЛИЯНИЕ ДОБАВКИ ГУМИНОВОЙ ПРИРОДЫ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ ШЕСТИВАЛЕНТНЫМ ХРОМОМ

Бучко О. М., Гаверыляк В. В., Пилипец А. З.

Резюме. Работа посвящена проблеме повышения адаптационных возможностей организма животных пораженных действием тяжелых металлов при помощи веществ гуминовой природы. Целью исследований было изучить влияние биологически активной кормовой добавки «Гумилид» на состояние системы антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, содержание восстановленного глутатиона) и процессы свободнорадикального окисления (концентрацию гидропероксидов липидов, ТБК–активных продуктов, карбонильных групп протеинов) в крови крыс, пораженных шестивалентным Хромом.

Исследования проводили на крысах–самцах линии Вистар, которые были разделены на 3 группы. Животным опытной группы D_2 на протяжении 28 суток выпаивали 1 % раствор Гумилида в количестве 2 мл/кг массы тела. Крысам групп D_1 и D_2 начиная с 14 суток эксперимента вводили калия бихромат ($K_2Cr_2O_7$), в количестве 2 мг Cr(VI)/кг массы тела ежедневно на протяжении 14 суток. Животным К группы 14 суток вводили 0,9% раствор NaCl. Установлено, что калия бихромат вызывает в крови крыс стан оксидативного стресса, который сопровождается снижением активности антиоксидантных энзимов –

супероксиддисмутази и глутатионпероксидазы и резким повышением уровня продуктов свободнорадикальных процессов – гидропероксидов липидов, ТБК–активных продуктов и карбонильных групп протеинов. Введение Cr(VI) на фоне выпаивания гуминовой добавки вызывает снижение концентрации метаболитов окислительных процессов в плазме крови крыс и активацию системы антиоксидантной защиты в эритроцитах (повышение уровня восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Гумилид, ингибируя свободнорадикальные процессы и активируя антиоксидантную систему в крови, ослабляет негативное влияние шестивалентного хрома, проявляя антистрессовый эффект и повышая адаптационные процессы в организме крыс. Активация защитных сил под влиянием гуминовых веществ может быть использована для коррекции негативного влияния на организм тяжелых металлов.

Ключевые слова: Гумилид, Хром, крысы, антиоксидантная система, свободнорадикальные процессы.

UDC 598.278:546.76:547.992:612.176

Impact of the Humic Origin Supplement on the Antioxidant System of Rats Affected by Chromium (VI)

Buchko O. M., Havryliak V. V., Pylypets A. Z.

Abstract. High ecological safety of humic substances, which are the basis of peat extracts, unique ability to improve metabolic processes in the body, to increase the energy of cells and to exhibit antioxidant properties, is used by scientists for the development of the preparation with a wide spectrum of action.

The purpose of the study was to determine the effect of the biologically active feed supplement "Humilid" on the antioxidant defense system: activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, reduced glutathione content, and free radical processes: lipid hydroperoxidation products, TBK–active products, and carbonyl groups of protein in the blood of rats affected by Chromium (VI).

Material and methods. White Wistar male rats with body weight 170–190 g were used in the experiment. Animals were divided into control and 2 experimental groups. The animals of D2 experimental group received 1% Humilide solution in an amount of 2 ml/kg of body weight during 28 days. From the 14th day of the experiment rats of D1 and D2 groups were intraperitoneally injected with potassium dichromate (K₂Cr₂O₇) at a dose of 2 mg Cr (VI)/kg of body weight daily for 14 days. Animals of K group were intraperitoneally administered by 0.9% NaCl solution during 14 days.

Results and discussion. The obtained results showed that potassium (s) dichromate caused in the blood of rats oxidative stress, which was accompanied by a decrease in the activities of antioxidant enzymes superoxide dismutase and glutathione peroxidase, and a sharp increase in the content of lipid hydroperoxidation products, TBK–active products and carbonyl groups of the protein. The administration of Cr (VI) on the background of humic feed supplement led to a decrease in the concentration of metabolites of oxidative processes in the blood plasma of rats and the activation of antioxidant defense system in erythrocytes (increased levels of glutathione content and activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase).

Conclusions. Humilid reduced the negative effect of potassium dichromate acting as an anti–stress supplement and activated the adaptation processes in the body of rats by inhibiting free–radical processes and stimulating antioxidant defense system. Inhibition of oxidative stress by the substances of humic origin justified their use in the prevention of metabolic disorders occurring after exposure of heavy metals.

Keywords: Humilid, Chromium, rats, antioxidant system, free–radical processes.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs04.06.321

УДК 577.112.85:616.61

Васильченко В. С.^{1,2}, Дунаєвська О. Ф.³, Король Л. В.¹,
Кучменко О. Б.², Степанова Н. М.¹

АКТИВНІСТЬ ЛІПОПРОТЕЇН-АСОЦІЙОВАНИХ ЕНЗИМІВ ПАРАОКСОНАЗИ-1 ТА МІЕЛОПЕРОКСИДАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

¹ДУ «Інститут нефрології» НАМН України, Київ, Україна

²Національний університет "Києво-Могилянська академія", Київ, Україна

³КЗВО «Житомирський базовий фармацевтичний коледж» ЖОР, Житомир, Україна

vasylchenkovita@gmail.com

За хронічної хвороби нирок можливий розвиток ряду супутніх захворювань, що пов'язані з порушенням функцій імунної та серцево-судинної систем. Саме тому вивчення потенційних індикаторів розвитку патологічних станів серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною хворобою нирок є актуальним та необхідним.

Мета роботи – дослідження якісного стану ліпопротеїнів за активністю ензимів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Для досягнення мети проводили визначення активності параоксонази-1 та мієлопероксидази в сироватці крові у 36 пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Активність параоксонази-1 визначали спектрофотометрично за кількістю утворених фенольних комплексів з використанням фенілацетату; активність мієлопероксидази – за реакцією взаємодії з пероксидом водню у присутності та без її специфічного інгібітору (гамма-амінобензойної кислоти).

Активність параоксонази-1 у референтній групі умовно здорових осіб становила 6,57 кУ/л. У групі пацієнтів з хронічною хворобою нирок I-II стадій активність ензиму знижена на 30 % (4,58 кУ/л) та у групі пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії – на 46 % (3,55 кУ/л) порівняно з референтною групою. Аналіз даних за критерієм Крускала-Уоліса ($P < 0,05$) підтвердив різницю між групами. Застосування критерію Данна засвідчило наявність різниці між контролем та обома групами пацієнтів ($P < 0,05$). Активність мієлопероксидази у пацієнтів групи 1 знижувалася майже вдвічі і становила в середньому 0,12 ум.од./л, а у пацієнтів групи 2, навпаки, підвищувалася у 1,5 рази (до 0,37 ум.од./л.). Аналіз даних за критерієм Крускала-Уоліса ($P < 0,05$) та Данна встановили різницю між контролем та групами пацієнтів ($P < 0,05$).

Зниження активності параоксонази-1 спостерігалось у обох групах пацієнтів з хронічною хворобою нирок у порівнянні з контролем. Підвищення

активності мієлопероксидази спостерігається у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії, а зниження – у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I-II стадії. Таким чином, активність ензимів у складі ліпопротеїнів високої густини відображає їх функціональний статус та свідчить про патологічні зміни в організмі, більш виразні у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії. Пропонуємо використовувати активність параоксонази-1 та мієлопероксидази в якості потенційних маркерів попередження розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: параоксоназа-1, мієлопероксидаза, хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання, оксидативний статус.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчити вплив стану обміну оксалатів та уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології (№ державної реєстрації 0119U000002) та «Вивчити нові прогностичні детермінанти виживаності методу перитонеального діалізу та можливості їх фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0117U002122).

Вступ. За хронічної хвороби нирок (ХХН) можливий розвиток ряду супутніх захворювань, що пов'язані з порушенням функцій імунної та серцево-судинної систем. Одне з найпоширеніших – це атеросклероз. Виняткову роль у його розвитку відіграє порушення метаболізму ліпопротеїнів. Незворотні зміни відбуваються з ліпопротеїнами високої та низької густини. Проте йдеться не лише про порушення структури ліпідних компонентів, але і про втрату функціональної активності ензимів. З одного боку, підвищення інтенсивності окислювальних реакцій змінює оксидативний статус організму, а й відтак – статус ліпопротеїнів. З іншого боку, прооксидантні реакції інгібують захисні ензими, що

здатні захищати ліпопротеїни високої густини від шкідливого впливу активних форм кисню. Ліпопротеїни, як мультифункціональні частки різної густини, здійснюють аферентний та еферентний транспорт холестеролу [1]. Цей спирт в організмі відіграє такі функції як структурна, регуляторна та інші [1, 2].

Найкраще вивчена участь холестеролу у функціонуванні серцево-судинної та імунної системах [2, 3]. Його вважали одним з основних показників, зміна якого передбачала розвиток кардіометаболічних захворювань разом із підвищенням діастолічного тиску. Невдовзі увагу почали приділяти й іншим показникам, які відображають якість ліпідного обміну. До них належать, зокрема, кількість холестеролу ліпопротеїнів низької густини, зміна рівня яких чітко асоційовані з розвитком серцево-судинних захворювань та якісний стан ліпопротеїнів високої густини [4, 5].

Ензиматичний потенціал ліпопротеїнів високої густини відіграє кардіопротекторну роль та захищає як власні частки від модифікацій, так і ендотеліоцити та кардіоміоцити від надмірного утворення вільних радикалів та їх руйнівного впливу [6, 7]. Одночасно з функціональним станом необхідним є визначення кількісного вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої густини, оскільки як низькі, так і зависокі концентрації пов'язані з виникненням серцево-судинних захворювань. Такі результати отримали фахівці популяційного дослідження у Копенгагені. За результатами якого серед різних груп за віковими та статевими ознаками був підтверджений парадоксальний факт підвищення смертності у групах з екстремально високим вмістом холестеролу ліпопротеїнів високої густини [8].

До показників ліпідного обміну, які також визначають за серцево-судинних захворювань, належать структурні зміни триацилгліцеролів у складі ліпопротеїнових часток, проте вони малоінформативні на тлі змін метаболізму ліпідів [9]. Оскільки до складу ліпопротеїнів входять, окрім ліпідів, протеїни, то визначення їх стану окреслює їх функціональну активність. Найпоширенішими модифікаціями є окиснена та структурна перебудова ензимів, на поверхні часток [10]. Перекисне окиснення протеїнів у складі ліпопротеїнів високої густини та ліпопротеїнів низької густини має місце за розвитку багатьох патологічних станів, що є поширеним ускладненням за ХХН та інших патологій [10, 11]. Якісний стан ліпопротеїнів визначається за функціональною активністю ензимів. Зокрема, з ліпопротеїнами високої густини пов'язаний багатофункціональний ензим – параоксоназа-1 (ПОН-1). Маючи антиатерогенні властивості, він сприяє регресії атеросклеротичних бляшок. Як кардіопротекторний

ензим він сприяє нормалізації роботи кардіоміоцитів, тому встановлення його вмісту та активності важливе для ранньої діагностики серцево-судинних захворювань. Найважливіші функції цього ензиму полягають у захисті ліпопротеїнів від модифікації. ПОН також притаманні антиоксидантні та антиатерогенні ефекти [12].

Як відомо, ПОН-1 синтезується в печінці та декретується в кров. Ліпопротеїни, які взаємодіють з сквенджер-рецепторами (scavenger receptors) плазматичної мембрани гепатоцитів, зв'язуються з ензимом. Роль медіатора виконує апопротеїн А-I. Також долучаються інші класи апопротеїнів: А-II, Е, J, зв'язуючись гідрофобними N-доменами. Важливо зазначити, що ПОН може транспортуватися в результаті рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу. Тому може бути нестабільним компонентом ліпопротеїнів високої густини. Такі взаємодії найчастіше відбуваються у ендотеліальних та гладких м'язових клітинах [12, 13].

Крім того, ПОН володіє гідролазною, арилестеразною та лактоназною активностями. Саме власність ПОН каталізувати естеразний гідроліз окиснених ліпідів призводить до зменшення розміру атеросклеротичних бляшок. Параоксоназна і арилестеразна активність позитивно корелює з вмістом холестеролу ліпопротеїнів високої густини і апопротеїну А-I та негативно – з рівнями загального холестеролу і апопротеїну В. Проте відношення вмісту апопротеїну до активності ПОН-1 може бути кращим індикатором рівня атерогенності, ніж відношення вмісту загального холестеролу до холестеролу ліпопротеїнів високої густини [12, 14, 15].

Доведено, що ПОН-1 разом з мієлопероксидазою (МПО) утворюють асоційований комплекс. Оскільки МПО – це гем-вмісний ензим, що міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів, він вивільняється при активації клітини зовнішніми чинниками чи внутрішніми медіаторами та приєднується до фракцій ліпопротеїнів високої густини. Обидва ензими частково інгібують один одного, що зменшує їхню спорідненість до часток ліпопротеїнів високої густини [15, 16].

Комплекс з ПОН формує МПО, яка продукує вільні радикали, розкладаючи пероксид водню та також асоційована з ліпопротеїнами високої густини. Дослідники визначають активність ПОН за ниркових та серцево-судинних патологій, у той час як активність МПО – за наявності запальних процесів та захворювань імунної системи. Субстратом МПО є пероксид водню. Вона виявляє пероксидазну активність та здатна здійснювати двохелектронне окиснення галогенів і псевдогалогенів [17].

Пероксидазна активність підвищується за інфекційних та запальних процесів, що, у свою

чергу, індукує процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та появу активних форм кисню [18].

Відомо, що МПО бере участь у вільнорадикальному та нерадикальному окисненні ліпопротеїнів низької густини. Метаболізуючи пероксид водню, МПО може активувати продукування гіпохлоритної кислоти, диоксиду азоту та окиснення тіоціонату. Гіпохлоритна кислота взаємодіє з протеїновими компонентами ліпопротеїнів, наприклад, залишками тирозину апопротеїну А чи В, утворюючи 3-хлортирозин. Модифіковані апопротеїни розпізнаються сквендж-рецепторами макрофагів, зокрема CD36, та генерують вторинні продукти окиснення: акролеїн, радикали тирозину, високореактивні ненасичені гліцеральдегіди тощо. Такі сполуки є атрактантами для моноцитів та макрофагів. Також гіпохлоритна кислота утворюється у ендотеліальних клітинах за апоптозу і здійснює активацію матриксних металопротеїназ (8, 9, 12, 13). Паралельно МПО окислює та інгібує тканинні інгібітори матриксних протеїназ, що у результаті стоншує фіброзні надбудови бляшок у судинах [16–18].

Окислювати як протеїнові, так і ліпідні складові ліпопротеїнів здатна окиснена форма оксиду азоту, хлорангідрид азотної кислоти. А нуклеофільні групи заміщують продукти окиснення тіоціонату. Ліпопротеїни низької густини з такими метаболічними перетвореннями захоплюються макрофагами, через взаємодію зі сквенджер-рецепторами класу А і В, та беруть участь у формуванні пінистих клітин [7, 19, 20].

Окрім модифікацій ліпопротеїнів низької та високої густини, МПО знижує біодоступність оксиду азоту, приєднуючи радикали хлору до субстрату синтази оксиду азоту, аргініну чи здійснює, безпосередньо, його окиснення [21].

Розвитку більшості кардіометаболічних захворювань передують атерогенез, за якого утворюються бляшки на ендотелію судин, порушується обмін ліпідів, активація процесів вільнорадикального окиснення та змінюється активність ензимів фібринолітичної системи. Останнє впливає на стабільність бляшкових утворень, а саме формування зовнішнього корку з сіток фібриногену [10, 11]. Таким чином, за серцево-судинних захворювань на початковій фазі відбуваються порушення обміну ліпідів та зміна активності ензимів ліпопротеїнів високої густини, коагуляційної та фібринолітичної систем [7]. Детальне вивчення патогенетичних механізмів, які спричиняють незворотні зміни структури судин та ролі в цьому різних за складом ліпопротеїнів, є перспективним для покращення підходів до діагностики та корекції порушень стану серцево-судинної системи, а також виявлення та усунення ризиків їх розвитку [9, 11, 12].

Стабільне підвищення артеріального тиску за суміжних захворювань, наприклад нейродегенеративних, діабету та хронічних запальних процесів, призводить до вторинних ускладнень та прогресування атеросклерозу [5, 14]. За ХХН можливі аналогічні наслідки, оскільки серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті пацієнтів з ХХН V стадії. [22].

Оскільки на сьогодні повний механізм виникнення первинних і вторинних кардіометаболічних ризиків повністю невідомий, а також відсутній уніфікований перелік прогностичних маркерів серцево-судинних захворювань, то вивчення потенційних індикаторів розвитку патологічних станів серцево-судинної системи у пацієнтів з ХХН є необхідним та важливим [6, 10, 23].

Мета роботи – дослідження якісного стану ліпопротеїнів за активністю ензимів у пацієнтів з ХХН.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети проводили визначення активності ПОН-1 та МПО в сироватці крові у 36 пацієнтів з ХХН, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Середній вік хворих становив $46,5 \pm 12,3$ років. Усі пацієнти надали письмово оформлену інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Протокол № 5 від 12.06.2018).

Активність ПОН-1 визначали спектрофотометрично за кількістю утворених фенольних сполук з використанням фенілацетату [22], активність МПО – за реакцією взаємодії з пероксидом водню у присутності та без її специфічного інгібітору – гамма-амінобензойної кислоти [24].

Усі пацієнти були розподілені на групи: групу 1 склали 18 пацієнтів з ХХН I-II стадії; групу 2 – 18 пацієнтів з ХХН V стадії. Референтну групу склали 18 практично здорових донорів того ж віку та статі.

Статистичну обробку даних проводили у декілька етапів. Спершу визначали характер розподілу кожної з ознак, а саме – активність ензимів, за критерієм Шапіро-Уїлка ($p=0.01$). Він у наших групах був ненормальним, тому використовували наступні непараметричні методи досліджень. Наявність достовірної різниці між кожною групою аналізували за критерієм Крускала-Уоліса та Данна ($P<0,05$). Для встановлення зв'язку між показниками визначали наявність кореляції, розраховуючи коефіцієнт кореляції за Спірменом ($P < 0,001$).

Результати дослідження. Активність параоксонали-1 у референтній групі умовно здорових осіб умовно становила $6,57$ кУ/л. У групі 1 (пацієнти з

ХХН I-II) активність ензиму знижена на 30% (4,58 кУ/л) та у групі 2 (пацієнти з ХХН V стадії) – на 46% (3,55 кУ/л) порівняно з референтною групою умовно здорових осіб (рис. 1, 2). Статистичний аналіз даних за критерієм Крускала-Уоліса ($P < 0,05$) встановив різницю між групами. Застосування критерію Данна засвідчив наявність різниці між контролем та обома групами пацієнтів ($P < 0,05$).

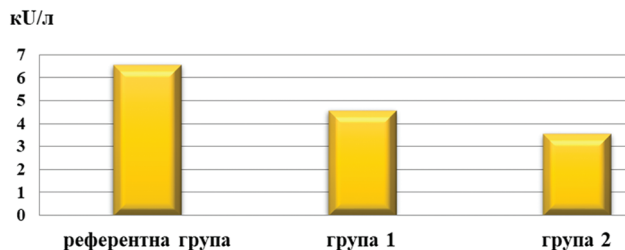


Рис. 1. Показники активності параоксонази-1 у донорів (референтна група) та пацієнтів: група 1 (пацієнти з ХХН I-II); група 2 – пацієнти з ХХН V стадії

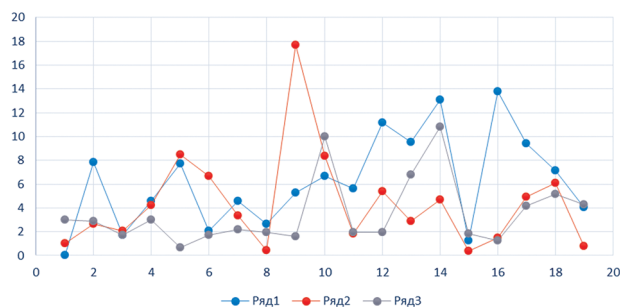


Рис. 2. Індивідуальні показники активності параоксонази-1 у донорів та пацієнтів: ряд 1 – референтна група, ряд 2 – група 1 (пацієнти з ХХН I-II); ряд 3 – група 2 (пацієнти з ХХН V стадії)

За результатами наших досліджень, активність МПО в референтній групі умовно здорових донорів складала 0,25 ум.од./л. Активність даного ензиму у пацієнтів групи 1 знижувалася майже вдвічі і становила в середньому 0,12 ум.од./л, а у пацієнтів групи 2, навпаки, підвищувалася у 1,5 рази (до 0,37 ум.од./л.) (рис. 3, 4).

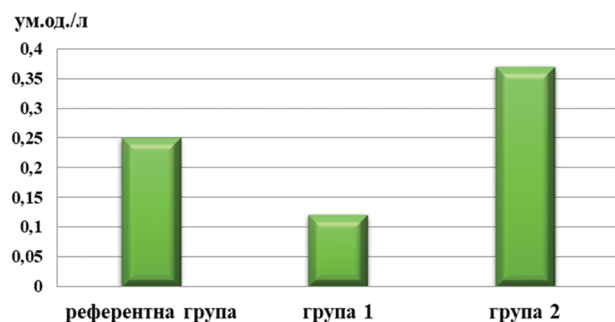


Рис. 3. Показники активності мієлопероксидази у донорів (референтна група) та пацієнтів: група 1-пацієнти з ХХН I-II; група 2-пацієнти з ХХН V стадії

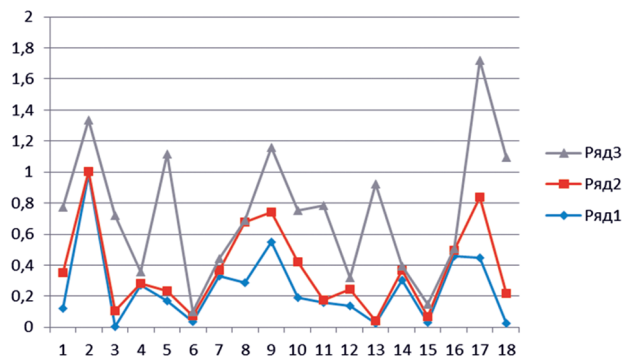


Рис. 4. Індивідуальні показники активності мієлопероксидази у донорів та пацієнтів: ряд 1 – референтна група, ряд 2 – група 1 (пацієнти з ХХН I-II); ряд 3 – група 2 (пацієнти з ХХН V стадії)

Статистичний аналіз даних за критеріями Крускала-Уоліса ($P < 0,05$) та Данна підтвердив різницю між контролем та групами пацієнтів ($P < 0,05$).

Коефіцієнти кореляції між активністю ПОН-1 та МПО були наступними: у першій групі та другій групах – 0,98, у контрольній групі – 0,99, що засвідчує прямий позитивний зв'язок між показниками.

Зниження активності ПОН-1 спостерігалось за ХХН у обох групах пацієнтів у порівнянні з контролем. Підвищення активності МПО спостерігається у пацієнтів з ХХН V стадії, а зниження – у пацієнтів з ХХН I-II стадії. Таким чином, активність ензимів у складі ліпопротеїнів високої густини відображає їх функціональний статус та свідчить про патологічні зміни в організмі, які були виразні більше у пацієнтів з ХХН V стадії.

Обговорення результатів дослідження. Як відомо, ПОН-1 здійснює гідроліз ліпідних перекисів, елімінуючи таким чином окиснені ліпопротеїни низької густини з бляшкових утворень. Також цей ензим може пригнічувати біосинтез холестеролу та стимулювати транспорт холестеролу від клітин, який опосередкований власне ліпопротеїнами високої густини [12, 22]. Таким чином, зниження активності ПОН-1 сприяє уповільненню даних процесів у пацієнтів з ХХН. Ліпідний профіль, який відображають показники ПОН-1 в сироватці крові, а також різні аспекти метаболізму ліпопротеїнів високої густини, структура та їх функції суттєво змінюються у пацієнтів із нефротичним синдромом та ХХН. Це може, у свою чергу, сприяти розвитку та прогресуванню серцево-судинних ускладнень та інших супутніх захворювань, таких як гломерулосклероз.

До того ж, арилестеразна активність ПОН-1 знижується у двох підкласах (другому і третьому) ліпопротеїнів високої густини. Відповідно, до зменшення концентрації у кровотоці двох підкласів ліпопротеїнів високої густини у пацієнтів з ХХН, кількісні та якісні зміни часток відбуваються одночасно

або поступово [25]. Важливо зазначити, що кількість білку не завжди корелює з активністю ензимів, а, оскільки у ПОН є три типи активності, то вони пов'язані з іншими факторами. Яскравим прикладом цього є лактозна активність, що вимірювалася групою вчених імуноферментним аналізом. Її визначали у базових зразках плазми, зібраних з когорти 248 пацієнтів із ХХН, стандартизованих за дослідженням хронічної ниркової недостатності – CRISIS (Chronic Renal Insufficiency Standards and Implementation Study). За результатами останнього, лактозна активність ПОН-1 значно знижувалась під час ХХН, за винятком її II-ї стадії, де не було достовірної різниці ні в зміні активності, ні в кількості білка в порівнянні з контрольними групами. До того ж, протягом 10-річного спостереження за обраними пацієнтами, саме зниження активності ензиму корелювало з підвищеною смертністю за аналізом медіан кількості та якісних показників [26].

Оскільки пацієнти з ХХН належать до групи з найвищим ризиком смертності від серцево-судинних захворювань, для них характерно посилення окислювального стресу в організмі, що є наслідком надмірної продукції реактивних форм кисню, паралельно з порушенням антиоксидантної системи. Дослідження групою вчених маркерів окислювального статусу у дітей з термінальною стадією ХХН продемонстровано зниження активності ПОН-1 як компонента ліпопротеїнів високої густини у порівнянні з контрольною групою умовно здорових дітей, проте дослідники виявили незначне підвищення активності МПО [27].

Як показано у дослідження [28], навіть застосування діалізної терапії не передбачає одночасного уникнення розвитку патологічних станів судинного ендотелію, а мінімізація його пошкодження може попередити розвиток вторинних кардіальних синдромів [28].

В іншому дослідженні встановлено, що поширеність поліморфізмів у гені ПОН-1 суттєво не відрізняється від таких серед пацієнтів та здорових осіб [29]. Можливим механізмом патологічних змін є нагромадження уремичних токсинів та зміни у розподілі та функціонуванні підкласу ліпопротеїнів, а саме – високої густини, що, у свою чергу і призводить до зниження концентрації та активності ПОН за ниркової недостатності [25]. Також зміна активності цього ензиму може бути пов'язана із артеріальною гіпертензією, резистентністю до інсуліну та ремоделюванням міокарда [30, 31].

Пацієнти з ХХН мають високий ризик атерогенезу, дисліпопротеїнемії та зниження активності ліпопротеїн-асоційованого ензиму – ПОН-1, що, можливо, відіграє головну роль у патогенетичних змінах та підтверджено наявність зв'язку між ліпід-

ним профілем та активністю ПОН-1 у сироватці крові у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, проте на ці показники впливає терапія статинами, що здатна стабілізувати активність ензиму на рівні з контролем у короткострокових проміжках [32].

Що стосується МПО, то активність цього ензиму змінюється залежно від стадії ХХН. Так, для пацієнтів з ХХН I-II стадії активність ензиму знижується (порівняно з умовно здоровими особами), що можна пояснити частковою компенсаторною дією системи антиоксидантного захисту ліпопротеїнів від шкідливого впливу реактивних форм кисню. Зниження ресурсів антиоксидантних систем в сироватці крові сприяє зростанню рівня пероксидів і, як наслідок, спостерігається активація МПО [33, 34]. Також схожий напрямок змін активності МПО спостерігали у дослідженні [35] констатуючи при цьому, що активність МПО та рівень білку в сироватці крові у пацієнтів з ХХН змінюється у протилежному напрямку: активність з I до V стадії ХХН збільшується, а кількість білку, навпаки, зменшується. Також корисним для визначення окислювального статусу, як показано авторами, є вміст 3-хлоротирозину (3-chlorotyrosine, ClY), який, як і активність МПО, збільшується за хронічних серцево-судинних та ниркових патологій у комплексі [35]. В іншому дослідженні, групою вчених з Мічиганського університету для поглиблення вивчення індукування атеросклерозу за ХХН було використано експериментальну модель за участі мишей з індукованою ХХН, яких годували їжею з низьким або високим вмістом жирів. Було продемонстровано підвищення активності МПО, що пов'язано з макрофагами, у групі тварин, яких годували їжею з високим вмістом жирів. Підвищену експресію та каталітичну активність ензиму при атеросклеротичних ураженнях у тварин супроводжували фіброз та звуження просвіту артеріальних судин. [36].

Отже, молекули ліпопротеїнів, як це мультифункціональні транспортні комплекси, еволюційно пристосовуються для транспорту ліпідів та інших жиророзчинних сполук кров'яним руслом. Найінформативнішими даними про їх функціональну спроможність є активність ензимів, що пов'язані з ліпопротеїнами. Для ліпопротеїнів високої густини – це ПОН і МПО. Ізоформи 1 і 3 ПОН захищають ліпопротеїни від модифікації та здійснюють естеразний гідроліз окиснених ліпідів. А МПО інгібує активність параоксонази, тобто вони діють як антагоністи один для одного.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували достовірне зниження активності ПОН-1 у пацієнтів з ХХН. Активність МПО була знижена у пацієнтів з ХХН I-II стадії, а у пацієнтів з ХХН V стадії – підвищувалася. Отримані результати

корелюють з даними літератури та підтверджують наявні результати про зниження активності ПОН-1, а участь та роль МПО у зміні оксидативного статусу потребує подальшого вивчення для розуміння глибинних механізмів патогенетичного процесу у пацієнтів з ХХН.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними вважаємо визначення активності ПОН-1 та МПО у пацієнтів з ХХН III-IV стадії для побудови моделі прогнозування та попередження у них кардіометаболічних ризиків.

References

- Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2017; 161(1): 161-72. PMID: 25815993. PMCID: PMC4525717. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036
- Lieberman AP, Swanson JA. High Cholesterol at the Heart of Phagolysosomal Damage. *Cell Metab*. 2018; 27(3): 487-8. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.015
- Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 104–16. PMID: 25614320. PMCID: PMC4669071. doi: 10.1038/nri3793
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 383(9921): 999-1008. PMID: 24084292. PMCID: PMC4159698. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
- Song J, Ping L, Duong D, Gao X, He C, Wei L, et al. Native low density lipoprotein promotes lipid raft formation in macrophages. *Mol Med Rep*. 2016 Mar; 13(3): 2087-93. PMID: 26781977. PMCID: PMC4768993. doi: 10.3892/mmr.2016.4781
- Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 341-9. PMID: 24935434. doi: 10.1093/cvr/cvu147
- Rader D, Hovingh K. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384(9943): 618–25. PMID: 25131981. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61217-4
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2478-86. PMID: 28419274. doi: 10.1093/eurheartj/ehx163
- Spracklen CN, Chen P, Kim YJ, Wang X, Cai H, Li S, et al. Association analyses of East Asian individuals and trans-ancestry analyses with European individuals reveal new loci associated with cholesterol and triglyceride levels. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(9): 1770–84. PMID: 28334899. PMCID: PMC6075203. doi: 10.1093/hmg/ddx062
- Rasmiena AA, Barlowa CK, Ng TW, Meikle PJ. High density lipoprotein efficiently accepts surface but not internal oxidised lipids from oxidised low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1861(2): 69-77. PMID: 26569052. doi: 10.1016/j.bbalip.2015.11.002
- Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 350-61. PMID: 24935432. doi: 10.1093/cvr/cvu139.
- Kovalenko VM, Kuchmenko OB, Mkhitarian LS. Molekulyarno-henetychni osoblyvosti funktsionuvannya paraoksonaziv ta yiyi vlastyosti u rozvytku sertsevo-sudynnoyi patolohiyi. *Ukrayin Kardiolog zhurn*. 2014; 5: 105-16. [Ukrainian]
- Rader D. Spotlight on HDL biology: new insights in metabolism, function, and translation. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 337-40. doi: 10.1093/cvr/cvu164
- Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 2017 Nov 16; 259: 104-13. PMID: 28242049. PMCID: PMC5391047. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015
- Ungurianu A, Margina D, Gradinaru D, Bacanu C, Ilie M, Tsitimpikoungurianu C, et al. Lipoprotein redox status evaluation as a marker of cardiovascular disease risk in patients with inflammatory disease. *Mol Med Rep*. 2017 Nov 14; 15: 256-62. PMID: 27909725. PMCID: PMC5355743. doi: 10.3892/mmr.2016.5972
- Koeth RA, Haselden V, Tang WH. Myeloperoxidase in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem*. 2013; 62: 11–32. PMID: 24772664
- Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Report*. 2016 Nov 25; 22(2): 51-73. PMID: 27884085. doi: 10.1080/13510002.2016.1256119
- Baseri M, Heidari R, Mahaki B, Hajizadeh Y, Momenizadeh A, Sadeghi M. Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. *Adv Biomed Res*. 2014 March 12; 3: 137. PMID: 25161986. PMCID: PMC4139978. doi: 10.4103/2277-9175.135155
- Van der Stoep M, Korporaal SJ, Van Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*. 2014 June 1; 103(3): 362-71. PMID: 24891399. doi: 10.1093/cvr/cvu137.
- Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017 Oct 19; 132: 19-27. PMID: 27771368. doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.010
- Ku E, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in young adults with incident ESRD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul; 15(7): 390-1. PMID: 31043718. doi: 10.1038/s41581-019-0154-3

22. Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al. Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Dis Markers*. 2013 Jul 28; 35(2): 97–103. PMID: 24167353. doi: 10.1155/2013/816189
23. Gaal K, Lorincz H, Seres I, Harangi M, Olah AV, Paragh G. Characterization of a novel high-density lipoprotein antioxidant capacity assay and its application to high-density lipoprotein fractions. *Clin Biochemistry*. 2013 Jan 24; 46: 825–7. PMID: 23353781. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.007
24. Gorudko IV, Cherkalina OS, Sokolov AV, Pulina MO, Zaharova ET, Vasilev VB, i dr. Novyye podhodyi k opredeleniyu kontsentratsii i peroksidaznoy aktivnosti mieloperoksidazy v plazme krovi cheloveka. *Bioorganicheskaya himiya*. 2009; 35(5): 629–39. [Russian]
25. Miljkovic M, Stefanovic A, Vekic J, Zeljkovic A, Gojkovic T, Simic-Ogrizovic S, et al. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem*. 2018 Sep; 60: 52-8. PMID: 30130521. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.006
26. Mohammed CJ, Xie Y, Brewster PS, Ghosh S, Dube P, Sarsouret T, et al. Circulating Lactonase Activity but Not Protein Level of PON-1 Predicts Adverse Outcomes in Subjects with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2019; 8(7): 1034. PMID: 31311140. PMID: PMC6678354. doi: 10.3390/jcm8071034
27. Ristovski-Kornic D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Zeljković A, Spasojević-Kalimanovska V, Vekić J, et al. Association of Myeloperoxidase and the Atherogenic Index of Plasma in Children with End-Stage Renal Disease. *J Med Biochem*. 2017 Jan 25; 36(1): 23–31. PMID: PMC5471656. PMID: 28680346. doi: 10.1515/jomb-2016-0027
28. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Jan; 12(1): 37–47. PMID: 26568191. doi: 10.1038/nrneph.2015.180
29. Hammadah MH, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Weber M, Wu Y, Haze SL, et al. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 activity for prediction of adverse outcomes in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jun; 19(6): 748–55. PMID: 28176482. PMID: PMC5461194. doi: 10.1002/ehf.777
30. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9036450. PMID: 29333213. PMID: PMC5733207. doi: 10.1155/2017/9036450
31. Efe TH, Ertem AG, Altunoglu A, Koseoglu C, Erayman A, Bilgin M, et al. Paraoxonase Levels are Correlated with Impaired Aortic Functions in Patients with Chronic Kidney Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Jan; 32(1): 75–80. PMID: PMC4804944. PMID: 27122934. doi: 10.6515/ACS20150429A
32. Samouilidou E, Kostopoulos V, Liaouri A, Kioussi E, Vassiliou K, Bountou E, et al. Association of lipid profile with serum PON1 concentration in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2016 Nov; 38(10): 1601–6. doi: 10.3109/0886022X.2016.1144031
33. Franck T, Minguet G, Delporte C, Derocette S, Boudjeltia KZ, Antwerpen PV, et al. An immunological method to combine the measurement of active and total myeloperoxidase on the same biological fluid, and its application in finding inhibitors which interact directly with the enzyme. *Free Radic Res*. 2015 May 27; 49(6): 790–9. PMID: 25968947. DOI: 10.3109/10715762.2015.1027197
34. Kisić B, Mirić D, Dragojević I, Rasić J, Popović L. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 1069743. PMID: 27127544. doi: 10.1155/2016/1069743
35. Afshinnia F, Zeng L, Byun J, Gadegbeku CA, Magnone MC, Whatling C, et al. Myeloperoxidase Levels and Its Product 3-Chlorotyrosine Predict Chronic Kidney Disease Severity and Associated Coronary Artery Disease. *Am J Nephrol*. 2017; 46(1): 73–81. doi: 10.1159/000477766
36. Zeng L, Mathew AV, Byun J, Atkins KB, Brosius FC, Pennathur S. Myeloperoxidase-derived oxidants damage artery wall proteins in an animal model of chronic kidney disease-accelerated atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2018 May 11; 293(19): 7238–49. doi: 10.1074/jbc.RA117.000559

УДК 577.112.85:616.61

АКТИВНОСТЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННЫХ ЭНЗИМОВ ПАРАОКСОНАЗЫ-1 И МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Васильченко В. С., Дунаєвська О. Ф., Король Л. В., Кучменко О. Б., Степанова Н. М.

Резюме. При хронической болезни почек возможно развитие ряда сопутствующих заболеваний, связанных с нарушением функций иммунной и сердечно-сосудистой систем. Изучение потенциальных индикаторов развития патологических состояний сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек является актуальным и необходимым.

Целью работы было исследование качественного состояния липопротеинов, по активности энзимов у пациентов с хронической болезнью почек.

Для достижения цели проводили определение активности параоксоназы-1 и миелопероксидазы в сыворотке крови у 36 пациентов с хронической болезнью почек. Активность параоксоназы-1 определяли спектрофотометрически по количеству образованных фенольных комплексов с использованием фенилацетату;

активность миелопероксидазы – по реакции взаимодействия с пероксидом водорода в присутствии и без ее специфического ингибитора – гамма-аминобензойной кислоты. Активность параоксоназы-1 в референтной группе условно здоровых лиц составляла 6,57 kU / л. В группе пациентов с хронической болезнью почек I-II стадии активность энзима снижена на 30 % (4,58 kU / л) и в группе пациентов с хронической болезнью почек V стадии – на 46% (3,55 kU / л) по сравнению с референтной группой. Анализ данных по критерию Крускала-Уоллиса ($P < 0,05$) подтвердил разницу между группами. Применение критерия Данна обосновало наличие разницы между контролем и обеими группами пациентов ($P < 0,05$). Активность миелопероксидазы у пациентов группы 1 снижалась почти вдвое и составила в среднем 0,12 у.е. / л, а у пациентов группы 2, наоборот, повышалась в 1,5 раза (до 0,37 у.е. / л.). Анализ данных по критерию Крускала-Уоллиса ($P < 0,05$) и Данна показал разницу между контролем и группами пациентов ($P < 0,05$). **Выводы.** Снижение активности параоксоназы-1 наблюдалось у обеих групп пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с контролем. Повышение активности миелопероксидазы наблюдалось у пациентов с хронической болезнью почек V стадии, а снижение – у пациентов с хронической болезнью почек I-II стадии. Таким образом, активность энзимов в составе липопротеинов высокой плотности отражает их функциональный статус и свидетельствует о патологических изменениях в организме, более выраженный у пациентов с хронической болезнью почек V стадии. Предлагаем использовать активность параоксоназы-1 и миелопероксидазы в качестве потенциальных маркеров предупреждения развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: параоксоназа-1, миелопероксидаза, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, оксидативный статус.

UDC 577.112.85:616.61

Activity Of Lipoprotein-Associated Paraoxonase-1 Enzymes and Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease

Vasilchenko V., Dunaevskaya O., Korol L., Kuchmenko O., Stepanova N.

Abstract. Developing of comorbidities associated with impaired immune and cardiovascular function in patients with chronic kidney disease is impossible. That is why the study of potential indicators of the development of pathological conditions of the cardiovascular system in patients with chronic kidney disease is relevant and necessary.

The purpose of the work was to study the qualitative state of lipoproteins, enzyme activity, in patients with chronic kidney disease.

Material and methods. To achieve this goal, the activity of paraoxonase-1 and serum myeloperoxidase was determined in 36 patients with chronic kidney disease. The activity of paraoxonase-1 was determined spectrophotometrically by the number of phenolic complexes formed using phenylacetate; myeloperoxidase activity was researched by reaction with hydrogen peroxide in the presence and without its specific inhibitor (gamma-aminobenzoic acid).

Results and discussion. According to the results of our studies, the activity of paraoxonase-1 in the reference group of conditionally healthy individuals was 6.57 kU / l. In the group of patients with stage I-II of chronic kidney disease enzyme activity decreased by 30% (4.58 kU / l) and in the group of patients with stage V of chronic kidney disease it decreased by 46% (3.55 kU / l) compared with the reference group. Data analysis by the Kruskal-Wallis test ($P < 0.05$) confirmed the difference between the groups. Dunn's test indicated that there was a difference between control and both groups of patients ($P < 0.05$). Myeloperoxidase activity in patients in group 1 was almost halved to an average of 0.12 conventional units / l, and in patients in group 2, on the contrary, increased 1.5 times (up to 0.37 conventional units / l). Data analysis using the Kruskal-Wallis ($P < 0.05$) and Dunn's tests established the difference between control and patient groups ($P < 0.05$).

Conclusion. The decreased paraoxonase-1 activity was observed in both groups of patients with chronic kidney disease compared with controls. Increased myeloperoxidase activity was observed in patients with stage V of chronic kidney disease, and a decrease in patients with stage I of chronic kidney disease. Thus, the activity of enzymes, in the composition of high-density lipoproteins, reflected their functional status and indicated pathological changes in the body, more pronounced in patients with stage V of chronic kidney disease. We suggest using the activity of paraoxonase-1 and myeloperoxidase as potential markers to prevent the development of complications of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease.

Keywords: paraoxonase-1, myeloperoxidase, chronic kidney disease, cardiovascular disease, oxidative status.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.329

УДК 577.115+577.122;

Мінаєв Б. П., Панченко О. О.

СПІН–КАТАЛІЗ ОКИСНЕННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СУБСТРАТІВ МОНО– І ДИ–ОКСИГЕНАЗАМИ, ВІЛЬНИМИ ВІД КОФАКТОРУ. ЯК ТРИПЛЕТНИЙ КИСЕНЬ МОЖЕ ПОДОЛАТИ СПІНОВУ ЗАБОРОНУ

Черкаський національний університет ім. Богдана Хмельницького, Україна

bfmin43@ukr.net

Кисень повітря – це молекула O_2 в основному триплетному стані, яка не може через заборону по спіну вступати в реакції з органічними сполуками. Останні завжди мають парне число електронів зі спареними спінами і є діамагнітними (мають повний спін рівний нулю та синглетний основний стан). Тому реакції органічних сполук з киснем при нормальних умовах заборонені за спіном. Оксидази і оксигенази можуть активувати триплетну молекулу O_2 , що перебуває в основному стані для контрольованого хімічного синтезу, ініційованого процесом переносу електрону, що призводить до відновлення кисню і утворенню іон–радикалу супероксиду. Як правило, ці ферменти використовують органічний кофактор, або парамагнітний іон металу, щоб ініціювати активацію кисню і подолати спінову заборону для реакцій триплетної молекули O_2 . Останнім часом виявлено ряд моно– та диоксигеназ, які можуть функціонувати навіть при відсутності будь–якого кофактора. Аналіз спін–орбітальної взаємодії в таких ферментах допомагає розгадати деякі головні труднощі механізму активації кисню і пояснити, чому ароматичний субстрат діє замість кофактора. В роботі показано, що загальний атрибут усіх таких ферментів, аніон–радикал супероксиду $O_2^{\cdot-}$, дає хорошу можливість індукувати триплет–синглетний квантовий перехід в активному центрі оксигенази за рахунок внутрішніх магнітних збурень в частинці $O_2^{\cdot-}$ і виконувати переверт спіна, як звичайний спосіб подолання заборони за спіном при біохімічній активації кисню. Рушійною силою перевертоту спіна є спін–орбітальна взаємодія всередині аніона супероксиду, яка не залежить від партнера радикальної пари $M^{\cdot+} \dots O_2^{\cdot-}$ (де M – кофактор або субстрат); при цьому π –делокалізована електронна оболонка субстрату здатна віддавати електрон на кисень і може працювати замість кофактора, подібного до флавіну або птерину. До цього часу у біохімії ферментів окиснення використовувалася модель Мессі для спінової конверсії в радикальній парі, де M – відновлений фла-

він у розчині. Механізм конверсії при цьому ніяк не обговорюється. Наша теорія надає перший фізично обґрунтований механізм обертання спіна в ферментах оксигеназ.

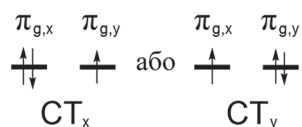
Ключові слова: активація кисню, глюкозоксидаза, монооксигенази, диоксигенази вільні від кофактору, електронний спін, супероксид аніон радикал, спін–орбітальна взаємодія, біологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково–дослідної роботи «Архітектура інтерфейсу й електронні механізми формування екситонів та ексимерів в мультишарових органічних світлодіодах і транзисторах», № державної реєстрації 0118U003862.

Вступ. Кисень та інші гази грають фундаментальну роль у перебігу багатьох ферментативних реакцій які відбуваються в живих організмах [1–11]. Однак, молекулярний кисень є унікальною сполукою, оскільки має триплетний основний стан, який визначається наявністю напівзайнятої π_g^2 відкритої оболонки [12]. Два електрони з паралельними спінами, які підпорядковуються високій молекулярній симетрії кисню (точкова група $D_{\infty h}$) і молекулярному аналогу правила Гунда [1, 12], визначають величезну кількість особливостей кисню, що проявляються в оптичних, магнітних, хімічних, атмосферних і біологічних явищах [1–6]. Більшість з них пов'язано з забороненим за спіном характером таких явищ. У першу чергу це відноситься до реакції окиснення атмосферним киснем [4, 6, 7].

Хоча молекула O_2 має парне число електронів, але на її вищій енергетичний рівень потрапляють дві вироджені молекулярні орбіталі з двома неспареними електронами π_g^2 [1]. Квантові числа таких електронів складаються і сумарний спін ($S = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$) молекули O_2 може бути орієнтований в просторі трьома різними способами з проекціями ($M_s = 1, 0, -1$), які істотно визначають поняття триплетного стану [1]. Тут квантові числа S і M_s визначають

сумарний кутовий момент молекули в одиницях $\hbar$ [12]; квантове число S при цьому визначає довжину спінового вектора $S^2 = S(S + 1)\hbar^2$. Таким чином, кисень повітря являє собою парамагнітний газ, який є дуже важливим для всього аеробного життя, що виходить з такої простої фізичної властивості [1]. З термохімічних і окисно-відновних оцінок O_2 є потенційно потужним окиснювачем, але його реакційна здатність з органічними речовинами в типових умовах сильно пригнічується через квантову заборону; різні спіни реагентів запобігають прямій реакції органічного окиснення шляхом з'єднання з триплетним киснем ($X^3\Sigma_g^-$). Природа розробила витончений механізм (який, здається, знаходиться поза звичайних хімічних законів), щоб порушити сильну квантову заборону за спіном для реакцій окиснення триплетною молекулою O_2 [5–7]. Аеробні істоти не можуть існувати без кисню, однак, в той же час кисень є дуже небезпечним для їх існування [10], оскільки робота окисних ферментів супроводжується появою так званих активних форм кисню (АФК; тобто супероксид іон $O_2^{\cdot-}$, гідроген пероксид H_2O_2 , гідроксил радикал $OH^\cdot$, пероксильні радикали $ROO^\cdot$ та синглетний кисень $O_2, a^1\Delta_g$) [11]. АФК можуть викликати не лише апоптоз або некроз клітини, але ще також керувати рядом важливих сигнальних функцій клітин [10, 11]. Можна сказати, що велика окиснена катастрофа, яка з'явилась на Землі 2,7–2,4 мільярда років тому [10] (після розвитку фотосинтезу та виникнення достатнього тиску O_2 в біосфері [11]), нарешті, була пов'язана з можливістю триплетного кисню приймати ще один електрон, а також зі специфічними магнітними взаємодіями в супероксид-іоні [6]. Як буде показано нижче, тут йдеться про спін-орбітальну взаємодію в більш ніж наполовину зайнятій π_g^3 відкритій оболонці іону $O_2^{\cdot-}$ [2–4].



Можна припустити, що АФК з'явилися майже одночасно з появою достатнього рівня атмосферного кисню [10]. Про це свідчить той факт, що ефективний скавенджер АФК (фермент-відлякувач) – супероксид дисмутаза (СОД) поширений у всіх царствах життя і з'явився раніше відділення еубактерій від археї, тобто на початку аеробної еволюції [6, 10]. Генерація супероксиду $O_2^{\cdot-}$ ферментами оксидаз необхідна для подолання заборони за спіном для реакцій окиснення і отримання енергії для АТФ синтезу; в той же час вона призводить до появи багатьох АФК. Останні генеруються багатьма ферментами, проте дана стаття присвячена моно-

і ди-оксигеназами, включаючи популярні флавінові ферменти оксидаз, на прикладі яких ми намагаємось показати, що слабка спін-орбітальна взаємодія (СОВ) в відкритій електронній оболонці супероксид-іона була і є основною рушійною силою еволюції аеробних форм життя.

Були необхідні мільйони років еволюції для того щоб організувати належне протейнове середовище всередині флавінвмісних ферментів, щоб полегшити перенесення електрона з відновленого флавіну до кисню. Метою даної роботи є роз'яснення цього поняття та пояснення його головної властивості для великої кількості оксидаз та оксигеназ, які здатні ефективно активувати кисень для порушення і подолання забороненого за спіном відновного біологічного окиснення.

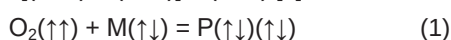
Мета дослідження: визначення впливу спін-орбітальної взаємодії на активацію кисню моно- і ди-оксигеназами, вільними від кофактору. Порівняння з глюкозооксидазою та іншими ферментами окиснення, які мають кофактор типу флавіну, де активація кисню для подолання спінової заборони пояснювалася на основі концепції В. Мессі: перевертання спіна в радикальній парі «флавін радикал – супероксид». Визначення рушійної сили, яка генерує триплет-синглетний перехід в радикальній парі, що пояснює активність самого субстрату без наявності кофактору.

Матеріал та методи дослідження. Розрахунки електронної структури і геометрії активного центру ферменту бактеріальної 1-H-3-гідрокси-4-оксохінальдин 2,4-диоксигенази проведені методом теорії функціоналу густини B3LYP в базисі гаусових атомних орбіталей 6–31G(d,p) за допомогою програми Гауссіан 09 [13]. Розрахунок триплетного бірадикального інтермедіату $^3I_1$ і точки перетину з синглетним аналогом $^1I_1$ при мінімальній енергії проведений розширеним багатоконфігураційним методом (ХМС) з урахуванням квазі-виродженої теорії збурень другого порядку (QD PT2) [14] за допомогою програми Firefly (світлячок) [15]. При розрахунку точки перетину триплет-синглетних станів і оцінці СОВ врахований метод [16], який імплементований в програму Firefly. В даній роботі нами розширено повний активний простір (ПАП) для методу ХМС до 18 електронів і 12 орбіталей (9 зайнятих і 3 вакантних). Розрахунки проведені щоб вирішити який із двох запропонованих механізмів дозволяє ефективно подолати спінову заборону в реакціях гідрокси-оксохінальдин 2,4-диоксигенази, що каталізує розщеплення оксохінальдинового субстрату молекулярним киснем.

1. Спінова заборона як кінетична перешкода реактивності кисню

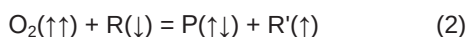
Спочатку розглянемо загальну проблему спінової перешкоди для реакцій O_2 . За відсутності

радикалів та інших парамагнітних сполук кисень зазвичай проявляє дуже мляву хімічну реакційність [2]. Два неспарених електрона в π_g молекулярних орбіталях (МО) створюють спін і магнітний момент молекули O_2 , який пояснює парамагнетизм кисню і перешкоджає його прямим реакціям з органічними молекулами (М). Останні є типowo діамагнітними сполуками, які володіють парним числом електронів з парними спінами і загальним квантовим числом спінів $S = 0$ (синглетний основний стан). Продукти (Р) окиснення також є діамагнітними речовинами з синглетним основним станом; таким чином прямі реакції органічного окиснення заборонені правилом відбору для квантового числа повного спіну реагентів і продуктів: $[(S=1) + (S=0)] \neq (S=0)$ [3]:



У рівнянні (1) уся ліва частина має триплетний повний загальний спін $S=1$ (пояснюється наявністю O_2), а в правій частині всі спіни спарені, $S=0$. Ця суто релятивістська заборона є дуже серйозним квантовим обмеженням в цілому для усіх реакцій окиснення органічних сполук молекулярним киснем. Для того, щоб реакція відбувалась, повинен відбутись переверот спіна, який має чисто магнітне походження. Хімічні сили, завдяки яким відбуваються органічні реакції, визначаються головним чином електричними кулонівськими взаємодіями: вони загалом складаються з електронно–ядерного притягання і міжелектронного відштовхування однойменних зарядів при квантовому розрахунку потенціалу [3]. Переверот спіна можуть індукувати лише внутрішні магнітні сили, які зазвичай слабкі і нехтуються в квантовій органічній хімії [4–6]. Тому, заборона для реакцій окиснення органічних сполук молекулярним киснем є дуже суворою. Наша Земля давно згоріла б, якби не спін–заборонені властивості органічного окиснення, пояснені простим рівнянням (1) [2]. Таким чином, реактивність кисню є унікальним хімічним прикладом, який ілюструє загальну важливість цього квантового правила спінової селекції [2–8].

Відомо, що спінова заборона ефективно долається в процесах горіння, коли окиснення ініціюється високотемпературною стадією активації (перший радикал R, індукується запаленням сірника або високотемпературним нагрівом) [5, 6]:



Як бачимо, сумарний спін ($S = 1/2$, $M_s = +1/2$) є однаковим у лівій та правій частинах рівняння (2), тому спінової заборони більше немає. Вона знята додаванням спіну радикалу R і появою нового радикалу R'. Лише ці зіткнення з винятковими спіновими орієнтаціями двох реагентів у формулі (2) є

реакційно здатними. Будь–який радикал забезпечує таку можливість подолати спінову заборону для проходження реакції за участю триплетного O_2 . Пояснимо, скільки таких зіткнень існує за статистикою. Зіткнення в квартетному стані ($S = 3/2$, всі спіни паралельні зліва) призводять до розсіювання реагентів (оскільки продукти мають бути з сумарним спіном $S = 1/2$); але ще два з шести зіткнень дають продукти реакції. Квартетні і дублетні стани є чотирикратно ($M_s = \pm 3/2, \pm 1/2$) і двократно ($M_s = \pm 1/2$) виродженими відповідно. Всі можливі спінові орієнтації однаково вірогідні при зіткненнях $O_2 + R$ за статистикою. Тому два ($M_s = \pm 1/2$) дублетні стани у формулі (2) реалізуються статистикою для кожного з шести зіткнень.

Таким чином, горіння протікає як радикальна ланцюгова реакція, а новонароджені радикали R' завжди продовжують ланцюг з додатковим залученням окисненої молекули палива (М), яку маємо в рівнянні (1); але вже без заборони за спіном через присутність радикалу, що забезпечує рівняння (2) для початкового процесу запалення. Як правило, це екзотермічна реакція з розгалуженим ланцюгом, що забезпечує світло і тепло вогню, допоки кисень і органічне паливо є в наявності. В полум'ї існує багато радикалів і випадкових зіткнень; новонароджений радикал віддаляється всередину об'єму вогню і втрачає спінову пам'ять, створену під час зародження радикалу R' за формулою (2). У новому зіткненні з іншою молекулою O_2 знову можлива випадкова орієнтація спіну через втрату пам'яті спіну радикалу R'. Звичайно, такий «вогневий» механізм енергозабезпечення клітини неприйнятний для біо–окиснення, оскільки зародження радикального ланцюгу потребує великої енергії активації; крім того, процес горіння є некерованим і не може запасати дозовану енергію для синтезу АТФ.

2. Біологічна активація кисню ферментами оксидаз і моно–оксигеназ

Як відомо, кисень добре дифундує крізь мембрани та інші органели клітини. Коли дифузія O_2 надає можливість кисню для проникнення в реакційний центр ферменту оксидази, молекула O_2 тісно зв'язується міжмолекулярними взаємодіями з кофактором і білковим каркасом ферменту. Перший акт активації зазвичай починається з перенесення електрона на кисень з відновленого кофактору K^- (або субстрату) і виникає пара радикалів $K^{\bullet} \dots O_2^{\bullet-}$ (або $C^{\bullet} \dots O_2^{\bullet-}$). Це не означає створення умов для радикально–ланцюгової реакції, оскільки обидва спіна залишаються в щільній порожнині активного центру ферменту. Обидва радикали добре зберігаються від втечі із активного центру ферменту і підтримують спінову пам'ять свого прекурсору – триплетного кисню. Переверот спіна має

відбуватися під час життя цієї радикальної пари, коли $O_2^{\cdot-}$ і кофактор (або субстрат) радикал все ще знаходяться в кишені активного центру білка і забезпечують спін–корельовану триплетну радикальну пару (РП).

Оксидази та оксигенази каталізують пряме окиснення органічних речовин шляхом активації O_2 , напруженої для подолання спінової заборони [2, 17–27]. Деякі з цих ферментів містять парамагнітний іон перехідного металу як кофактор [24]. Вони не сліднують за механізмом радикальної ланцюгової реакції (2), хоча додаткове обертання спіну забезпечується металом. Замість цього окисно–відновний метал надає спочатку електрон для одержання $O_2^{\cdot-}$ [2]. Коли відкрита оболонка π_g – MO супероксиду (майже та ж сама орбіталь, що і в кисню) перекривається з $3d$ –орбітальми металу, різниця в обмінних взаємодіях між $O_2^{\cdot-}$, металом і рештою кофактора ферменту (K^{+}) забезпечує обертання спіна (що ілюструється мідь–аміно–оксидазою в роботі [24]). Коли фермент не містить парамагнітного металу, радикальна пара з супероксидним іон–радикалом існує в чисто діаманітному середовищі протеїнів і амінокислотних залишків.

Відмітимо, що загальна ідея подолання спін–забороненого характеру активації кисню в оксидазах описана сімнадцять років тому [2], але біохіміки ще не звертають на неї увагу (за рідкісними випадками [23, 25]). Для ферментів, які не містять парамагнітних перехідних металів [2, 3], механізм пояснювався на прикладі глюкозооксидази (GO). Це стосується напів–реакції окиснення GO, в якій триплетний кисень взаємодіє з відновленим флавінаденіндинуклеотидом (FAD_{red}) і утворює $FAD + H_2O_2$ [7]. Реакція є забороненою за спіном, оскільки продукти і вихідний відновлений флавін $FADH_2$ є молекулою з замкненою оболонкою, що перебуває в синглетному основному стані (спін дорівнює нулю), але O_2 має два неспарених електронних спіна (триплетний основний стан, $X^3\Sigma_g^-$) [2]. Оскільки реакція є узгодженою, єдиний спосіб подолати спінову заборону полягає в тому, щоб залучити внутрішню магнітну взаємодію у вигляді спін–орбітальної взаємодії (COB) для змішування хвильових функцій триплетних (T) і синглетних (S) станів в рамках теорії збурень і щоб зробити неадіабатичний $T \rightarrow S$ перехід дозволеним [2]. Швидкість $T \rightarrow S$ переходу залежить від сили COB. Прямі розрахунки реакції окиснення GO по теорії функціоналу густини (ТФГ) для моделі активного центру (рис. 1) показали, що, дійсно, відносно сильна спін–орбітальна взаємодія може змішувати хвильові функції T і S станів реактивної системи $FADH_2 + O_2$ на стадії переносу електронів і утворення радикальної пари $FADH_2^{\cdot+} \cdots O_2^{\cdot-}$ [2, 3].

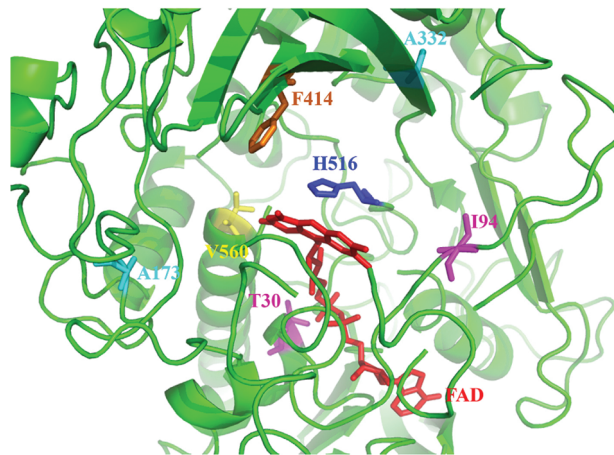


Рис. 1. Модель активного центру глюкозо оксидази (ГО)

His_{516} має протон на атомі N^{ϵ} . Приєднання цього протона до супероксид іону з одночасним перенесенням гідрогену від атома N5 дає утворення H_2O_2 (рис. 2).

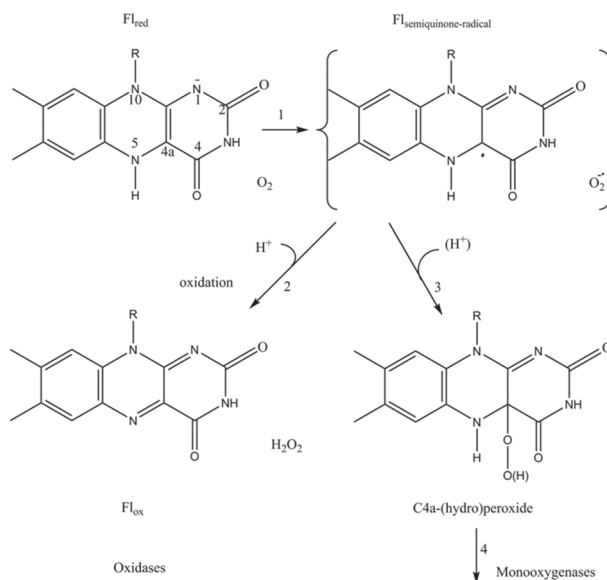
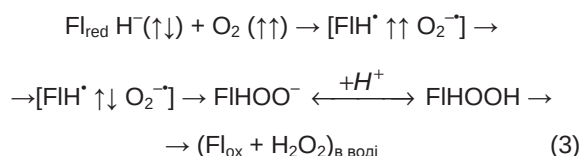


Рис. 2. Загальна схема каталітичного циклу флавінвмісних оксидаз і моно–оксигеназ. Фігурні дужки означають білкову порожнину активного центра фермента де знаходиться радикальна пара. T–S перехід на стадії РП не показано

Аналогічна загальна ідея була висунута раніше Вінсентом Мессі для всіх відновлених флавінів (Fl_{red}) [7], але без будь–яких коментарів про природу магнітних сил, що відповідають за обертання спіну. Оскільки окисно–відновний потенціал пари O_2/H_2O (+0,27 В) досить високий відносно окисно–відновного потенціалу флавіну (–0,207 В), то загальний двоелектронний процес окиснення $Fl_{red}H_2 + O_2 \rightarrow Fl_{ox} + H_2O_2$ є цілком необоротним [3, 7]. З кінетичного аналізу реакцій відновлених флавінів

($\text{Fl}_{\text{red}}\text{H}^{\cdot}$) з киснем Мессі запропонував наступну спрощену схему спінових перетворень в реакції їх окиснення [7]:



Спочатку ця схема була запропонована для вільних флавінів, попередньо відновлених у органічних розчинах [7]. Кінцевий продукт був ідентифікований як гідропероксид $\text{C}_{(4a)}$ -флавіну (справедлива права частина **рис. 2**) [7, 9]. Перенесення електрона на кисень продукує зв'язані триплетні радикальні пари в клітині розчину (або в активному центрі ферменту), позначені квадратними дужками, які надають змогу відбутись (за невідомими причинами) T–S переходу, як і зазначається у формулі (3) [7,9]. Після цього протікає нормальна хімія синглетного стану, а радикальна пара синглетного стану переходить у гідропероксид $\text{C}_{(4a)}$ -флавіну (який є досить нестійким у водних середовищах і гетеролітично перетворюється на окислений Fl та пероксид водню [7, 9]). Схема (3) підтверджена взаємодією радикалу $\text{FlH}^{\cdot}$ і іона $\text{O}_2^{\cdot-}$ в реакціях імпульсного радіолізу аерованих розчинів рибофлавіну; вона була поширеною Вінсентом Мессі також і на реакції флавопротеїнів [7].

Типовими прикладами є флавін-вмісні оксидази, дегідрогенази, трансферази, моно- і ди-оксигенази [7, 9, 21]. У численній біохімічній літературі важко знайти будь-яке обговорення фізичних причин і рушійної сили для квантової інверсії спіну (T–S перехід) в окисненні флавінів по схемі Мессі (3), якщо не брати до уваги наших винятків [1–6,23,26]. Можна припустити, що автор роботи [7] вважав, що причини для T–S переходу у радикальній парі в клітині розчинника (3) можна обґрунтовувати у рамках теорії радикальних пар (ТРП) [17]. Теорія РП була досить популярною у вісімдесятих–дев'яностих роках [17], тому її використання автором роботи [7] вважається досить логічним. ТРП розглядає кінцеву ймовірність вторинних зіткнень у відокремлених (розділених) радикальних парах у клітині розчинника. Головною рушійною силою T–S переходів у відокремленій РП є електронно-ядерна спін-спінова взаємодія всередині кожного радикалу [17]. Ця надтонка взаємодія (НТВ) надзвичайно слабка (близько 0,01 Дж/моль) і може визвати T–S перехід тільки в тому випадку, коли енергії T і S станів РП однакові (вироджені). Тобто коли радикали далекі один від одного, а відстань між ними перевищує десятки нанометрів. Це потрібно для того, щоб обмінна взаємодія між радикалами, яка визначає енергетичну різницю T і S ста-

нів, була незначною і щоб ці стани були квазі-виродженими. Для радикальних пар у розбавлених розчинниках ця теорія цілком справедлива і застосовувалася з великим успіхом [17]. Вона пояснювала також численні ефекти зовнішніх магнітних полів в реакціях радикальної рекомбінації і дизпропорціювання [17]. Але можна вважати, що інший механізм (відмінний від передбаченого класичною теорією РП) діє в ферментах [2] і навіть у вільних флавінових реакціях з киснем, описаними у формулі (3).

Для флавопротеїнів в реакційному центрі ферменту з щільним білковим середовищем РП між $\text{FlH}^{\cdot}$ і $\text{O}_2^{\cdot-}$ радикалами, врахованими в рівнянні (3), не можна забезпечити переверот спіна згідно з постулатами теорії РП [17], оскільки обидва радикали не є сильно віддаленими один від одного. Внутрішні надтонкі взаємодії зв'язків всередині радикалів є доволі слабкими для того, щоб індукувати T–S переверот спіна в щільно зв'язаній РП флавопротеїну, рівн. (3), де радикали РП відокремлені не більше ніж на 3–4 Å, або сумою ван дер-ваальсових радіусів [2]. У цьому випадку S і T стани РП зовсім невироджені, а T–S щілина може на порядок перевищувати енергію електронних надтонких взаємодій зі спінами ядер. Як показано в роботі [2], зовсім різні внутрішні магнітні сили діють всередині цієї РП, які по-справжньому не враховувалися в класичній теорії РП [17]. Автор посилання [2] вперше ввів спін-орбітальну взаємодію (COB) як новий тип внутрішньої магнітної сили, специфічний лише для РП, що складаються з супероксидного аніона.

Відомо, що COB дорівнює нулю для типової радикальної пари в динамічній клітці розчинника, коли у формуванні S і T станів такої РП беруть участь так звані одно-топічні радикали [4,17,19]. Концепція топичності була введена вперше для класифікації діаграм кореляції в фотохімічних реакціях радикальних пар [18]. Типові органічні радикали, такі як CH_3 , які є продуктами розщеплення одинарного C–C-зв'язку, є одно-топічними. Тобто, вони мають один неспарений електрон, розташований на одній атомній орбіталі. Але інші радикали, такі як $\text{ROO}^{\cdot}$, $\text{HOO}^{\cdot}$, $\text{OH}^{\cdot}$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, що формують активні форми кисню, є більш складними і їх топичність перевищує одиницю [18]. Топичність залежить від характеру і кількості радикальних центрів у первинному продукті [18, 19]. Пізніше концепція топичності була використана в роботах [6, 19] для класифікації ефектів COB у хімічних реакціях радикалів та бірадикалів, а також при активації кисню ферментами [1, 2].

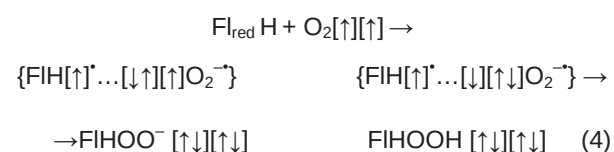
Іонний радикал супероксиду $\text{O}_2^{\cdot-}$ володіє специфічною і високою топичністю, що визначається його «більш ніж напівзайнятою» електронною відкритою

оболонкою π_g^3 . З точки зору методу валентних зв'язків це можна пояснити наступними канонічними структурами: O^--O^+ , O^+-O^- , $O^{--}O^+$, O^+-O^{--} , і т.д., де $2p_x$ і $2p_y$ атомні орбіталі (АО), які є зайнятими, позначаються різними точковими позначеннями. Це дає можливість створити великий інтеграл COB у T–S матричному елементі $w = \langle T | H_{SO} | S \rangle$ для клітинних РП, як показано в рівнянні типу (4) [2, 24]. Для флавопротеїдів цей w -інтеграл пояснює головне питання про те, як ферменти забезпечують T–S перехід і долають сувору квантову заборону на окиснення триплетною молекулою O_2 . Константа швидкості T–S переходу визначається значенням $|w|^2$, де береться модуль від комплексних величин. Будучи достатньо великим ($|w|$ становить близько кДж/моль), це значення гарантує конкурентну швидкість перевертання спіна для триплетної $[F\dot{H}^+ \uparrow \uparrow O_2^-]$ радикальної пари в формулі (3) [1–6]. Велика кінетична різноманітність в вимірних швидкостях реакції між киснем і різними флавопротеїнами визначається відмінностями в композиції амінокислотних залишків, яка є дуже важливою в процесі електронного переносу. Останній фактор переносу електрону є надзвичайно важливим для індуквання процесу перевертання спіна, про який йдеться нижче.

3. Природа спін-орбітальної взаємодії, яка індукує перевертання спіна в радикальній парі $F\dot{H}^+ \uparrow \uparrow O_2^-$.

Багато ферментів, що активують кисень, включають органічний флавіновий кофактор, тому що останній має розгалужену π -систему і легко змінює потенціал іонізації в залежності від зв'язування неподілених пар атомів нітрогену [4]. Наприклад, загальна схема каталітичного циклу монооксигенази, що містить FAD, показана на **рис. 2**. Цикл, зазвичай, починається з редукції FAD-простетичної групи за допомогою $NADPH+H^+$ (**рис. 2, крок 1**). Але квантові спінові перетворення під час процесу оксигенації (**рис. 2, крок 2**) зазвичай не розглядаються [7, 20, 21].

При обговоренні стадії оксигенації (**рис. 2, крок 2**) біохіміки завжди намагаються уникнути належного обговорення за звичайними посиланнями на концепцію Мессі [7, 9, 20, 31]. За пропозицією Мессі [7], що супроводжується незалежним аналізом COB в супероксид-іоні, представленим в [2, 3] і заснованим на попередніх роботах [28–30], можна узагальнити процес оксигенації (3), у відновлених флавінах і флавопротеїнах за наступною схемою молекулярних орбіталей (МО):



У рівнянні (4) перша квадратна дужка означає найвищу зайняту МО відновленого флавіну; наступні дві кисневі дужки позначають $\pi_{g,x}$ і $\pi_{g,y}$ вироджені орбіталі молекули O_2 [2]. Фігурні дужки в рівнянні (4) позначають клітину розчину, або білкову порожнину ферменту в області активного центру спін-каталізу.

Ключовий момент пояснення COB у формулі (4) стосується двох можливих електронних конфігурацій супероксидного іон-радикала $O_2^{\cdot-}$ [2, 30]. Триплетна і синглетна структури, з'єднані за рахунок COB у формулі (4), відрізняються різною зайнятістю $\pi_{g,x}$ і $\pi_{g,y}$ орбіталей супероксиду (форми цих МО майже однакові, як і у молекулі O_2 [1], хоча між'ядерні відстані різні). Можна побачити на **рис. 2**, що T→S перехід відповідає одноелектронному «стрибку» з $\pi_{g,x}$ до $\pi_{g,y}$ орбіталі (з одночасним обертанням спіну). Такий квантовий «стрибок» означає обертання орбіталі π_g навколо молекулярної осі z. Це також означає обертання густини перехідної «електронної хмари», або кругового струму навколо осі, що створює магнітний момент. Останній взаємодіє з моментом спіну і забезпечує магнітну рушійну силу, яка індукує T–S перехід, тобто перевертання спіну. Ця чітка «візуальна» картина не є строго адекватною квантовому процесу T→S переходу, але треба знати, що квантова реальність не є очевидною. Орбітальний «круговий струм» створює обертовий момент, відомий як «спалах» під час переходу, стимулюючи одночасний перевертання спіна – це можливий спосіб подумати про рівняння (4).

Таким чином, супероксидний іон-радикал $O_2^{\cdot-}$ володіє унікальною здатністю обертати спіни у контакті з донорним органічним субстратом. Процес переносу електронів, перший етап у формулі (4), завжди створює триплетну радикальну пару. Перебуваючи в тісному контакті, ця РП «запам'ятовує» свою спінову пам'ять і не може створити синглетний S_{4a} пероксид без перевертання спіна всередині себе. Це значною мірою відрізняється від ініціації горіння (пам'ять втрачається при утворенні радикалів) і звичайної теорії РП [17], де спін-кореляція втрачається при вторинних зіткненнях після тривалого розділення радикалів РП у великий кінетичний клітці розчинника.

3.1. Нові підтвердження теорії COB в оксигеназах вільних від кофактору

В останні роки виявлено цікаву групу окремих моно- та диоксигеназ [20–25]. Ці, структурно не пов'язані, ферменти об'єднуються в один рід, тому що всі вони можуть працювати у відсутності будь-якого кофактора, який раніше був необхідний для активації кисню (**рис. 2, крок 2**). Тому проблема порушення спінової заборони в цих оксигеназах є

найбільш інтригуючою [20–27, 31]. Перша механічна концепція вільної від кофактору оксигенації [9, 20, 21] була запозичена з теорії Мессі про перенесення електронів і генерування іону супероксиду як і в флавінозалежних оксигеназах [7]. Альтернативний механізм був запропонований нещодавно на основі квантово-хімічних розрахунків [22], але рушійну силу для перевертання спіна не було розглянуто. Розрахунки COV можуть забезпечити певний вибір між двома альтернативними механізмами [22] і [20] для вільних від кофактору оксигеназ та вирішити актуальну для них проблему подолання спінової заборони.

Аналогічна схема активації кисню за допомогою індукованого спін-орбітальною взаємодією перевертання спіна може бути легко узагальнена для монооксигенази, для глюкозооксидази (GO) [3] (рис. 2) та інших флавіновмісних ферментів [1, 2, 24].

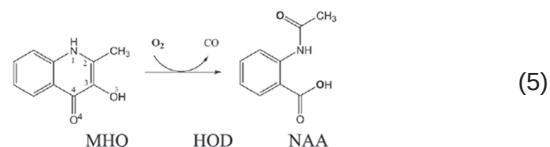
Варто зауважити, що відновлений флавін Fl_{red} H⁺[↑↑], показаний на початковій стадії (рис. 2), після перенесення електрону на кисень дає FlH_{radical}, а кінцеве протонування в оксидазі типу ГО (крок 2) супроводжується перенесенням атома гідрогену від атому N⁵ через зовнішню сферу білкових залишків з утворенням H₂O₂ [3, 9]. Багато флавіновмісних оксигеназ проходять стадію проміжного C(4a)гідропероксиду здійснюючи крок 4. Права нижня частина рис. 2 відповідає монооксигеназі; на останній стадії (не показана) після утворення проміжного C(4a)гідропероксиду йде окиснення органічного субстрату шляхом приєднання до нього одного атома кисню та з передачею другого атома кисню на утворення молекули води. Окиснений субстрат і вода не позначені на рис. 2 як кінцеві продукти монооксигенази.

Диоксигенази здійснюють приєднання обох атомів молекули кисню до субстрату. Ці ферменти грають важливу роль в метаболізмі ароматичних амінокислот, сахаридів, вітамінів, жирних кислот і в синтезі колагену. В наступному розділі ми розглянемо диоксигенази, які долають спіновий бар'єр не маючи флавінового кофактору.

3.2. Бактеріальна 2,4-диоксигеназа виділена з бактерії *Arthrobacter nitroguajacolicus* Rū-61a, яка може розкласти хінолони

Спочатку розглянемо конкретний приклад бактеріальної 1–Н–3–гідрокси–4–оксохінальдин 2,4-диоксигенази (HOD), що каталізує триплетну O₂-реакцію з N-гетероциклічним оксохінальдиновим субстратом [21]. Це є кофактор-незалежний фермент, здатний розкласти субстрат 2-метил-3-гідрокси-4(1H)-хінолону (MHQ) і продукувати продукт CO + N-ацетил-антрахілат (NAA), рівн. (5). Ця спін-заборонена реакція включає зв'язування з

киснем і розщеплення, що супроводжується значним перетворенням субстрату з подальшим розкладом. Жирним символом у формулі (5) позначимо атоми кисню, що надходять в систему в ході реакції окиснення [31].



Вихідний реагент (MHQ) і продукт (N-ацетилантрахілат, NAA) в лівій і правій частинах рівняння (5) так само, як і HOD-фермент, є діамантними сполуками зі всіма спареними спінами, у той час як двоатомні молекули, зв'язані стрілкою, знаходяться в триплетних (O₂) і синглетних (CO) основних станах відповідно. Таким чином, спінова заборона реакції (5) очевидна. Каталізована бактеріальною HOD-диоксигеназою реакція (5) протікає без будь-якого кофактора і викликається спеціальним розташуванням амінокислотних залишків, що оточують активний центр ферменту. Вони сприяють відновленню субстрату MHQ шляхом перенесення протона від O³H на найближчий залишок гістидину (His251), і цей перший етап каталізу підтверджується всіма дослідженнями [20–23, 31]. Ряд подібних 4-хінолонових субстратів також каталізується HOD [21]. Структуру ферменту HOD визначали рентгенівською кристалографією [20], а його активний центр моделювали з різним числом амінокислотних залишків і в різних наближеннях теорії функціоналу густини та молекулярної механіки [22, 23].

Усі моделі формуються [22] на основі кристалографічних координат анаеробних HOD-MHQ і HOD-хлоридних комплексів [20]. Фермент HOD належить до суперсімейства α/β-гідролаз, що підтверджено аналізом і дослідженнями порівняльної послідовності [21]. Об'ємна конформація активного центру (АЦ) включає бічний ланцюг Trp160 що спостерігається на верхній поверхні кишені АЦ ферменту. Разом з іншими аміно-кислотними залишками (His251–Asp126) Trp160 стабілізує положення субстрату в активному центрі ферменту за допомогою водневих зв'язків. Порожнина в АЦ відповідає α/β-гідролазному отвору для супероксид аніона [20, 22]. Амінокислотна діада His251–Asp126, координована з групою O³H MHQ [20], віднімає протон і активує субстрат (перший крок на схемі 1), тоді як нуклеофільний залишок Ser101 координує O⁴ карбонільний атом MHQ і стабілізує весь активний центр [22]. Атом O³ субстрату MHQ знаходиться на відстані 2.68 Å від атома N_{ε2} залишку His₂₅₁ кислотної діади [20]. Дослідження з місцево спрямованим мутагенезом із заміною His₂₅₁ аланіном свідчить

про величезне зниження каталітичної активності [20, 22], але заміна нуклеофільного залишку Ser₁₀₁ не впливає на швидкість каталізу (вона впливає тільки на зв'язування MNQ, як показано постійним збільшенням константи Міхаеліса) [22]. Для розрахунку різних моделей поліпептидного середовища в стані спокою HOD було проведено багато розрахунків ТФГ [22, 23, 31]. Однак спінова активація кисню (другий крок на схемі 1) залишається незрозумілою [20–22, 31].

Гіпотетичний механізм каталітичного циклу HOD може бути представлений на **Схемі 1**, де механізм обертання спіна опущений. Механізм цієї реакції був нещодавно проаналізований в багатьох деталях роботи [22] (як за допомогою розрахунків ТФГ, так і за допомогою кінетичних експериментів), але рушійна сила для подолання заборони за спіном не розглядалася. У той же час розрахунок СОВ є вирішальним моментом у механізмі каталізу HOD. Автори роботи [22] розраховували оптимізовані структури методом ТФГ всіх запропонованих проміжних та перехідних станів для моделі активної центру HOD (**Схема 1**). Вони запропонували, що переверот спіна відбувається на перетині з мінімальною енергією між проміжними продуктами ³I₁ та ¹I₁ (схема 1), а стан ³I₁ утворюється в результаті первинної прямої атаки кисню на субстрат MNQ (**рис. 3, а**).

Перша стадія активації субстрату MNQ ферментом HOD типова для багатьох подібних діоксигеназ [21]. Це депротонування шляхом перенесення H⁺ до пептидних залишків діади His251, Asp126 [21, 22] в активному центрі. Депротонований MNQ (синглетний аніон S⁻) може забезпечити перенесення електрону (ПЕ) до O₂ і утворити триплетну

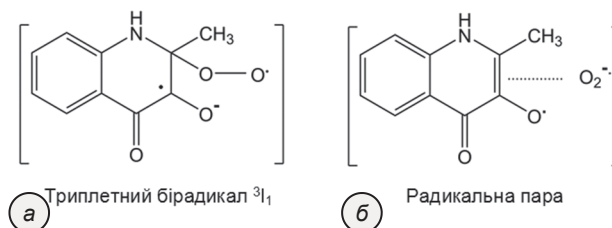
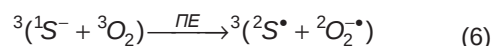


Рис. 3. Дві можливі форми триплетного інтермедіату: ковалентно зв'язаний ³I₁ бірадикал (а) і слабо зв'язана радикальна пара між іоном супероксиду і радикалом субстрату, де неспарений спіл умовно позначений на атомі O³ (б)

радикальну пару (**рис. 3, б**) між субстратним радикалом (S⁻) і супероксидним аніон–радикалом, запропонований в роботах [20, 21], як початковий крок, рівняння (6), в процесі оксигенації:



Яким чином триплетна РП може перейти в синглетний стан щоб надати потім синглетні продукти реакції (N–ацетил антранілат + CO), якщо ніякого кофактора діоксигеназа HOD не має?

Необхідний переверот–спіна від початкової триплетної РП до синглетного стану вважався [21] аналогічним з припущенням, яке висував Мессі в рівнянні (3), але без кофактора флавіна. Роль відновленого флавіна тепер відіграє аніон депротонованого субстрату (S⁻), Схема 1, рівн. (6), хоча магнітна природа триплет–синглетного переходу в радикальній парі (**рис. 3, б**) не пояснюється як звичайно [20, 21, 31].

З іншого боку, автори посилання [22] на підставі розрахунків ТФГ розглянули пряму атаку кисню на атом C₂ MNQ і утворення проміжного триплетного

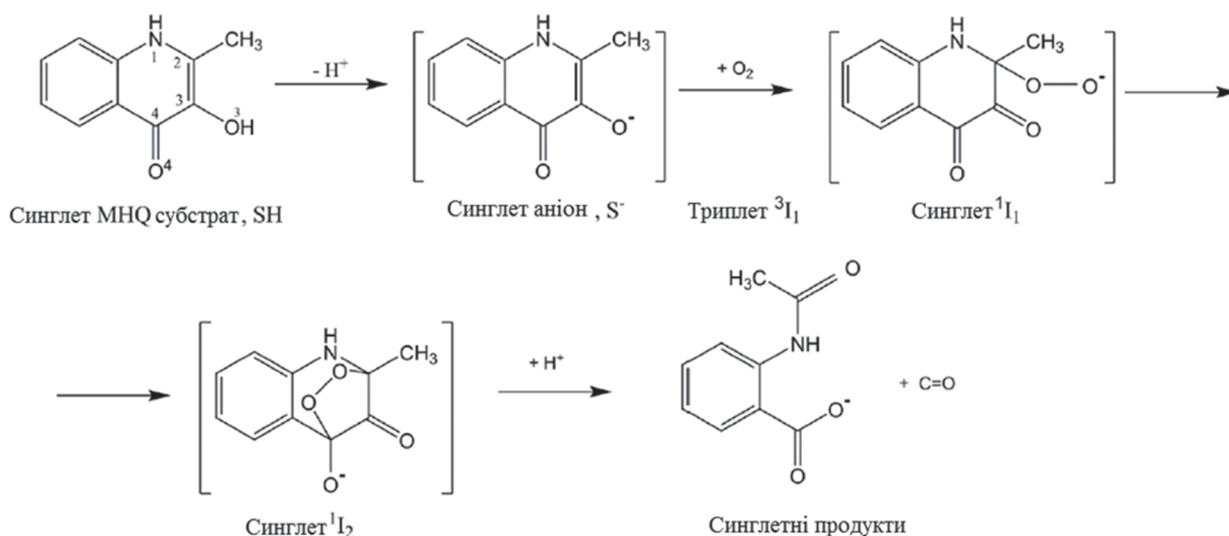


Схема 1. Механізм реакції HOD–каталізованого 2,4–діоксигенолізу MNQ, запропонований у роботі [20]

стану $^3I_1$ (рис. 3, а), як основного попередника перевероту спіна до синглетного аналога (стан $^1I_1$, схема 1).). Таким чином, було запропоновано два альтернативних механізми HOD-каталізованої реакції: [20] і [22], які відрізняються первинним триплетним інтермедіатом (рис. 3, а, б), який є прекурсором перевероту спіна. Обидві ковалентні структури триплетного проміжного продукту на рис. 3 досить спрощені за нашими розрахунками. При слабкому міжмолекулярному зв'язуванні супероксидного аніона з субстратним радикалом не відбувається великого перерозподілу електронної густини (рис. 3, б), але при щільно зв'язаному бірадикалі (рис. 3, а) часткове зворотне перенесення електронів на субстратне кільце прогнозується розрахунками ТФГ. Негативний заряд і спінова густина досить делокалізовані всередині циклу бірадикалу в якомусь контрасті з простою ковалентною структурою, показаною на рис. 3, а.

Перехід в синглетний інтермедіат $^1I_1$ (схема 1) може бути індукований лише спін-орбітальною взаємодією (COB), оскільки інші магнітні збурення (наприклад, надтонка електронно-ядерна спін-взаємодія) незначні у порівнянні з T-S щільною в порожнині ферменту HOD, через жорстке зв'язування з α/β -гідролазним каркасом. Дійсно, T-S розщеплення (7 ккал/моль) для бірадикалу $^3I_1$ (рис. 3, а) [22] є досить великим. Такий тип реакційної схеми був представлений у роботі [22] і до недавнього часу розглядається як важлива альтернатива схемі переносу електрона та РП (рис. 3, б) [20]; це вказує на приєднання кисню до атома C² депротонованого субстрату. Розрахунки ТФГ [22] показують, що радикальна пара $S^{\cdot-}O_2^{\cdot-}$ не може бути сформована в розглянутій моделі HOD-порожнини. Для всіх досліджених моделей реагентів ферменту розрахованих методом ТФГ [20] спроби зближення триплетної РП-структури (рис. 3, б) повертаються до початкового комплексу $^1S^{\cdot-}O_2$, (6). Це було головною перешкодою проти концепції радикальної пари [20]. Але слід зазначити, що поточні комп'ютерні програми самоузгодженого поля стикаються з проблемами конвергенції, коли роблять спроби досягти розподілу електронів для радикальної пари, що лежить вище енергії, ніж стан замкнутої оболонки [23]. Тому, цей аргумент не може бути вирішальним [27].

Ще одна причина, згідно з роботою [22], чому реакція через радикальну пару (рис. 3, б) неможлива, пов'язана з розрахунком енергії. Автори [22] розраховували вільну енергію Гіббса для реакції (6) переносу електрона $\Delta G = 11,2$ ккал/моль з урахуванням корекції розчинника з діелектричною проникністю $\epsilon = 5.7$, тоді як для води ($\epsilon = 78$) вони отримують $\Delta G = 8.0$ ккал/мол. На цій засаді зроб-

лено висновок, що перенесення електрона є ендотермічним процесом і навряд чи відбувається спонтанно [22]. В той же час автори роботи [22] розглядають прямий шлях реакції через інтермедіат $^3I_1$ (рис. 3, а) як найбільш ймовірний шлях, незважаючи на вищу вільну енергію Гіббса (17,4 ккал/моль) для формації бірадикалу $^3I_1$.

Інший альтернативний механізм, запропонований Сусанн Фетцнер з співавторами [20, 21] розглядає формування радикальної пари, рівн. (6), як перший крок. Перенесення електрона на кисень відбувається спонтанно, оскільки кисень надходить в активну частину ферменту HOD у вигляді $S^{\cdot-}O_2-His^+$. Циклічна вольтамперометрія показує, що аніон субстрату ($S^{\cdot-}$) має достатньо низький потенціал для перенесення електрона на кисень [21]. Рушійною силою переносу електрона є додаткове притягання заряду e^- до позитивно зарядженого протонованого гістидину. Крім цього врахуємо [27] низький потенціал іонізації відновленого субстрату $S^{\cdot-}$ і відносно високій спорідненості кисню до електрону; остання дорівнює 10,4 ккал/моль у газовій фазі, але вона збільшується в активному центрі HOD з близьким протонованим гістидином [3]. П. Сільва виконав додаткові розрахунки методами ТФГ різних триплетних проміжних продуктів на рис. 3 і прийшов до висновку, що проміжний пероксид $^3I_1$ (рис. 3, а) не може бути сформований в реакції (5) [23]. Замість цього реакція протікає через перенесення електрона (6) на стадії триплетної РП (рис. 3, б), після чого відбувається T-S перехід і рекомбінація пари радикалів безпосередньо до проміжного інтермедіату $^1I_1$ [23]. Для спінової T-S інверсії в радикальній парі П. Сільва приймає механізм COB, запропонований Прабхакармом та ін. [3] для глюкозо оксидази, подібно до рівняння (4). П. Сільва також виступає проти прямого механізму реакції O_2 (рис. 3, а) на основі теорії Маркуса, яка віддає перевагу етапу перенесення електрона (6) для ряду 4-хінолонових субстратів у HOD [23].

Матричний елемент COB для T→S переходу в точці перетину мінімальної енергії (ТПМЕ) між проміжними продуктами $^3I_1$ і $^1I_1$ не розглядався в попередніх квантових хімічних дослідженнях [22, 23]. Розрахунок спінової зв'язки при цьому ТПМЕ було проведено нещодавно [26, 27] і перераховано в даній роботі. Структура ТПМЕ оптимізована методом багатоконфігураційного самоузгодженого поля (MC SCF) з повним набором конфігурацій активного простору (CAS) [26]. Оптимізація ТПМЕ почалася з інтермедіату $^3I_1$ без врахування розчинників. У структурі ТПМЕ як триплетні, так і синглетні стани близькі до бірадикальних хвильових функцій відкритої оболонки, тоді як оптимізований $^1I_1$ -проміжний стан стабілізується як синглет з

закритою оболонкою. Нова перерахункова структура ТПМЕ аналогічна результату, оптимізованому П. Сілкою в моделі розчинника з включенням кислотної діади His₂₅₁–Asp₁₂₆ [23] для іншого субстрату (2–фтор–3–гідрокси–4 (1H)–хінолон) відрізняється від MNQ, де група CH₃ заміщена атомом фтору. Для MNQ субстрату наш ТПМЕ чомусь відрізняється від результату Сілви, оскільки відстань субстрату – O₂ більше (2,23 Å [23]), ніж наше прогнозування. Наша структура ТПМЕ досить близька до інтермедіату ³I₁, оптимізованого в роботі. [20]. Результати розрахунків ТПМЕ і COB сильно залежать від вихідної геометрії ³I₁ [23] та від моделювання розчинника [22]. Наші попередні дані для розрахунків ТПМЕ і COB для ³I₁–¹I₁ переходу [26, 27] передбачали значення |w| порядку 2.1–2.7 см⁻¹. Наш новий розрахунок підтвердив порядок величини COB.

Точка перетину з мінімальною енергією між інтермедіатами ³I₁ і ¹I₁, оптимізованими за методом CAS SCF (18:12) мало відрізняється від ТПМЕ структури, одержаної в роботі [27]. Як впливає з розрахункового аналізу CAS SCF, бірадикальна хімічна структура (рис. 3, а) не може дозволити великий матричний елемент COB між інтермедіатами ³I₁ (а) і ¹I₁. Для того, щоб бути з'єднаним великим інтегралом COB, ці два проміжні продукти повинні мати різні орбітальні структури, які, в жодному разі, не матимуть подібних енергій. Що стосується радикалу ROO[•], то ця структура буде відповідати основному і збудженому станам з різними орбітальними симетріями ²A' і ²A'', які зазвичай відрізняються на 0,87 еВ [6,19], і тому досить далекі від ТПМЕ. За тією ж причиною матричний елемент COB буде знехтувально малим для механізму, запропонованого в [32], де розглядається атака ООН радикалу. Таким чином, ефективний COB інтеграл між проміжними продуктами ³I₁ (а) і ¹I₁ в ході механізму реакції, запропонований у роботі [22], неможливий [27]. Мінімальна по енергії точка перетину між інтермедіатами ³I₁ (а) і ¹I₁, оптимізована методом CAS SCF у даній роботі, забезпечує низький інтеграл COB |w| = 2.26 см⁻¹, у той час як елемент матриці спін–орбітальної T→S взаємодії у слабо зв'язаних РП (рис. 3, б) дорівнює |w| = 77 см⁻¹ [2, 3, 24]. Крім того, згідно з нашим розрахунком ХМС–QDPT2 [26] у вакуумі енергія ТПМЕ вища, ніж рівень реагентів на 11,95 ккал/моль. Таким чином, запропонований у роботі [22] механізм і початкове формування проміжного ³I₁ перокси–бірадикалу (рис. 3, а) є ненадійними з точки зору слабкої спін–орбітальної взаємодії в точці ТПМЕ між інтермедіатами ³I₁ (а) і ¹I₁ (|w| = 2,26 см⁻¹) і відповідна низька константа швидкості для переходу T→S (2,316×10 с⁻¹), оцінена за золотим правилом Фермі [3]. Ця швидкість несумісна з спостережуваною

кінетикою HOD–каталізу [20–22]; вона не може конкурувати з розпадом ³I₁ та іншими процесами, включаючи викид супероксиду, який є небезпечним для клітини і призводить до утворення АФК [11]. Основною причиною слабого COB є невелика різниця в орбітальних електронних структурах на O₂–фрагменті в інтермедіатах ³I₁ (а) і ¹I₁ при геометрії ТПМЕ. Таким чином, вони не можуть забезпечити великий матричний елемент COB w та ефективний T–S перехід на стадії ³I₁, константа швидкості якого пропорційна |w|² [3–6].

Щоб остаточно підтвердити механізм С. Фетцнер та ін. [20, 21], можна повернутися до схеми COB (4), узагальненої для слабо зв'язаної триплетної радикальної пари, одержаної в реакції відновлення флавіну, рівняння (3), або субстрату (¹S⁻ + ³O₂ $\xrightarrow{PE}$ (²S[•] + ²O₂⁻)) [24]. Неспарений спін у флавіновому радикалі (або в S–радикалі) є однаковим у триплетних (T) і синглетних (S) станах, пов'язаних COB–індукованою стрілкою у рівн. (4). Інтеграл COB w між цими станами визначається тими молекулярними орбіталями, які мають різну зайнятість в T і S станах [2]. Органічний кофактор (або флавіновий радикал) не впливає на COB і не сприяє магнітному збуренню, яке відповідає за квантовий перехід T–S в таких ферментах. Магнітну силу індуюють тільки обертання орбіталей в супероксидній частині радикальної пари (4). Тому, кофактор–незалежні оксигенази [20–25] задовольняють квантову вимогу переходу T–S тим же самим механізмом COB, який діє у флавіновмісних ферментах типу ГО і визначається формулою (4) [2]. Тільки π_{g,x} та π_{g,y} орбіталі головного реагенту, O₂ та його реактивної похідної, O₂⁻, є відповідальними за швидкий перевертання спіна, викликаний незвичайно сильною спін–орбітальною взаємодією [2, 3]. Найважливіша особливість COB у рівн. (4) визначається тим, що триплетні та синглетні стани включають в себе різні зайняті орбіталі в O₂⁻ (і різні орієнтації спіна), будучи одночасно майже виродженими. З врахуванням COB дві електронні конфігурації [↓↑][↑↑] і [↓][↑↓] іона O₂⁻ у рівн. (4) відповідають спіновим підрівням ²Π_{g,3/2} і ²Π_{g,1/2} вільного супероксидного іона. Вони визначаються по константі COB A_{so}(²Π_g, O₂⁻) = -160 ± 16 см⁻¹, що визначається з обертальних спектрів цього двоатомного аніона [27–30] і легко обчислюється за теорією МО рівною -154 см⁻¹, (знак мінус відповідає більш ніж наполовину зайнятої π_g³ відкритої оболонки супероксидного іона) [28]. Інтеграл COB w між триплетними і синглетними станами в рівн. (4) дорівнює в хорошому наближенні [2]: w = -i A_{so} (²Π_g, O₂⁻)/2, де

Інтеграл T–S є уявною величиною, але оператори імпульсу і кутового моменту в квантовій

механіці є уявними величинами і тільки значення $|w|^2$ пов'язане з постійною спостережуваною швидкістю. Розрахункове значення $|w| = 77 \text{ см}^{-1}$ для механізму переносу електронів Фетцнера та ін. [18, 23, 24] забезпечує константу швидкості переходу $T \rightarrow S$, яка більш ніж на три порядки перевищує швидкість для прямого механізму атаки O_2 [20] з незначним значенням COV ($|w| = 2,26 \text{ см}^{-1}$) для ТПМЕ між проміжними сполуками $^3I_1$ і $^1I_1$.

Наші оцінки константи швидкості досить грубі і являють собою приблизно якісний характер [7, 25]. Слід розуміти, що РП в порожнині ферменту (рис. 3, б) слабо зв'язані, а радикал $O_2^{\cdot-}$ може виконувати загальмовані обертання, перешкоджати руховим і лібраційним рухам, а також іншим міжмолекулярним коливанням. Густина рівібронних станів, зважених факторами Франка–Кондона для $T \rightarrow S$ переходу [3], досить важко оцінити для реального активного центру ферменту. Обертання малого двоатомного $O_2^{\cdot-}$ радикала в порожнині ферменту є дуже важливим фактором для належної оцінки COV інтегралу $|w|$ в стаціонарному рівнянні Шредінгера і в динамічному підході до константи швидкості; вище вказане значення (77 см^{-1}) відповідає ідеальному перетину енергії $T \rightarrow S$ станів з різними комбінаціями обертальних квантових чисел [3, 7].

Що стосується спінового перевороту в радикальній парі (рис. 3, б), то він здійснюється за допомогою $T \rightarrow S$ переходу з швидкою релаксацією до інтермедіату $^1I_1$. Тому наступні реакції схеми 1 в синглетному стані мають низькі енергії активації, як вірно пораховано в роботі [22] і протікають швидко. Таким чином, механізм Фетцнера та ін. [18, 22–24], здається, набагато надійнішим, ніж **схема 1**, що ґрунтується на утворенні інтермедіату $^3I_1$ (рис. 3, а), що є результатом прямого додавання O_2 до атома вуглецю C_2 субстрату MNQ [22]. Ця реакція повільна і не призводить до будь-яких результатів.

3.4. Інші ферменти вільні від кофактору

П. Сілва також обчислив деякі інші кофактор-вільні ферменти: урат оксидази та копропорфіриноген оксидази, HOD і вітамін К-залежні карбоксилази [23]. Розрахунки по методам ТФГ всіх цих кофактор-незалежних ферментів свідчать про те, що досліджені каталітичні реакції протікають через перенесення електрона з депротонованих субстратів на кисень, як у формулі. (6), за яким йде $T \rightarrow S$ перехід у радикальній парі типу $S^{\cdot-}-O_2^{\cdot-}$. Цей режим ферментативної активації O_2 дуже поширений і надійний, оскільки наступна хімія синглетного стану (до співвідношення продуктів) добре відтворюється за допомогою загальних підходів ТФГ [22]. В посил. [23] прямий розрахунок COV у таких РП для копропорфіриноген оксидази забезпечував значення

інтегралу $|w|=77.45 \text{ см}^{-1}$ для $T \rightarrow S$ переходу, що є дуже близьким до нашої оцінки [2, 3].

Точне розташування ТПМЕ між проміжними продуктами $^3I_1$ і $^1I_1$ (рис. 3, а) може бути дещо різним для різних ферментів оксигенації, що розглядаються в роботі [23], для прямої атаки киснем на субстрат. У глютаматній карбоксилазі вітаміну К SOC інтеграл $|w|$ лежить між 12,7 і 2,16 см^{-1} , залежно від того, чи проводився пошук ТПМЕ в континуумі розчинника або в газовій фазі [23]. Цілковиті подібні результати отримані в даній роботі та в роботі [26] для ферменту HOD. Хоча ці точки перетину лежать у досить різних частинах поверхні глобальної потенційної енергії і відрізняються відстанню O_2 до субстрату у вітаміні К-залежної карбоксилази (1,55 та 1,84 Å), вони все ще відповідають первинній O_2 -атаці на субстрат при утворенні діоксетану [23]. В обох випадках первинний ковалентний зв'язок між O_2 і субстратом передбачає значне гасіння максимально можливої спін-орбітальної взаємодії ($|w| = 77 \text{ см}^{-1}$), яка відбувається в радикальній парі типу, наведених у формулі (6). Будь-яке ковалентне зв'язування між O_2 і субстратом створить структурний мотив R-OO фрагмента з великим енергетичним розривом для станів $^2A'$ і $2A''$ в радикалі пероксиду; ефективна точка перетину з великим COV може бути досягнута тільки у випадку дисоціації зв'язків R-OO, тобто всередині радикальної пари $S^{\cdot-}-O_2^{\cdot-}$. Будь-яке квантово-хімічне моделювання МЕСР в бірадикалі (рис. 3, а), з врахуванням розчинника або без нього, не може передбачити найбільший інтеграл COV і буде обмежено значеннями 2–13 см^{-1} . Механізм радикальної пари (рис. 3, б) забезпечує набагато більш ефективну активацію кисню для перевороту спіна; це залежить тільки від донорної активності електрона відновленого субстрату. Така активація O_2 органічним субстратом сама по собі є аналогом реакції відновлених флавінів з киснем [1–7]. Прямого доказу для цієї гіпотези бракувало до недавнього часу [21, 31]. Представлені розрахунки COV вказують на те, що механізм запропонований в роботах [20, 21] є ефективним в кофактор-незалежних діоксигеназах.

Цікавий приклад примінення теорії [2, 5] було одержано нещодавно [25]. Баас та ін. [25] визначили монооксигеназу RhCC з бактерій *Rhodococcus jostii* RHA1, яка також функціонує без кофактора. Цей фермент має трьохвимірну структуру, пов'язану з родиною таутомерази, що належить до структурного β - α - β білкового каркасу (перша монооксигеназа, що ідентифікована в цій родині) [31]. RhCC використовує 4-гідроксифеніленолпіруват (4HPP) в якості субстрату і виробляється в процесі складного каталітичного оксигенлізу 3-гідрокси-3-

(4-гідроксифеніл)–піруват, 4-гідрокси-бензальдегід і щавлеву кислоту в якості основних продуктів. Всі вони є результатами розкладу гідропероксидного проміжного продукту (**Схема 2**).

Перший етап каталізу включає утворення аніона субстрату (4HPP⁻) через депротонування, індуковане основою (B:). Таким

чином, такий самий субстратний каталіз є загальним явищем у вільних від кофакторів оксигеназах [31], що призводить до одержання проміжної радикальної пари (4HPP⁺ ••• O₂⁻), коли кисень надходить до активної частини (схема 2). Остання РП забезпечує ефективний триплет–синглетний перехід за механізмом SOC, аналогічну рівнянню (4): замість радикалу флавіну Fln [↑][•] потрібно поміщати 4HPP⁺ катіон–радикал. Один і той же інтеграл COV ($|w| = 77 \text{ см}^{-1}$) буде стимулювати ефективний T→S перехід спіна всередині супероксидного аніона, незалежно від будь-якого характеру кофактора або субстрату. Баас та ін. [25] – перші практичні біохіміки, які використовували нашу схему супероксидних орбіталей з посилення. [5], що є аналогом рівняння (4) і до тих схем COV, які представлені в наших старих роботах по оксидазам і гасінню синглетного кисню [2, 3, 30]. Ідея включити різні орбітальні структури для T і S–станів зв'язаної радикальної пари, (4), вперше введена в теорію гасіння синглетного ¹Δ_g кисню амінами [30], що добре узгоджується з численними експериментами [1, 33]. Таким чином, механізм COV заснований на орбітальній і спіновій симетрії (4) надає дуже загальні застосування в біохімії окисно–відновних процесів з активацією кисню.

Висновки. Механістична концепція Фетцнера та ін. для кофактор–вільного ферменту HOD заснована на перенесенні електрона від відновленого субстрату S і утворення радикальної пари S[•]–O₂⁻ [20, 21]; вона запозичена з теорії Мессі, пов'язаної з флавінозалежною оксигенацією [7]. Характер рушійної сили для перевертання спіна в цій

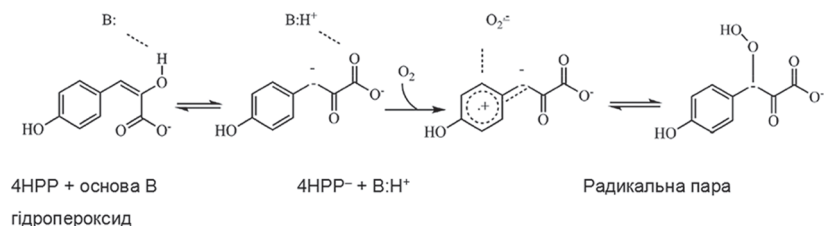


Схема 2. RhCC–каталізоване окиснення субстрату 4HPP, згідно роботи [25]

радикальній парі пояснюється у рівнянні (4). Альтернативний підхід базується на прямій атаці кисню на субстрат [22]. Але рушійна сила перевертання спіна, яка є вирішальним моментом у всіх теоріях активації оксигеназ і оксидаз киснем, не розглядалася в роботі [22]. В нашій роботі знайдена точка мінімального перетину енергії між триплетним і синглетним станами бірадикального інтермедіату ³I₁ (**рис. 3, а**) і матричний елемент спін–орбітальної взаємодії визначений незначним для неї. Ці результати забезпечують додатковий внесок в концепт електронного переносу [20, 21], що добре узгоджується з розрахунками [23]. Вони скасовують роль механізму прямої O₂ атаки, але розрахунок по методу ТФГ шляху реакції синглетного стану [22] залишається дуже корисним. Таким чином, загальна теорія спін–орбітального зв'язку у флавінвмісній і кофакторно–незалежній оксигенації, обговорюваний тут із застосуванням бактеріальної діоксигенази HOD, пропонує істотне доповнення до старої теорії активації кисню на основі зв'язування O₂ глюкозоксидазою [2, 3] і гемоглобіном [5].

Перспективи подальших досліджень. Наша теорія вперше надає фізично обґрунтований механізм перевертання спіна в ферментах оксигеназ, як маючих, – так і не маючих кофактора. Це відкриває широкі перспективи для цілеспрямованого впливу на функціонування цих оксигеназ як *in vitro*, так і *in vivo*, для розробки лікарських препаратів та фізіотерапевтичних методів лікування відповідних захворювань, пов'язаних з порушеннями метаболічних процесів, які каталізуються оксигеназами.

References

1. Minaev BF. Electronic mechanisms of molecular oxygen activation. *Russian Chemical Review*. 2007; 76(11): 988–1010. PMID: 15040259. DOI: 10.1038/nrmicro821
2. Minaev BF. Spin effects in reductive activation of O₂ by oxidase enzymes. *RIKEN Review*. Tokyo. 2002; 44: 147–9.
3. Prabhakar R, Siegbahn PEM, Minaev BF, Agren H. Activation of triplet dioxygen by glucose oxidase: spin–orbit coupling in superoxide ion. *Journal of Physical Chemistry*. B. 2002; 106(14): 3742–50. DOI: 10.1021/jp014013q
4. Minaev BF. Electronic mechanisms of molecular oxygen bioactivation. *Ukrainsky Biokhimichniy Zhurnal*. 2002; 74(3): 11–9. [Russian]
5. Minaev BF, Minaeva VA. Spin–dependent binding of dioxygen to heme and charge–transfer mechanism of spin–orbit coupling enhancement. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2008; 2(1): 56–64.

6. Minaev BF, Minaeva VO, Agren H. Spin-orbit coupling in enzymatic reactions and the role of spin in biochemistry. In: Leszczynski J, editor. *Handbook of Computational Chemistry*. Springer Netherlands. 2017; 1557–87. Doi: 10.1007/978-3-319-27282-5_29
7. Massey V. Activation of molecular oxygen by flavins and flavoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1994; 269(36): 22459–62. PMID: 8077188
8. Zavorodnia VA, Kovalenko SO, Minaev BF. Interaction of myoglobin model with ligands of gas exchange. *Cherkasy University Bulletin: Biological Sciences Series*. 2019; 1: 13–23. DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2019-1-13-23
9. Romero E, Castellanos JRG, Gadda G, Marco W, Fraaije MW, Mattevi A. Same substrate, many reactions: Oxygen activation in flavoenzymes. *Chemical Review*. 2018; 118: 1742–69. PMID: 29323892. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00650
10. Mittler R. ROS are good. *Trends in Plant Science*. 2017; 22(1): 11–8. PMID: 27666517. doi: 10.1016/j.tplants.2016.08.002
11. Ortega-Villasante C, Burén S, Blázquez-Castro A, Barón-Sola Á, Hernández LE. Fluorescent in vivo imaging of reactive oxygen species and redox potential in plants. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2018; 122: 202–20. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.005
12. Mulliken RS. The assignment of quantum numbers for electrons in molecules. *Physical Review*. 1928; 32: 186–99. Doi: 10.1002/qua.560010106
13. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. *Gaussian 09, Revision D.01*. Gaussian Inc., Wallingford CT; 2009.
14. Granovsky AA. Extended multi-configuration quasi-degenerate perturbation theory: the new approach to multi-state multi-reference perturbation theory. *Journal of Chemical Physics*. 2011; 134(21): 214113. Doi: 10.1063/1.3596699
15. Granovsky AA. Firefly 8.0.0. system of codes. 2013. Available from: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index/html>
16. Harvey JN, Aschi M, Schwarz H, Koch W. The singlet and triplet states of phenyl cation. A hybrid approach for locating minimum energy crossing points between non-interacting potential energy surfaces. *Theoretical Chemistry Accounts*. 1998; 99(2): 95–99. DOI: 10.1007/s002140050309
17. Salikhov KM, Molin YuN, Sagdeev RZ, Buchachenko AL. *Spin polarization and magnetic effects in radical reactions*. Elsevier Amsterdam–Budapest: Akademiai Kiado; 1984. 419 p.
18. Salem L. *Electrons in chemical reactions: First principles. A Wiley-Interscience publication*. New York, Brisbane, Toronto, Singapore; 1982. 159–167. 286 p. Doi: 10.1002/ange.19830950732
19. Minaev BF, Lunnell S. Classification of spin-orbit coupling effects in organic chemical reactions. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 1993; 182: 263–75. DOI: 10.1524/zpch.1993.182.Part_1_2.263
20. Steiner RA, Janssen HJ, Roversi P, Oakley AJ, Fetzner S. Structural basis for cofactor-independent dioxygenation of N-heteroaromatic compounds at the alpha/beta-hydrolase fold. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2010; 107(2): 657–62. PMID: 20080731. PMCID: PMC2818892. doi: 10.1073/pnas.0909033107
21. Thierbach S, Bui N, Zapp J, Chhabra SR, Kappl R, Fetzner S. Substrate-assisted O₂ activation in a cofactor-independent dioxygenase. *Chemical Biology* 2014; 21(2): 217–25. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.11.013
22. Hernández-Ortega A, Quesne MG, Bui S, Heyes DJ, Steiner RA, Scrutton NS, de Visser SP. Catalytic mechanism of cofactor-free dioxygenases and how they circumvent spin forbidden oxygenation of their substrates. *Journal of American Chemical Society*. 2015; 137(23): 7474–87. DOI: 10.1021/jacs.5b03836
23. Silva PJ. Refining the reaction mechanism of O₂ towards its co-substrate in cofactor-free dioxygenases. *Peer J*. 2016; 4: e2805–e2813. PMID: 28028471. PMCID: PMC5178339. doi 10.7717/peerj.2805
24. Prabhakar R, Siegbahn PE, Minaev BF. A theoretical study of the dioxygen activation by glucose oxidase and copper amine oxidase. *Biochimica et Biophysica Acta. Proteins and Proteomics*. 2003; 1647(1–2): 173–8. doi: 10.1016/S1570-9639(03)00090-6
25. Baas BJ, Poddar H, Geertsema EM, Rozeboom HJ, de Vries MP, Permentier HP, Thunnissen AM, Poelarends GJ. Functional and structural characterization of an unusual cofactor-independent oxygenase. *Biochemistry*. 2015; 54(5): 1219–32. doi: 10.1021/bi501200j
26. Minaev BF, Valiev RR. Spin-orbit coupling effects in O₂ activation by cofactor-independent 2,4-dioxygenase. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019; 91(1): 38–46. doi: 10.15407/ubj91.01.038
27. Minaev BF. How cofactor-free oxygenases can overcome spin prohibition in substrates oxygenation by dioxygen. *Chemical Physics*. 2019; 251: 61–8. doi: 10.1016/j.chemphys.2019.01.021
28. Minaev BF, Terpugova AF. Spin-orbit interaction in charge-transfer complexes. *Soviet Physics Journal*. 1969; 12(10): 1260–3.
29. Minaev BF, Minaeva VA. MCSCF response calculations of the excited states properties of the O₂ molecule and a part of its spectrum. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2001; 3(5): 720–9. DOI: 10.1039/B006712L
30. Minaev BF. Spin-orbit coupling of charge-transfer states and the mechanism for quenching singlet oxygen by amines. *Theoretical and Experimental Chemistry*. 1984; 20(2): 209–12.
31. Bui S, Steiner RA. New insight into cofactor-free oxygenation from combined experimental and computational approaches. *Current Opinion in Structural Biology*. 2016; 41: 109–18. Doi: 10.1016/j.sbi.2016.06.015

32. Visitsathawong S, Chenprakhon P, Chaiyen P, Surawatanawong P. Mechanism of Oxygen Activation in a Flavin-Dependent Monooxygenase: A Nearly Barrierless Formation of C4a-Hydroperoxyflavin via Proton-Coupled Electron Transfer. *Journal of the American Chemical Society*. 2015; 137(29): 9363–74. doi: 10.1021/jacs.5b04328
33. Bregnhøj M, Westberg M, Minaev BF, Ogilby PR. Singlet Oxygen Photophysics in Liquid Solvents: Converging on a Unified Picture. *Accounts Chemical Research*. 2017; 50: 1920–7. doi: 10.1021/acs.accounts.7b00169.

УДК 577.115+577.122;

**СПИН-КАТАЛИЗ ОКИСЛЕНИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ СУБСТРАТОВ
МОНО- И ДИ-ОКСИГЕНАЗАМИ, СВОБОДНЫМИ ОТ КОФАКТОРА.
КАК ТРИПЛЕТНЫЙ КИСЛОРОД МОЖЕТ ПРЕОДОЛЕТЬ СПИНОВЫЙ ЗАПРЕТ
Минаев Б. П., Панченко А. А.**

Резюме. Кислород воздуха – это молекула O_2 в основном триплетном состоянии, которая не может из-за запрета по спину вступать в реакции с органическими веществами. Последние всегда имеют четное число электронов со спаренными спинами и являются диамагнитными (имеют полный спин равный нулю и синглетное основное состояние). Поэтому реакции органических веществ с кислородом при нормальных условиях запрещены по спину. Оксидазы и оксигеназы могут активировать триплетную молекулу O_2 , которая пребывает в основном состоянии, для контролируемого химического синтеза, инициированного процессом переноса электрона, что приводит к восстановлению кислорода и получению ион-радикала супероксида. Как правило, эти ферменты используют органический кофактор, либо парамагнитный ион металла, чтобы инициировать активацию кислорода и преодолеть спиновый запрет для реакций триплетной молекулы O_2 . В последнее время найдены ряд моно- и диоксигеназ, которые могут функционировать даже при отсутствии какого-либо кофактора. Анализ спин-орбитального взаимодействия в таких ферментах помогает разгадать некоторые трудно-разрешимые загадки механизму активации кислорода и пояснить, почему ароматический субстрат действует вместо кофактора. В работе показано, что общий атрибут всех таких ферментов, анион-радикал супероксида $O_2^{\cdot-}$, даёт хорошую возможность индуцировать триплет-синглетный квантовый переход в активном центре оксигеназы за счет внутренних магнитных возмущений в частице $O_2^{\cdot-}$ и выполнять переворот спина, как обычный способ преодоления спинового запрета при биохимической активации кислорода. Движущей силой переворота спина является спин-орбитальное взаимодействие внутри аниона супероксида, которое не зависит от партнера радикальной пары $M^{\cdot+} \dots O_2^{\cdot-}$ (где M – кофактор или субстрат); при этом π-делокализованная электронная оболочка субстрата способна отдавать электрон на кислород и может работать вместо кофактора, подобного флавины или птерины. До сих пор в биохимии ферментов окисления использовалась модель Мессини для спиновой конверсии в радикальной паре, где M – восстановленный флавин в растворе. Механизм конверсии при этом никак не обсуждался. Наша теория даёт впервые физически обоснованный механизм переворота спина в ферментах оксигеназ, как имеющих, – так и не имеющих кофактор. Это открывает широкие перспективы для целенаправленного воздействия на функционирование этих оксигеназ как *in vitro*, так и *in vivo*, для разработки лекарств и физиотерапевтических методов лечения соответствующих заболеваний, связанных с нарушением метаболических процессов, катализируемых оксигеназами.

Ключевые слова: активация кислорода, глюкозооксидаза, монооксигеназы, диоксигеназа свободные от кофактора, электронный спин, супероксид анион радикал, спин-орбитальное взаимодействие, биология.

UDC 577.115+577.122;

**Spin-catalysis of Unsaturated Substrates Oxidation by Cofactor-free
Mono- and Di-oxygenases. How Triplet Oxygen Can Overcome Spin Prohibition
Minaev B. F., Panchenko A. A.**

Abstract. Oxygen from the air is O_2 molecule in the ground triplet state, which can not react because of spin prohibition with organic substances. The late always have even number of electrons with paired spins and are diamagnetic (they have total spin equal to zero and the singlet ground state). That is why reactions of organic substances with oxygen are spin forbidden. Oxidases and oxygenases can activate the triplet O_2 molecule which is in the ground state for the controlled chemical synthesis initiated by electron transfer, which leads to oxygen reduction and formation of superoxide ion-radical. As a rule, these enzymes use organic cofactor or paramagnetic metal ion in order to initiate oxygen activation and to overcome spin prohibition for the triplet O_2 reactions. A number of mono- and di-oxygenases are found recently which can operate even in the absence of any cofactor.

Analysis of spin–orbit coupling in such enzymes assists to unravel some puzzles of reaction mechanisms and to explain why aromatic substrate operates instead cofactor. In the present work we have shown that the common attribute of all such enzymes – superoxide anion radical $O_2^{\cdot-}$ – implements a good opportunity to induce the triplet–singlet quantum transition in the active center of oxygenase due to internal magnetic perturbations in the $O_2^{\cdot-}$ species and provides a spin flip being a common trick in order to overcome spin prohibition for biochemical oxygen activation. Driving force for such spin flip is spin–orbit coupling inside the superoxide ion radical, which is independent of the organic partner in the radical pair $M^{\cdot+} \dots O_2^{\cdot-}$ (where M – is a cofactor or substrate). At the same time the π –delocalized electronic shell of substrate is able to give up an electron to oxygen and to work instead of cofactor like flavin or pterin.

Thus, the substrate with a long π –delocalized conjugation chain can successfully imitate typical cofactor; its main destination is to provide electron transfer to oxygen. We showed that neither cofactor nor substrate contributed into spin–orbit coupling matrix element which governed the triplet–singlet transition rate constant in the radical pair $M^{\cdot+} \dots O_2^{\cdot-}$ of the enzyme active center. In the biochemistry of oxidative enzymes the Vincent Massey's model for spin conversion was widely used for radical pairs, where M was reduced flavin in solvent. The driving force for the spin conversion has never been discussed in the model of Massey. Our theory of spin–orbit coupling in superoxide ion provides the first well–grounded physical mechanism for spin flip in oxidative enzymes. Understanding of driving force for triplet–singlet transition in oxygen activation by oxygenases and oxidases opens new perspectives in medicine and practical biology.

Keywords: oxygen activation, glucose oxidase, monooxygenases, cofactor–free dioxgenases, electron spin, superoxide anion radical, spin–orbital interaction, biology.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.344

UDC 612.821:159.923.4–055.1/2

Popova L. D., Vasylyeva I. M., Nakonechna O. A.

INTERRELATIONSHIP DIFFERENCES BETWEEN PERSONALITY TRAITS IN MEN AND WOMEN

Kharkiv National Medical University, Ukraine

popova_ld@ukr.net

Excessive aggression is an urgent problem of modern society but the mechanisms of aggressiveness development are insufficiently studied. Aggression is more pronounced in males than in females, therefore the study of the aggressiveness development mechanisms is mainly carried out on males. Female aggression is considered to differ from male and findings from male samples cannot apply to females.

The purpose of work was the estimation of differences of interrelationships between personality traits in men and women.

Material and methods. The study involved 119 Ukrainian young people aged from 18 to 22 years (105 men and 14 women). The participants were proposed to answer questions of the Buss–Durkee Hostility Inventory, Spielberger State–Trait Anxiety Inventory and Eysenck Personality Questionnaire. The Buss–Durkee Hostility Inventory was used to study aggressiveness. The Spielberger State–Trait Anxiety Inventory was used to investigate the anxiety traits. The Eysenck Personality Questionnaire provided the estimation of extraversion–introversion ratio, neuroticism and the sincerity of answers. If the answers were not sincere, they were not taken into account. Statistical analysis of the results was carried out by methods of nonparametric statistics using the package “Statistica 6.0”.

Results and discussion. According to the results, women and men did not differ by extraversion, neuroticism and anxiety traits, but women had a statistically significant lower aggressiveness index. This was mainly due to lower physical aggressiveness in the absence of a difference in verbal and indirect aggressiveness. It is possible that differences in aggressiveness index and physical aggressiveness between men and women are provided by features of interrelationships between personality traits. Although both men and women had strong reliable positive interrelationships between neuroticism and anxiety traits, women had some differences in the correlation between some personality traits.

Conclusions. Women had a statistically significant lower aggressiveness index mainly due to lower physical aggressiveness. Both men and women had strong reliable positive interrelationships between

neuroticism and anxiety traits. Moderate reliable negative correlation between extraversion and anxiety traits in men, and strong negative correlation between extraversion and neuroticism in women were found. Opposite character of correlations between neuroticism and aggressiveness index was revealed in women (strong negative correlation) and men (moderate positive correlation). Features of the relationships between personality traits in males and females are due to the determining role of sex hormones for the organization and modulation of neural networks related to behaviour. Thus, the study of differences between sex and stress hormones levels and their relationships with personality traits in men and women is necessary for understanding the aggressiveness development mechanisms.

Keywords: aggressiveness index, extraversion, neuroticism, anxiety traits, men, women.

Research relation to the plans, programs and department themes. Work was carried out within research topic of Kharkiv National Medical University “Biochemical mechanisms of dysmetabolic processes development under the influence of chemical factors of the environment” (state registration number 0115U000240).

Introduction. Excessive aggression is an urgent problem of modern society but the mechanisms of aggressiveness development are insufficiently studied. Aggression is more pronounced in males than in females [1], therefore the study of the aggressiveness development mechanisms is mainly carried out on males [2–4]. Studies in humans were limited to conducting psychological tests, blood tests and Magnetic Resonance Imaging of the brain [5–6]. The investigations of the mechanisms of aggressiveness development in women are practically absent. Female aggression is considered to differ from male and findings from male samples can not apply to females [7]. Few studies mainly concerned manifestations of aggressiveness in women at various pathological conditions [8] or in women prisoners [7].

The purpose of the study was the estimation of differences of interrelationships between personality traits in men and women.

Material and methods. The study involved 119 Ukrainian young people aged from 18 to 22 years (105 men and 14 women). All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and later amendments. All participants gave their written informed consent. The participants were proposed to answer questions of the Buss–Durkee Hostility Inventory (BDHI), Spielberger State–Trait Anxiety Inventory (SSTAI) and Eysenck Personality Questionnaire (EPQ). The BDHI was used to study aggressiveness. The aggressiveness index, physical, verbal and indirect aggressiveness were estimated in a percentage of the maximum level. The SSTAI was used to investigate the anxiety traits. The EPQ provided the estimation of extraversion–introversion ratio and value of emotional stability–instability (neuroticism). The anxiety traits, extraversion, neuroticism were assessed in points. Eysenck Personality Questionnaire provides to estimate the sincerity of answers. If the answers have not been sincere, they were not taken into account.

Statistical analysis of the results was carried out by methods of nonparametric statistics using the package “Statistica 6.0”. Mann–Whitney test was used to compare groups in pairs. Correlation analysis according to Spearman was used to reveal the relationship between different variables of the same group.

Results and discussion. According to the results, women and men did not differ by extraversion, neuroticism and anxiety traits, but women had a statistically significant lower aggressiveness index (Figure 1).

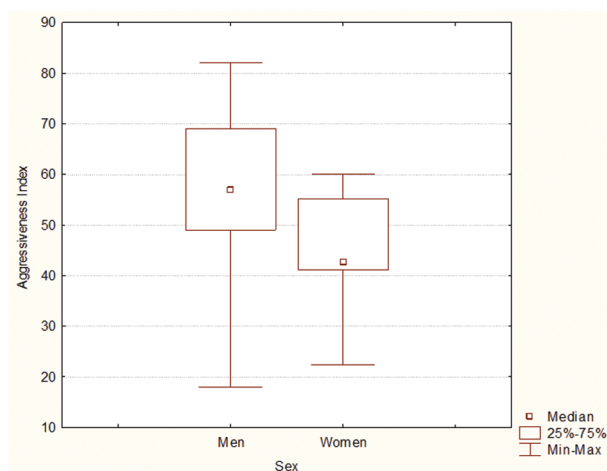


Figure 1. Aggressiveness index (in a percentage of the maximum level) men and women (Me [25%; 75%], min and max; $p=0.003869$)

This was mainly due to lower physical aggressiveness (Figure 2) in the absence of a difference in verbal (Figure 3) and indirect (Figure 4) aggressiveness.

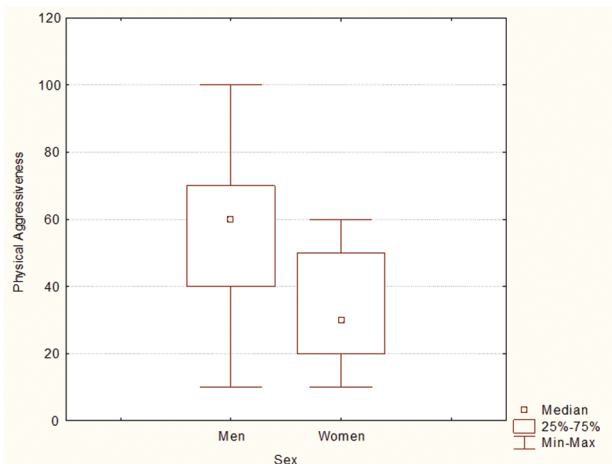


Figure 2. Physical aggressiveness (in a percentage of the maximum level) men and women (Me [25%; 75%], min and max; $p=0.000402$)

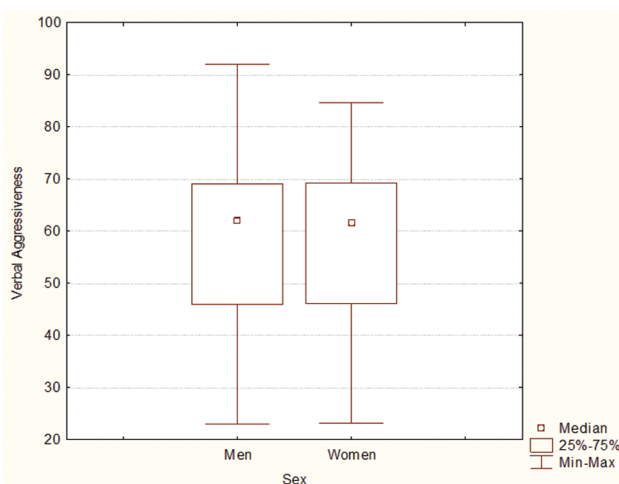


Figure 3. Verbal aggressiveness (in a percentage of the maximum level) men and women (Me [25%; 75%], min and max; $p=0.415765$)



Figure 4. Indirect aggressiveness (in a percentage of the maximum level) men and women (Me [25%; 75%], min and max; $p=0.362168$)

According to some researchers, women mainly use indirect, relational aggression [7]. According our results, women didn't differ from men by indirect aggressiveness.

Our results support the opinion, that aggressiveness is more expressed in men than in women [1, 7].

It is possible that differences in aggressiveness index and physical aggressiveness between men and women are provided by features of interrelationships between personality traits.

Although both men and women had strong reliable positive interrelationships between neuroticism and anxiety traits, women had some differences in the correlation between some personality traits (**Table 1**).

Table 1 – Correlation coefficients between personality traits in men and women

	Extraversion	Anxiety traits	Neuroticism	Aggressiveness index
Men				
Extraversion	–	–0.34*	–0.13	+0.22 (p=0.053)
Anxiety traits	–0.34*	–	+0.54*	–0.04
Neuroticism	–0.13	+0.54*	–	+0.37*
Aggressiveness index	+0.22 (p=0.053)	–0.04	+0.37*	–
Women				
Extraversion	–	–0.40	–0.68*	+0.70*
Anxiety traits	–0.40	–	+0.62*	–0.42
Neuroticism	–0.68*	+0.62*	–	–0.70*
Aggressiveness index	+0.70*	–0.42	–0.70*	–

Note: * – Correlation coefficient is statistically significant, $p < 0.05$.

Thus, in particular, in men moderate reliable negative correlation between extraversion and anxiety traits was observed, and in women it was unreliable. On the contrary, in women a strong negative correlation between extraversion and neuroticism was shown, and it was absent in men.

In women there was a strong positive correlation between extraversion and an aggression index; in men it was weak, but almost reliable. Between neuroticism and the index of aggressiveness in men there was a moderate positive correlation and in women a strong negative correlation.

The strongest evidence points the involvement of front–limbic–striatal circuitry in aggression development: dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex are involved into impulse control, and orbitofrontal cortex participates in emotional regulation [9].

According to findings obtained by Yang Y. et al. (2017), lower lateral and medial frontal cortex volumes may contribute more strongly to proactive aggression,

whereas increased left putamen may contribute more strongly to reactive aggression, and the positive correlation between higher aggression and increased left putamen volume was stronger in adolescent males than females [9]. In that study, they also found evidence that thinner anterior cingulate cortex is associated with aggression, particularly proactive aggression.

Neuroticism results from a lower threshold for activation in the limbic circuit [10]. Cerebellum is also related to neurotic personality trait. An inverse relation between total brain corrected cerebellar volumes and neurotic personality traits in adolescents and young adults was shown in research of Schutter DJLG et al. [11]. In males, higher endogenous testosterone levels were associated with lower scores on neuroticism and larger cerebellar gray matter volumes; no interrelation was observed in females [11]. According to results of Lu F. et al. (2014), neuroticism and extraversion were positively and negatively correlated with the gray matter volume of the medial frontal gyrus and subgenual anterior cingulate cortex in females, respectively [10].

These opposite interrelations of neuroticism and extraversion with a gray matter volume of structures involved in aggression control can explain the revealed by us negative correlations between extraversion and neuroticism, neuroticism and the aggressiveness index and positive correlation between extraversion and the aggressiveness index in women (**Table 1**). These peculiarities of interrelations between personality traits, first of all, are provided by sex hormones, which play a crucial role in the generation of sexually dimorphic aggression circuits during development and their maintenance during adulthood [1].

Conclusions

1. Women had a statistically significantly lower aggressiveness index mainly due to lower physical aggressiveness.
2. Both men and women had strong reliable positive interrelationships between neuroticism and anxiety traits.
3. Moderate reliable negative correlation between extraversion and anxiety traits in men, and strong negative correlation between extraversion and neuroticism in women were found.
4. Opposite character of correlations between neuroticism and aggressiveness index was revealed in women (strong negative correlation) and men (moderate positive correlation).
5. Features of the relationships between personality traits in males and females are due to the determining role of sex hormones for the organization and modulation of neural networks related to behavior. Thus, the study of differences between sex and stress hormones levels and their relationships with personality traits in men and women is necessary for understanding the aggressiveness development mechanisms.

The prospects for further research. The research of differences between blood serum levels of sex and stress hormones in men and women should be hold as a continuation of this study.

References

1. Hashikawa K, Hashikawa Y, Lischinsky J, Lin D. The Neural Mechanisms of Sexually Dimorphic Aggressive Behaviors. *Trends Genet.* 2018; 34 (10): 755–76. PMID: 30173869. DOI: 10.1016/j.tig.2018.07.001
2. Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet.* 2012; 53(1): 61–82. PMID: 21994088. DOI: 10.1007/s13353-011-0069-6
3. Yanowitch R, Coccaro EF. The neurochemistry of human aggression. *Adv Genet.* 2011; 75: 151–69. PMID: 22078480. DOI: 10.1016/B978-0-12-380858-5.00005-8
4. Picciotto MR, Lewis AS, van Schalkwyk GI, Mineur YS. Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: A potential pathway to modulate aggression and related behavioral states. *Neuropharmacology.* 2015; 96(Pt B): 235–43. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.028
5. Popova LD, Vasylyeva IM, Nakonechnaya OA. Correlations of Aggressiveness with the Levels of Sex Hormones in Young Men; Validity of a Proposed Anthropometric Marker. *Neurophysiology.* 2018; 50 (3): 173–82. DOI: 10.1007/s11062-018-9734-2
6. Fanning JR, Keedy S, Berman ME, Lee R, Coccaro EF. Neural Correlates of Aggressive Behavior in Real Time: a Review of fMRI Studies of Laboratory Reactive Aggression. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2017; 4(2): 138–50. PMID: 29607288. PMCID: PMC5875983. DOI: 10.1007/s40473-017-0115-8
7. Kalemi G, Michopoulos I, Efstathiou V, Konstantopoulou F, Tsaklakidou D, Gournellis R, et al. Narcissism but Not Criminality Is Associated With Aggression in Women: A Study Among Female Prisoners and Women Without a Criminal Record. *Front Psychiatry.* 2019 Feb 1; 10: 21. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00021
8. Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, et al. Frontal White Matter Hyperintensity Is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2018; 8(1): 138–50. PMID: 29805380. PMCID: PMC5968270. DOI: 10.1159/000486826
9. Yang Y, Joshi SH, Jahanshad N, Thompson PM, Baker LA. Neural correlates of proactive and reactive aggression in adolescent twins. *Aggress Behav.* 2017; 43(3): 230–40. PMID: 27766650. DOI: 10.1002/ab.21683
10. Lu F, Huo Y, Li M, Chen H, Liu F, Wang Y, et al. Relationship between personality and gray matter volume in healthy young adults: a voxel-based morphometric study. *PLoS One.* 2014 Feb 14; 9(2): e88763. PMID: 24551159. DOI: 10.1371/journal.pone.0088763
11. Schutter DJLG, Meuwese R, Bos MGN, Crone EA, Peper JS. Exploring the role of testosterone in the cerebellum link to neuroticism: From adolescence to early adulthood. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 78: 203–12. PMID: 28214680. DOI: 10.1016/j.psycheneu

УДК 612.821:159.923.4–055.1/.2

ВІДМІННОСТІ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКАХ МІЖ ОСОБИСТІСНИМИ РИСАМИ У ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК

Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А.

Резюме. Надмірна агресія є актуальною проблемою сучасного суспільства, але механізми розвитку агресивності недостатньо вивчені. Агресія більш виражена у чоловіків, ніж у жінок, тому вивчення механізмів розвитку агресивності в основному проводиться на чоловіках.

Мета роботи полягала в оцінці відмінностей взаємозв'язків між рисами особистості у чоловіків і жінок.

У дослідженні брали участь 119 українських молодих людей у віці від 18 до 22 років (105 чоловіків та 14 жінок). Для вивчення агресивності використовували опитувальник Баса–Даркі, для дослідження ознак тривожності – шкалу тривожності Спілбергера. Виявлення екстраверсії/інтроверсії та емоційної стабільності/нестабільності (нейротизму) проводили за допомогою особистісного опитувальника Айзенка. Останній опитувальник передбачав оцінку широти відповідей. Якщо відповіді не були щирими, їх не враховували. Виявлено достовірно нижчий індекс агресивності у жінок порівняно з чоловіками, головним чином, завдяки меншій фізичній агресивності. І чоловіки, і жінки мали сильні достовірні позитивні зв'язки між нейротизмом та тривожністю.

Виявлено помірну достовірну негативну кореляцію між екстраверсією та тривожністю у чоловіків та сильну негативну кореляцію між екстраверсією та нейротизмом у жінок. Виявлено протилежний характер кореляцій між нейротизмом та індексом агресивності у жінок (сильна негативна кореляція) та чоловіків (помірна позитивна кореляція). Обговорюється необхідність дослідження відмінностей вмісту статевих гормонів та гормонів стресу та їх взаємозв'язків з рисами особистості у чоловіків та жінок для розуміння механізмів розвитку агресивності.

Ключові слова: індекс агресивності, екстраверсія, нейротизм, тривожність, чоловіки, жінки.

УДК 612.821:159.923.4–055.1/2

**РАЗЛИЧИЯ ВО ВЗАИМОСВЯЗЯХ МЕЖДУ ЛИЧНОСТНЫМИ ЧЕРТАМИ
У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН**

Попова Л. Д., Васильева И. М., Наконечная О. А.

Резюме. Чрезмерная агрессия является актуальной проблемой современного общества, но механизмы развития агрессивности недостаточно изучены. Агрессия более выражена у мужчин, чем у женщин, поэтому изучение механизмов развития агрессивности в основном проводится на мужчинах.

Целью работы была оценка различий взаимосвязей между личностными чертами у мужчин и женщин.

В исследовании приняли участие 119 украинских молодых людей в возрасте от 18 до 22 лет (105 мужчин и 14 женщин). Для изучения агрессивности использовали опросник Басса–Дарки, для исследования признаков тревожности – шкалу тревожности Спилбергера. Выявление экстраверсии/ интроверсии и эмоциональной стабильности/нестабильности (нейротизма) проводили с помощью личностного опросника Айзенка. Последний опросник предусматривал оценку искренности ответов. Если ответы не были искренними, их не учитывали. Выявлено достоверно более низкий индекс агрессивности у женщин по сравнению с мужчинами, главным образом, из-за более низкой физической агрессивности. И мужчины, и женщины имели сильные достоверные положительные связи между нейротизмом и тревожностью.

Выявлено умеренную достоверную отрицательную корреляцию между экстраверсией и тревожностью у мужчин и сильную отрицательную корреляцию между экстраверсией и нейротизмом у женщин. У женщин и мужчин обнаружен противоположный характер корреляций между нейротизмом и индексом агрессивности (сильная отрицательная – у женщин и умеренная положительная – у мужчин). Обсуждается необходимость исследования различий в содержании половых гормонов и гормонов стресса и их взаимосвязей с чертами личности у мужчин и женщин для понимания механизмов развития агрессивности.

Ключевые слова: индекс агрессивности, экстраверсия, нейротизм, тревожность, мужчины, женщины.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.349

УДК 616.45-008.64:57.012.4:[615.361:615.452.1:618.46]:57.086.13

Рєпін М. В., Марченко Л. М., Говоруха Т. П.,
Строна В. І., Чиж Ю. О.

УЛЬТРАСТРУКТУРА НАДНИРНИКІВ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ КРІОЕКСТРАКТОМ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ БЛОКАДИ РААС

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

1nvrepin@gmail.com

Проведено електронно-мікроскопічне та морфометричне дослідження клітин клубочкової зони кори наднирників щурів з хронічною нирковою недостатністю при введенні алогенного кріоекстракту плаценти та застосуванні медикаментозної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи енапом та верошпіроном. Моделювання токсичної ниркової недостатності проводили на безпородних білих щурах шляхом внутрішньом'язового введення 50% водного розчину гліцеролу. При сформованій протягом 8 тижнів хронічної ниркової недостатності в корі наднирників спостерігалися функціональні і ультраструктурні ознаки посилення процесів біосинтезу і секреції альдостерону, які проявлялися в гіпертрофії ендоплазматичного ретикулуму та набряканні мітохондрій, утворенні в них мієліноподібних структур, а також наявності комплексів мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума та ліпосом в адренкортикоцитах, зменшенні товщини клубочкової зони, гіперкаліємії. У всіх груп тварин, яким застосовувалась медикаментозна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, та після введення кріоекстракту плацентарної тканини, спостерігалось вірогідне збільшення товщини клубочкової зони кори наднирників у порівнянні з нелікованими тваринами, поліпшення електролітного обміну до рівня контролю. Медикаментозна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи приводила до зменшення морфологічних ознак активації стероїдогенезу в корі наднирників на 8-му тижні хронічної ниркової недостатності.

Коливання вмісту іонів натрію і калію в сироватці крові та в сечі щурів через 8 тижнів після введення гліцеролу свідчать про порушення каналцевої реабсорбції в проксимальних та дистальних відділах нефронів, викликані розвитком хронічної ниркової недостатності у нелікованих тварин. Застосування медикаментозної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, введення кріоекстракту плацентарної тканини та їх комплекс-

ний вплив поліпшують електролітний обмін до рівня контролю на цей термін спостереження, що значною мірою пов'язано з нормалізацією синтезу та секреції альдостерону адренкортикоцитами.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, наднирники, кріоекстракт плаценти, ультраструктура, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за планом НДР «Дослідити морфологічні і функціональні аспекти нефропротекторної і регенераційної дії кріоекстракту плаценти при моделюванні патології нирки у щурів», № держ. реєстрації 0116U003495.

Вступ. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) – це порушення гомеостазу, викликане безповоротним зниженням маси діючих нефронів. Виникає вона при всіх прогресуючих захворюваннях нирок і проявляється багатосимптомним комплексом, що відображає участь в цьому процесі практично всіх органів і систем [1].

При формуванні ниркової недостатності відбувається розвиток істотно виражених структурних змін, які можливо мінімізувати за рахунок введення сполук, що нормалізують метаболізм тканин і підвищують їх репаративні властивості. Дані літератури свідчать про успішну апробацію при корекції ниркової патології препаратів з епітелію фетальної нирки [2], мезенхімальних стоволових клітин кісткового мозку [3], препаратів плаценти [4] та інших біологічних об'єктів, які активізують регенерацію клітин і відновлюють порушений клітинний і тканинний гомеостаз [5].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє ключову роль в регуляції артеріального тиску (АТ), а її активація при ХНН призводить до розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) і в кінцевому підсумку до ураження органів-мішеней [6]. Препарати, що діють на РААС, наприклад інгібітори

ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), є ефективними методами терапії АГ і значно знижують частоту серцево-судинних і ниркових ускладнень. Однак пригнічення утворення ангіотензину при застосуванні іАПФ або блокада його ефектів при застосуванні БРА призводять до збільшення секреції реніну нирками, а також стимулюють компенсаторне підвищення активності реніну плазми, що в результаті забезпечує тільки часткове зниження активності РААС [7].

Важлива роль в підтримці іонного гомеостазу належить наднирникам та їх гормону – альдостерону. Альдостерон діє через мінералокортикоїдний рецептор, який експресується в клітинах епітелію, що здійснюють транспорт натрію (епітеліальні клітини дистального відділу нефрону). Секреція альдостерону в організмі також контролюється ренін-ангіотензиною системою, яка є важливим чинником трофіки клубочкової зони наднирників [8]. Дані літератури, а також наші електронно-мікроскопічні дослідження вказують на те, що зростання об'ємної щільності мітохондрій і везикул ЕПР вказує на посилення біосинтезу альдостерону, оскільки добре відомо, що ферменти, які беруть участь в синтезі цього гормону, розташовані в цих органелах [9]. В той же час, зниження об'єму ліпідних крапель клітин клубочкової зони, може свідчити про посилення їх функції, оскільки холестерин і складні ефіри холестерину, які є попередниками стероїдних гормонів, зберігаються внутрішньоклітинно в ліпідних краплях і що виснаження останніх може бути пов'язано з прискореним використанням холестерину для синтезу альдостерону. Гіпертрофія апарату Гольджі також може вказувати на посилення синтезу альдостерону, оскільки відомо, що ця органела бере участь в стероїдогенезі [9]. Антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, розривають коло зворотних взаємозв'язків, яке призводить до травмування нирок, вони мають також антифібротичну дію.

Виходячи з цього, ми припустили, що інгібування РААС може впливати на геометричні параметри клубочкової зони, морфологічні та ультраструктурні характеристики її клітин.

Мета роботи – дослідження ультраструктури клітин клубочкової зони кори наднирників щурів з ХНН при введенні алогенного кріоекстракту плаценти та застосуванні медикаментозної блокади РААС.

Матеріал та методи дослідження. У роботі використано модель токсичного ураження нирок. Всі маніпуляції з тваринами проводились відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для

експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Дослідження проводили в процесі формування хронічної ниркової недостатності [10, 11]. Матеріалом дослідження служили 40 білих беспородних щурів масою тіла 180-200 г, віком 4 місяці.

Для моделювання ниркової недостатності щурів витримували 24 години без їжі, після чого внутрішньом'язово вводили 50% водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл на 1 кг маси тіла. Тварини були розподілені на 4 групи:

- група 1 – щури з моделлю ХНН;
- група 2 – щури з моделлю ХНН, яким застосовували медикаментозну блокаду РААС за допомогою енапу (таблетки по 2,5 мг фірми KRKA, Словенія) та верошпірону (таблетки по 25 мг фірми Гедеон Ріхтер), які вводили орально у формі суспензії в дозі 0,5 мл (10 мг енапу та 200 мг верошпірону в 30 мл фізіологічного розчину) протягом 2 тижнів, починаючи з другого тижня після введення гліцеролу;
- група 3 – щури з моделлю ХНН, яким на другому тижні розвитку патології внутрішньом'язово вводили кріоекстракт плацентарної тканини щура (КЕП) по 0,5 мл тричі протягом тижня;
- група 4 – щури з моделлю ХНН, яким застосовували медикаментозну блокаду РААС та вводили одночасно КЕП за вищезазначеними дозами.

Контролем були інтактні щури. Розрахунок доз медикаментів проводили за формулою Риболовлева [12]. Кріоекстракт плаценти щура виготовляли за описаним раніше методом [4]. Тварин виводили з експерименту через 8 тижнів після введення гліцеролу. Для електронно-мікроскопічних досліджень були взяті ліві наднирники щурів. Фрагменти тканини наднирників фіксували в 3 % розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері та чотирьохокису осмію, поміщали в епон-аралит. Напівтонкі зрізи (0,5 мкм) забарвлювали метиленовим синім та лужним фуксином, аналізували в оптичному мікроскопі ЛЮМAM-МП-4 («ЛОМО», СРСР). Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Ультраструктуру клітин досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (АТ «Selmi», Україна).

На напівтонких зрізах наднирників вимірювалась товщина клубочкової зони за допомогою програми TourTek TourView 3.7. В сироватці крові і в сечі визначали рівень іонів натрію та калію емісійним полум'яно-фотометричним методом. Виміри проводили на спектрофотометрі іCE3500 фірми «Thermo Fisher Scientific Inc.»; аналітичні лінії Na^+ ,

K⁺, відповідали 589,0 і 766,5 нм. У роботі використовували полум'я газової суміші: ацетилен-повітря.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою стандартної програми Statgraph 2.1. Рівень достовірності складав 0,05 і 0,01, вірогідність оцінювали за допомогою критерію Уїтні-Манна.

Результати дослідження та їх обговорення.

Оскільки стероїдні гормони не накопичуються у клітинах і відразу екскретуються [13], ми припустили, що активізація синтезу альдостерону призводить до витончення клубочкового шару наднирників через зменшення кількості ліпідних включень, які використовуються для синтезу стероїдів. Результати вимірювання товщини клубочкової зони наднирників наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Товщина клубочкової зони кори наднирників щурів з ХНН та після застосування медикаментозної блокади РААС, введення КЕП та їх комбінації

Група	Товщина клубочкової зони, мкм
Контроль	57,26±3,40 ^{2,4,5}
1 –ХНН	47,90±3,23 ^{1,3,4,5}
2 –ХНН-Б	65,98±5,13 ^{1,2}
3 –ХНН-КЕП	61,23±6,25 ²
4 –ХНН-Б-КЕП	66,15±3,99 ^{1,2}

Примітки: 1 – вірогідно в порівнянні з групою контролю; 2 – вірогідно в порівнянні з групою ХНН; 3 – вірогідно в порівнянні з групою ХНН-КЕП; 4 – вірогідно в порівнянні з групою ХНН-Б-КЕП; 5 – вірогідно в порівнянні з групою ХНН-Б. p<0,05.

Різниця між товщиною зони у контролі та після введення гліцеролу є достовірною, тобто створена модель ХНН на 8 тижень експерименту підвищила інтенсивність синтезу та секреції альдостерону.

У всіх груп тварин, яким застосовувалась медикаментозна блокада РААС, та після введення КЕП, спостерігалось вірогідне збільшення товщини клубочкової зони кори наднирників у порівнянні з нелікованими тваринами.

Це може свідчити про зменшення синтезу та секреції альдостерону та нормалізації активності цього важливого компоненту РААС, що в свою чергу може призвести до призупинення розвитку ниркової патології [14].

Електронно-мікроскопічне дослідження тканини наднирників при розвитку ХНН (група 1) впродовж 8 тижнів експерименту показало, що їх корковий шар представлений епітеліальними тяжами адренкортикоцитів. Плазматична мембрана адренкортикоцитів утворювала мікроворсинки в міжклітинному просторі і перикапілярних зонах. Ядра адренкортикоцитів, як і в нормі, характеризувалися

округлими формами, рівним контуром, з переважанням дрібнодисперсного хроматину. Гетерохроматин у вигляді скупчень концентрувався біля ядерця і внутрішньої ядерної мембрани. Лише в окремих клітинах спостерігалось розширення перинуклеарного простору. У цитоплазмі клітин клубочкової, перехідної і пучкової зон виявлялися мітохондрії з проясненням матриксу, частковою редукцією крист. Зустрічалися також гігантські мітохондрії з високим ступенем набрякання (рис. 1, а), а також органели з наявністю внутрішньомітохондріальних вакуолей. Кількість ліпосом у клітинах зовнішньої частини клубочкової зони була мінімальною на відміну від внутрішньої. Вони мали гомогенну внутрішню структуру і низьку електронну щільність. Ліпосоми часто контактували з мітохондріями і вакуолями ендоплазматичного ретикулу, утворюючи складні мембранні комплекси (рис. 1, б).

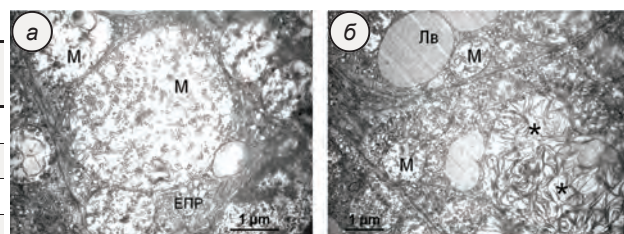


Рис. 1. Ультраструктура адренкортикоцитів клубочкової зони кори наднирників щурів з ХНН:

а – набрякання мітохондрій і везикул агранулярного ЕПР; б – складні комплекси (*) мітохондрій і ліпосом

Позначення: М – мітохондрії; ЕПР – ендоплазматичний ретикулум; Лв – ліпідні включення.

Такі ультраструктурні ознаки як зменшення кількості ліпосом, утворення складних комплексів з мітохондріями, наявність внутрішньомітохондріальних вакуолей і гігантських мітохондрій в клітинах клубочкової зони свідчать про збереження до 8-го тижня розвитку ХНН високого рівня синтезу і екскреції альдостерону.

Електронно-мікроскопічне дослідження тканини наднирників щурів з ХНН при застосуванні медикаментозної блокади РААС (група 2) показало, що ядра клітин клубочкової зони мали округлу або овальну форму з рівномірним розташуванням гетерохроматину уздовж ядерної мембрани і добре вираженими ядерними порами. Комплекс Гольджі переважно був локалізований біля ядра і представлений стопками цистерн і багаточисельними гладкоконтурними і облямованими везикулами. Частина везикул мала електроннощільний вміст (рис. 2, а). Клубочкова і перехідна зони характеризувалися наявністю мітохондрій з локальною дезінтеграцією крист і проясненням матриксу, а також внутрішньомітохондріальних вакуолей (рис. 2, б; 3, а).

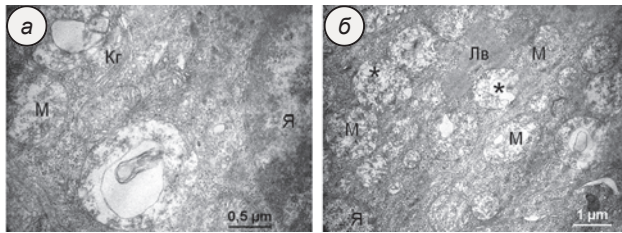


Рис. 2. Ультраструктура адренкортикоцитів клубочкової зони кори наднирника щура з ХНН після застосування блокади РААС:

а – гіпертрофія елементів комплексу Гольджі;
а б – внутрішньомітохондріальні вакуолі (*);

Позначення: Я – ядро; КГ – комплекс Гольджі; М – мітохондрії; Лв – ліпосоми

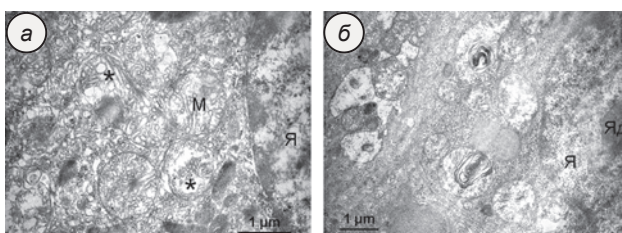


Рис. 3. Ультраструктура адренкортикоцитів перехідної (а) і клубочкової (б) зон наднирників щурів з ХНН після застосування блокади РААС:

а – дезінтеграція крист (*); б – мієліноподібні структури в мітохондріях

Позначення: Я – ядро; Яд – ядерце; М – мітохондрії.

Виявлялася також трансформація крист мітохондрій з утворенням мієліноподібних структур (рис. 3, б), що свідчить про дистрофічні зміни цих органел, які є результатом функціонального перенапруження.

Також спостерігалось утворення багат шарових мембран по периферії мітохондрій, що розглядається деякими авторами як прояв підвищення їх функціональної активності [15]. У клітинах всіх зон кори спостерігався слабкий ступінь розвитку ЕПР, каналці якого були подекуди розширені.

Слід зазначити, що складних комплексів, утворених мітохондріями, ліпосомами і везикулами агранулярного ЕПР не спостерігалось, що може свідчити про гальмування процесів стероїдогенезу, обумовлених медикаментозною блокадою РААС.

Електронно-мікроскопічне дослідження тканини наднирників щурів з ХНН після введення КЕП (група 3) показало, що стан ядра і органоїдів цитоплазми клітин кори був близький до характерного для групи ХНН. У клубочковій зоні спостерігалось набрякання і значне розширення везикул гладкого ЕПР. Комплекс Гольджі складався з системи паралельно орієнтованих мішечків, вакуолей і мікровезикул, серед яких переважали облямовані форми. Частина мітохондрій мала подовжену форму і ви-

разні поперечні кристи в матриксі. В той же час спостерігалися набряклі мітохондрії з просвітленим матриксом, а також гігантські мітохондрії з кристами різноманітної форми (рис. 4, а). У цитоплазмі адренкортикоцитів клубочкової зони визначалися багаточисельні ліпосоми низької електронної щільності (рис. 4, б), які утворювали комплекси з мітохондріями і рідше з гладким ЕПР.

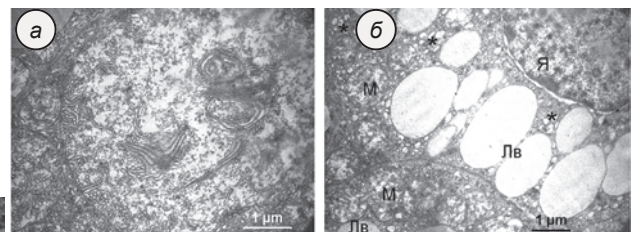


Рис. 4. Ультраструктура адренкортикоцитів клубочкової зони наднирників щурів з ХНН після введення КЕП:

а – гігантська мітохондрія з поліморфізмом крист;
б – розширення цистерн агранулярного ЕПР (*) і ліпосоми (Лв) низької електронної щільності в цитоплазмі

Позначення: Я – ядро; Лв – ліпосоми.

Таким чином, спостережувані ультраструктурні зміни – набрякання і збільшення розмірів мітохондрій, активація комплексу Гольджі з переважанням клатринових везикул, наявність складних комплексів мітохондрій і ліпосом – можуть свідчити про активний синтез кортикостероїдів наднирниками щурів із сформованою ХНН, незважаючи на введення КЕП, що спостерігалось і в попередніх дослідженнях [16].

Ультраструктура адренкортикоцитів наднирників щурів з ХНН після дії блокади РААС і введення КЕП (група 4) мало відрізнялась від контролю. Так, ядра більшості клітин мали округлу форму з примембранною локалізацією гетерохроматину та його брилчастими скупченнями по всьому об'єму ядра. Крупні активні ядерця глобулярно-фібрилярної природи розташовувалися в центрі ядра або ексцентрично.

Розширення перинуклеарного простору ми не спостерігали. Комплекс Гольджі частіше розташовувався поблизу ядра і складався зі сплюснених цистерн і великої кількості клатринових везикул (рис. 5, а). У цитоплазмі клітин клубочкової зони мітохондрії мали переважно нормальну будову, характеризувалися матриксом середньої електронної щільності з чіткими пластинчастими кристами. Матрикс мітохондрій в перехідній зоні був трохи просвітленим, кристалоїди не виявлені. Необхідно відзначити відсутність в клубочковій і пучковій зонах внутрішньомітохондріальних вакуолей, а також комплексів мітохондрій і ліпосом, характерних для інших груп тварин. Кількість ліпосом в клітинах

була нерівномірною: від повної їх відсутності до значного заповнення клітини скупченнями дрібних, середньої електронної щільності органел (рис. 5, б).

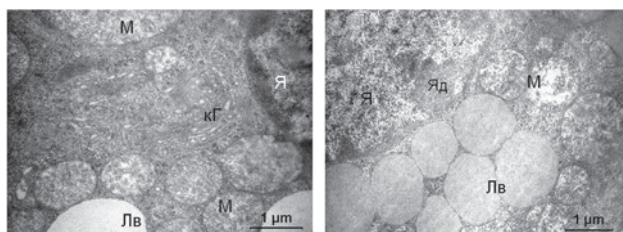


Рис. 5. Ультраструктура адренокортикоцитів клубочкової зони наднирника щура з ХНН після застосування блокади РААС і введення КЕП:

а – комплекс Гольджі; б – ліпосоми в цитоплазмі

Позначення: Я – ядро; Яд – ядерце; М – мітохондрії; Лв – ліпосоми; кГ – комплекс Гольджі.

Поблизу ліпідних крапель зустрічалися гранули глікогену, а також вільні рибосоми. Структура цистерн агранулярного ЕПР не змінювалася. У міжклітинному просторі виявлялися, як і в нормі, багаточисельні мікроворсинки, їх було також багато на поверхні, зверненій до перикапілярного простору. Таким чином, у тварин цієї групи в ультраструктурі клітин кори наднирників були відсутні морфологічні ознаки посилення синтезу кортикостероїдів.

Зважаючи на те, що альдостерон, який синтезується клубочковою зоною наднирників, є одним з основних регуляторів екскреції електролітів: він збільшує реабсорбцію натрію та хлору з просвіту каналців і одночасно підсилює секрецію в них іонів калію, необхідно було визначити електролітний склад крові експериментальних тварин, а також екскрецію іонів калію та натрію з сечею. Проведені дослідження свідчать, що через 8 тижнів після введення гліцеролу, рівень K^+ в сироватці крові тварин групи ХНН значно підвищився, разом з тим екскреція його з сечею теж перевищувала контрольні значення (табл. 2). У тварин всіх груп з використанням блокади РААС і КЕП рівень іонів калію в сироватці крові не відрізнявся від контролю, але мала місце тенденція до гіперкаліємії. Екскреція K^+ незначно підвищувалась у щурів з використанням блокади РААС та комплексного впливу КЕП та блокади РААС.

Відомо, що при розвитку ХНН можуть спостерігатися коливання вмісту іонів натрію в плазмі крові від гіпонатріємії до гіпернатріємії [6].

Концентрація Na^+ у сироватці крові щурів з ХНН була найвищою у порівнянні з контролем та всіма іншими групами тварин. Цей показник вірогідно був вищим за контроль в групі ХНН-Б. У тварин з введенням КЕП та введенням КЕП на фоні блокади РААС рівень іонів натрію в сироватці крові

Таблиця 2 – Концентрації іонів натрію і калію в сироватці крові та сечі щурів з ХНН, після введення КЕП та медикаментозної блокади РААС

Група	Сироватка крові		Сеча	
	Na^+ , ммоль/л	K^+ , ммоль/л	Na^+ , ммоль/л	K^+ , ммоль/л
Контроль	$136,33 \pm 7,37^{2,5}$	$6,47 \pm 0,08^2$	$52,30 \pm 0,40^{2,4}$	$38,50 \pm 16,10^2$
1–ХНН	$150 \pm 2,65^{1,3,4,5}$	$6,90 \pm 0,12^1$	$106,30 \pm 10,89^{1,4,5}$	$82,70 \pm 4,67^{1,3,4,5}$
2–ХНН-Б	$144,33 \pm 0,58^{1,2}$	$7,23 \pm 1,16$	$63,84 \pm 4,23^{1,2,3,4}$	$49,76 \pm 4,65^{2,3}$
3–ХНН-КЕП	$139,00 \pm 6,56$	$7,95 \pm 2,15$	$52,45 \pm 1,91^{2,4}$	$24,65 \pm 1,48^{2,4,5}$
4–ХНН-Б-КЕП	$142,67 \pm 3,51$	$6,86 \pm 0,44$	$54,91 \pm 2,72^{2,5}$	$46,33 \pm 3,21^{2,3}$

Примітки: 1 – вірогідно в порівнянні з групою контролю; 2 – вірогідно в порівнянні з групою ГНН; 3 – вірогідно в порівнянні з групою ГНН-КЕП; 4 – вірогідно в порівнянні з групою ГНН-Б-КЕП; 5 – вірогідно в порівнянні з групою ГНН-Б. $p < 0,05$.

не відрізнявся від контрольних значень. Екскреція іонів Na^+ вірогідно зростала у щурів з ХНН, тоді як у груп тварин ХНН-КЕП та ХНН-Б-КЕП вона була близька до норми.

Отже, коливання вмісту іонів натрію і калію в сироватці крові та в сечі щурів через 8 тижнів після введення гліцеролу свідчать про порушення каналцевої реабсорбції в проксимальних та дистальних відділах нефронів, викликані розвитком ХНН у нелікованих тварин. Застосування медикаментозної блокади РААС, введення КЕП та їх комплексний вплив поліпшують електролітний обмін до рівня контролю на цей термін спостереження, що значною мірою пов'язано з нормалізацією синтезу та секреції альдостерону адренокортикоцитами.

Висновки

1. При сформованій протягом 8 тижнів після введення гліцеролу ХНН в корі наднирників спостерігалися функціональні і ультраструктурні зміни, що свідчать про посилення процесів біосинтезу і секреції альдостерону, які підтримуються активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.
2. Застосування медикаментозної блокади РААС на ранній стадії розвитку ниркової патології призводило до зменшення морфологічних ознак активації стероїдогенезу в адренокортикоцитах клубочкової зони наднирників до 8 тижнів розвитку ХНН.
3. Комплексне застосування блокади РААС і введення КЕП сприяє нормалізації ультраструктури адренокортикоцитів клубочкової зони кори наднирників, що може свідчити про уповільнення процесів синтезу і секреції альдостерону у порівнянні з групою нелікованих тварин.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити вплив комплексної дії криоекстракта плаценти та блокади РААС у віддалені терміни розвитку хронічної ниркової недостатності.

References

1. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Ortega JA, Sánchez A, Rodríguez-Romo R, Durand M, et al. Mild ischemic injury leads to long-term alterations in the kidney: amelioration by spironolactone administration. *Int J Biol Sci.* 2015; 11(8): 892–900. PMID: 26157344. PMCID: PMC4495407. DOI: 10.7150/ijbs.11729
2. Kirpatovskii VI, Kazachenko AV, Kon'kova TA, Drozhzheva VV, Nadtochii ON, Plotnikov EYu, et al. Functional aftereffects of intraparenchymatous injection of human fetal stem and progenitor cells to rats with chronic and acute renal failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 141(4): 500–6. doi: 10.1007/s10517-006-0209-x
3. Iwatani H, Imai E. Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option. *Nethrol.* 2010; 23(2): 143–6. PMID: 20175054
4. Yurchenko TN, Kondakov II, Strona VI. Renal effects following introduction of cryopreserved placental extract on the background of experimental renal failure. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2014; 24(1): 75–8. doi: 10.15407/cryo24.01.075
5. Goltsev AN, Ostankova LV, Lutsenko ED, Dubrava TG, Opanasenko EV, Prokofyeva VA. Response of the lymphohemopoietic system of the organism on the injection of the products of the fetoplacental complex. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2000; 2: 15–30.
6. Tareev EM, Ed. *Clinical nephrology.* Vol 2. M: Meditsina, 1983.
7. Moiseev SV, Arutyunov GP, Fomin VV. ACE inhibitors and nephroprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Clinical Nephrology.* 2009; 2: 31–6.
8. Baranova E, Bolshakova O, Berkovich O. Aldosterone blockade, a new strategy in the treatment of resistant hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya. Arterial Hypertension.* 2008; 14(3): 203–10. doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-3-203-210
9. Cui D, Naftel JP, Daley WP, et al. *Atlas of histology: with functional and clinical correlation.* NY-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo; 2011. 439 p.
10. Topchii II, Kondakov II, Kirienko OM. Effect of cryo placenta extract on the structure and function of rats kidneys with acute or chronic renal failure. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis.* 2014; 43(3): 62–7. doi: 10.31450/ukrjnd.3(43).2014.11
11. Romanenko AM, Nepomnyashchyi VM. Morphological diagnosis of nephrological diseases. In: *Nephrology.* Kyiv: Zdorov'ya; 2004. p. 38–97.
12. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RC. Dosing of substances for mammals by biological activity constants. *Reports of Academy of Sciences of the USSR.* 1979; 247(6): 1513–6. [Russian]
13. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertens.* 2001; 19(5): 829–42. PMID: 11393664. DOI: 10.1097/00004872-200105000-00001
14. da Silva BB, Lopes-Costa PV, Rosal MA, Pires CG, dos Santos LG, Gontijo JA, et al. Morphological and morphometric analysis of the adrenal cortex of androgenized female rats. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 64(1): 44–8. PMID: 17259713. DOI: 10.1159/000098956
15. Gordienko VM, Kozrytsky VG. *Ultrastructure of endocrine system glands.* Kiev: Zdorovie. 1978.
16. Marchenko LM, Govorukha TP, Repin MV, Strona VI. Influence of preliminary introduction of placenta cryoextracts on ultrastructure of rat's adrenal gland glomerular zone with acute renal failure. *Morphology.* 2018; 12(2): 40–5. doi: 10.26641/1997-9665.2018.2.40-45

УДК 616.45-008.64:57.012.4:[615.361:615.452.1:618.46]:57.086.13

УЛЬТРАСТРУКТУРА НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ КРИОЭКСТРАКТОМ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ БЛОКАДЫ РААС

Репин Н. В., Марченко Л. Н., Говоруха Т. П., Строна В. И., Чиж Ю. А.

Резюме. Проведено электронно-микроскопическое и морфометрическое исследование клеток клубочковой зоны коры надпочечников крыс с хронической почечной недостаточностью при введении аллогенного криоекстракта плаценты и применении медикаментозной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы энапом и верошпиноном. Моделирование токсической почечной недостаточности проводили на беспородных белых крысах путем внутримышечного введения 50% водного раствора глицерола. При сформированной в течение 8 недель хронической почечной недостаточности в коре надпочечников наблюдались функциональные и ультраструктурные признаки усиления процессов биосинтеза и секреции альдостерона, которые проявлялись в гипертрофии эндоплазматического ретикулула и набухании митохондрий, образовании в них миелоноподобных структур, а также наличии комплексов митохондрий, эндоплазматического ретикулула и липосом в адренокортикоцитах, уменьшении толщины клубочковой зоны, гиперкалиемии. У всех групп животных, которым применялась медикаментозная

блокада ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, і після введення криоекстракта плацентарної тканини, наблюдалось достоверное увеличение толщины клубочковой зоны коры надпочечников по сравнению с нелечеными животными, улучшение электролитного обмена до уровня контроля. Медикаментозная блокада ренин-ангіотензин-альдостеронової системи приводила к уменьшению морфологических признаков активации стероидогенеза в коре надпочечников на 8-й неделе хронической почечной недостаточности. Колебания содержания ионов натрия и калия в сыворотке крови и в моче крыс через 8 недель после введения глицерина свидетельствуют о нарушении канальцевой реабсорбции в проксимальных и дистальных отделах нефронов, вызванные развитием хронической почечной недостаточности у нелеченных животных. Применение медикаментозной блокады ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, введение криоекстракта плацентарной ткани и их комплексное воздействие улучшают электролитный обмен до уровня контроля на этот срок наблюдения, в значительной мере связано с нормализацией синтеза и секреции альдостерона адренокортикоцитами.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, надпочечники, криоекстракт плаценты, ультраструктура, ренин-ангіотензин-альдостероновая система.

UDC 616.45-008.64:57.012.4:[615.361:615.452.1:618.46]:57.086.13

Ultrastructure of Rat Adrenal Glands with Chronic Renal Insufficiency

Following Placental Cryoextract Therapy in the Course of RAAS Medicated Blocking

Repin N. V., Marchenko L. N., Govorukha T. P., Strona V. I., Chizh Yu. A.

Abstract. Chronic renal insufficiency involves dyscrasia, caused by the irrevocable weight loss of the active nephrons, which is accompanied by hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Placental preparations are successfully applied in treatment of various diseases. The ultrastructural changes in the adrenocorticoocytes and the level of cell saturation with lipids will allow assessing the range of the aldosterone secretion.

The purpose of the study was to research the cell fine structures in the adrenal cortex of the zona glomerulosa in the rats with chronic renal insufficiency following injection of the allogenic placental cryoextract and application of a medicated renin-angiotensin-aldosterone system blocking.

Material and methods. Toxic renal insufficiency was modelled in white outbred rats by intramuscular injections of a 50%-glycerol aqueous solution at a dose of 10 ml per 1 mg of the body weight. Animals were divided into 4 groups: the 1st group included rats with a modeled chronic renal insufficiency; the 2nd group had rats with a modeled chronic renal insufficiency, where rats were injected with a rat placental cryoextract at a dose of 0.5 ml thrice a week; the 3rd group encompassed rats with a modeled chronic renal insufficiency with a renin-angiotensin-aldosterone system blocking by oral introduction of Enap and spironolactone suspensions at a dose of 0.5 ml (10 mg Enap + 200 mg spironolactone in 30 ml normal saline) for 2 weeks, starting from the second week after glycerol injections; the 4th group had rats with a modeled chronic renal insufficiency with a renin-angiotensin-aldosterone system blocking and simultaneous placental cryoextract injections in the above doses. The intact rats were used as control ones. The experiments were closed in 8 weeks after glycerol injections. The ultrastructure of cells was studied with a PEM-125K electron microscope (manufactured by Selmi JSC). The thickness values of the zona glomerulosa were measured in the adrenal gland semifine sections. The levels of sodium and potassium ions were taken in blood and urine serum by emission flame photometry.

Results and discussion. Under fabricated chronic renal insufficiency the adrenal cortex demonstrated functional and ultrastructural signs of intensification of the processes of the aldosterone synthesis and secretion, which were manifested by a hypertrophy of the endoplasmic reticulum and swelling of the mitochondria, formation of the myelin-like structures in them and appearance of the complexes of the mitochondria, endoplasmic reticulum and liposomes. A significant increase in the thickness values of the adrenal cortex of the zona glomerulosa and improvement in the electrolyte metabolism up to the control levels became evident in all the animals, treated with a medicated renin-angiotensin-aldosterone system blocking and following rat placental cryoextract injections, compared with the untreated animals.

Conclusions. A medicated renin-angiotensin-aldosterone system blocking had reduced morphological symptoms of steroidogenesis activation in the adrenal cortex by the 8th week of chronic renal insufficiency. A combined application of the renin-angiotensin-aldosterone system blocking and rat placental cryoextract injections brought normalization of the adrenocorticoocyte ultrastructures.

Keywords: chronic renal insufficiency, adrenal glands, placental cryoextract, ultrastructure, renin-angiotensin-aldosterone system.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.356

УДК 615.383:616.39-056.52-092.9«461-464»:612.592+[611.018.5:618.48]

Чернявская Е. А.¹, Бабийчук В. Г.¹, Сиротенко Л. А.²

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ И ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

elena_chernyavskaya@ukr.net

Ритмические экстремальные холодовые воздействия, как разновидность общего экстремального охлаждения организма, представляют собой перспективный метод низкотемпературных воздействий. На сегодняшний день накоплено большое количество данных свидетельствующих о положительном влиянии препаратов полученных из кордовой крови, как на разные органы, системы, так и на организм в целом. Не вызывает сомнения тот факт, что липиды играют важную роль в жизнедеятельности как человека, так и животных, поскольку дислипидемия является фактором риска, который определяет наличие и степень тяжести ряда заболеваний. При алиментарном ожирении происходит нарушение липидного обмена и избыточная аккумуляция жиров. На экспериментальной модели алиментарного ожирения изучен липидный профиль сыворотки крови молодых и старых крыс до и после сочетанного применения ритмического экстремального охлаждения и введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови человека. Установлено, что развитие алиментарного ожирения приводило к возникновению гиперлипидемии и смещению липидного профиля в сторону атерогенности. Возрастал уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности. Отмечено, что данные изменения липидограммы в большей степени были выражены у старых животных. Показано, что сочетанное использование двух методов способствовало нормализации липидного профиля сыворотки крови, как молодых, так и старых крыс с моделью алиментарного ожирения, приближая его к показателям контрольных животных без ожирения. Уменьшался атерогенный риск за счет снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности, а также увеличения содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, которые в организме выполняют важную функцию, связанную с поддержанием липидного гомеостаза.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, ядросодержащие клетки кордовой крови, ритмические экстремальные холодовые воздействия, липидный профиль.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнена в рамках научной темы ИПКиК НАН Украины «Формування адапційних реакцій організму експериментальних тварин в умовах дії штучного охолодження та криоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові при старінні і патологічних станах», шифр 2.2.6.103.

Введение. Ожирение – это хроническое нарушение обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении и характеризуется высокой вероятностью рецидива после окончания курса терапии [1]. Наиболее неблагоприятным в прогностическом плане является ожирение с первичным (алиментарным) фактором патогенеза, которое встречается в 70-85% случаев [2]. Основной причиной развития алиментарного ожирения (АО) считается нарушение энергетического баланса, а именно несоответствие между энергетическими поступлениями в организм и их затратами [3]. Несомненно также роль наследственно-конституциональной предрасположенности, возрастных, половых и профессиональных факторов, характера пищевого поведения, дисфункций нервной и эндокринной систем [4, 5]. При АО происходит нарушение липидного обмена и избыточная аккумуляция жиров [1, 6]. В результате нарушения обменных процессов в адипоцитах активируется липолиз, в крови повышается уровень свободных жирных кислот и наблюдается эктопическое накопление липидов в печени, мышцах, а также β -клетках поджелудочной железы. Внутриклеточное накопление триацилглицеролов является одной из важнейших причин развития резистентности к инсулину в тканях, что способствует

развитию таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия [6, 7].

Медикаментозное лечение АО, направленное только на подавление аппетита и контроль веса, не решает основную задачу терапии ожирения как системного заболевания [2]. В связи с этим интерес представляет поиск новых современных методов коррекции алиментарно-обменных нарушений в организме крыс при АО [2–4, 7].

Установлено [8, 9], что положительное влияние общего экстремального охлаждения (-120°C) на организм связано с повышением его неспецифической резистентности, оптимизацией нейрогуморальной регуляции, снижением интенсивности обменных процессов в органах и тканях, повышением их устойчивости к явлениям гипоксии и ишемии [10]. При этом ритмическое экстремальное охлаждение, которое является модулятором активности собственных эндогенных ритмов, повышает лабильность регуляторных процессов в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах, стимулирует их прямые и обратные связи, нормализует симпато-парасимпатический баланс вегетативной нервной системы с последующей оптимизацией механизмов гомеостаза [8, 10].

Научные открытия последних десятилетий в области биологии, фундаментальной и клинической медицины доказывают высокую медико-биологическую ценность кордовой крови (КК) [11, 12], поскольку она является важным источником стволовых клеток, которые успешно используются при лечении различного рода патологических состояний, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые часто сопровождают АО [11, 13, 14].

На основе результатов научных исследований, проведенных в ИПКиК НАН Украины, была разработана технология выделения [15] и криоконсервирования [16] ядродержащих клеток кордовой крови (кЯСК КК), позволяющая сохранять в жизнеспособном состоянии до 85% ядродержащих (CD45^{+}) и до 98% гемопоэтических стволовых (CD34^{+}) клеток.

Физиологические особенности реакций организма и его функциональных систем на ритмическое экстремальное охлаждение (-120°C) и введение кЯСК КК предполагают не только индивидуальное, но и совместное их использование. При этом возможно взаимное потенцирование их влияния на организм.

До настоящего времени исследования, касающиеся изучения механизмов сочетанного влияния РЭХВ (-120°C) и препаратов, полученных из КК, на адаптационно-компенсаторные резервы организма экспериментальных животных при АО, не проводились. В связи с выше изложенным, изучение сочетанного влияния РЭХВ и кЯСК КК на состояние липидного профиля сыворотки крови молодых и ста-

рых крыс с моделью АО позволит обосновать целесообразность их терапевтического применения для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – оценить показатели липидного профиля сыворотки крови молодых и старых экспериментальных животных с моделью АО до и после сочетанного применения РЭХВ (-120°C) и кЯСК КК.

Материал и методы исследования. Исследования выполняли на белых молодых 6-месячных и старых 24-месячных нелинейных крысах-самцах. Каждая возрастная группа была разделена на три подгруппы ($n = 7$ в каждой): 1 – интактная; 2 – крысы с моделью АО; 3 – животные с АО после сочетанного применения РЭХВ и кЯСК КК.

Эксперименты проводили в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 3447–IV от 21.01.2006 г.) при соблюдении требований Комитета Института по биоэтике, согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Ожирение моделировали по методике В. Г. Баранова путем содержания животных на гиперкалорийном рационе [17]. Степень ожирения у крыс определяли по значимому увеличению весо-ростового показателя – индекса Ли, который рассчитывается по формуле:

$$\frac{3\sqrt{\text{вес тела (в граммах)}}}{\text{длина от носа до анального отверстия (в см)}} \times 1000 \text{ (отн. ед)}$$

Величина индекса более 300 отн. ед. свидетельствует о наличии ожирения. После подтверждения наличия АО животным проводили сеансы РЭХВ и вводили кЯСК КК.

РЭХВ осуществляли в метрологически аттестованной криокамере для охлаждения экспериментальных животных [18]. Установка состоит из следующих узлов: термоизолированный корпус с рабочей камерой, в которой расположены теплообменник с заливным клапаном и каналом для отвода хладагента; рабочий отсек с герметичной шторкой, в середине которого размещено устройство для фиксации животного; датчики для регистрации температуры и контроля функционального состояния животных; герметично закрывающийся шлюзовой отсек, позволяющий избежать значительного градиента температур между рабочей камерой и рабочим отсеком. Для контроля температуры в камере использовали платиновые метрологически аттестованные термометры сопротивления («Гера», Украина).

Животных помещали через шлюзовой в основной отсек криокамеры (рабочий режим -120°C) на

2 мин, где за ними осуществлялся постоянный визуальный контроль через специальное окно, затем их содержали 5 мин при комнатной температуре (22–24°C) вне камеры. Процедуру охлаждения повторяли: крыс согревали 5 мин при комнатной температуре, далее цикл охлаждений повторяли по аналогичной схеме. Всего в сутки животные получали три процедуры РЭХВ. Во время отогрева следили за поведением животных. На 3-й и 5-е сутки сеансы РЭХВ повторяли. Животные в течение 5 дней подвергались 9-кратному охлаждению (по 2 мин каждое) при температуре –120°C.

С учетом ранее полученных экспериментальных данных, свидетельствующих о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера для биологически активных веществ на фоне РЭХВ [10], кЯСК КК вводили после 6-й процедуры охлаждения молодым крысам и после 9-й – старым.

Крысам с моделью АО вводили готовый препарат кЯСК КК, который представлял собой взвесь кЯСК КК в аутоплазме с концентрацией стволовых CD34⁺-клеток 2–4×10⁵ в 1мл. Размороженные ЯСК КК вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 3×10⁵ CD34⁺-клеток в расчете на килограмм массы тела животного.

Животных интактных и опытных групп выводили из эксперимента путем декапитации на 1, 7 и 30-е сутки после проводимых воздействий, забирали кровь, из которой получали сыворотку для биохимических исследований. Липидный профиль сыворотки крови крыс оценивали по уровню общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА), который показывает соотношение ХСЛПНП к ХСЛПВП. Уровень ОХ, ТГ, ХСЛПВП в сыворотке крови определяли с помощью стандартных коммерческих наборов («DAC-SpectoMed», Молдова) по прилагаемой методике. Оптическую плотность измеряли на биохимическом анализаторе («Stat Fax 1904 plus», США). Содержание ХСЛПОНП, ХСЛПНП и КА

рассчитывали по формулам Фридвальда [19]:

$$КА (усл. ед.) = (ОХ - ХСЛПВП)/ХСЛПВП;$$

$$ХСЛПОНП = ТГ/2,2;$$

$$ХСЛПНП = ОХ - (ХСЛПВП + ХСЛПОНП).$$

Для статистической обработки полученных результатов использовали U-критерий Манна–Уитни. Данные представляли, как среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. При статистической обработке данных проверяли характер распределения цифрового материала в выборках с помощью критерия В. Шапиро–Уилка. В основном данные соответствовали закону нормального распределения. Равенство дисперсий в группах проверяли с помощью критерия Ф. Фишера. Средние арифметические значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при p<0,05 [20].

Результаты исследования и их обсуждение.

Не вызывает сомнения тот факт, что липиды играют важную роль в жизнедеятельности как человека, так и животных, поскольку дислипидемия является фактором риска, который определяет наличие и степень тяжести ряда заболеваний [4-6]. Согласно статистическим данным нарушения липидного обмена у людей с сердечно-сосудистой патологией встречаются в 40–85 % случаев [7].

Нами установлено (табл. 1), что у молодых крыс с моделью АО содержание ОХ, ТГ и ХСЛПНП в сыворотке крови статистически значимо увеличивалось по сравнению с контрольными животными без ожирения (в 1,9 раз, в 1,7 и 2,2 раза соответственно). Повышение концентрации атерогенных фракций липидов сопровождалось увеличением уровня ХСЛПВП («хорошего холестерина») в 1,7 раз. КА также был достоверно выше, чем у контрольных животных. Полученные экспериментальные данные свидетельствовали о том, что развитие ожирения способствовало возникновению гиперлипидемии, которая существенно усиливает атерогенный риск.

На следующие сутки, через неделю и месяц после сочетанного применения РЭХВ и кЯСК КК концентрация ОХ, ХСЛПНП и соответственно КА

Таблица 1 – Липидный профиль сыворотки крови молодых крыс с моделью АО до и после сочетанного применения РЭХВ и кЯСК КК

Группа животных	ОХ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ЛПОНП ммоль/л	КА
Контроль (интакт)	4,41±0,29	1,77±0,11	0,64±0,02	2,34±0,21	0,30±0,01	1,49±0,09
Контроль+АО	8,58±1,10 ¹	2,99±0,80 ¹	1,09±0,01 ¹	5,09±0,60 ¹	0,50±0,03	1,72±0,40 ¹
АО+РЭХВ+кЯСК КК						
1-й день	2,99±0,05 ^{1,2}	2,31±0,14 ²	0,79±0,10	0,32±0,09 ^{1,2}	0,36±0,04	0,30±0,06 ^{1,2}
Неделя	5,08±0,34 ²	2,13±0,78 ²	0,99±0,22	2,49±0,57 ²	0,45±0,10	1,49±0,49
Месяц	4,41±0,21 ²	1,89±0,02 ²	0,90±0,10	2,11±0,19 ²	0,42±0,05	1,33±0,14

Примечания: ¹ – статистически значимые отличия от группы чистого контроля; ² – статистически значимые отличия от группы крыс с моделью АО (p<0,05).

достовірно зменшалась по відношенню до чистого контролю і в більшій ступені по порівнянню з тваринами з моделлю АО. Можна передбачити, що комбіноване використання РЭХВ і КЯСК КК у молодих крыс з АО за рахунок активації метаболічних процесів в печінці, призводить до розвитку нормоліпідемії в результаті нормалізації співвідношення корисних фракцій ліпідів і атерогенних.

Встановлено, що в сировотці крові старих контрольних тварин без ожиріння рівень ОХ, ТГ, ХСЛПНП і відповідно КА був вище порівнянню з молодими (в 1,53; 1,23; 2,17 і 2,75 рази), а ХСЛПВП – нижче в 1,3 рази (табл. 2). Даний факт можна пояснити тим, що вікові порушення адаптації і нейрогуморальної регуляції ряду функціональних систем викликають значительні зміни метаболічної активності, що супроводжується необхідністю використання, для підтримки даних функцій ліпідів, як енергетичного і пластичного субстрату [7]. Це призводить до розвитку гіперхолестеринемії і дисліпідемії. Відзначається пряма залежність між порушенням метаболізму і дисфункцією внутрішніх органів в динаміці старіння [1, 6, 7].

У старих тварин з моделлю АО вміст ОХ і ХСЛПНП в сировотці крові підвищувався відповідно аналогічних показувальників чистого контролю (табл. 2) в 1,4 і 1,5 рази відповідно. При цьому рівень ТГ, ХСЛПВП і ХСЛПОНП статистично значимо не змінювався. Таке співвідношення ліпідних фракцій призводило до збільшення КА в 1,6 рази і зміщення ліпідного профілю в бік атерогенності.

Слід відзначити, що комбіноване використання РЭХВ і КЯСК КК за всі терміни експериментальних досліджень (на наступні доби, через тиждень і місяць) оказувало виражене позитивне вплив на показувальники ліпідогрामी сировотки крові старих крыс з моделлю АО (табл. 2). Важливим є той факт, що поряд зі зменшенням вмісту ОХ і ХСЛПНП («поганого холестерину») статистично значимо збільшувалась концентрація ХСЛПВП («хорошого холестерину») по відношенню до

чистому контролю і тваринами з моделлю АО, основною функцією яких є зворотний транспорт ХС з периферических тканин до печінки, де він виводиться з організму. Крім того, ХСЛПВП крім здатності видаляти надлишок вільного ХС з мембран клітин, завдяки своїм протекторним властивостям впливають на окислення ХСЛПНП в артеріальній стінці і мають антиатерогенні захисні функції. В результаті зменшення рівня атерогенних і підвищення антиатерогенних фракцій ліпідів спостерігалось зниження КА за всі терміни спостереження.

Таким чином, у молодих і старих крыс розвиток АО призводило до виникнення гіперліпідемії і зміщенню ліпідного профілю в бік атерогенності. Зростає рівень ОХ, ХСЛПНП і КА. Описані зміни ліпідогрामी в більшій ступені були виражені у старих тварин. Можна передбачити, що комбіноване вплив двох взаємодіючих методів сприяє нормалізації співвідношення корисних і атерогенних фракцій ліпідів (нормоліпідемії).

Висновки

1. Встановлено, що у молодих і старих крыс розвиток АО призводило до виникнення гіперліпідемії і зміщенню ліпідного профілю в бік атерогенності.
2. Комбіноване використання РЭХВ (–120°C) і КЯСК КК сприяло нормалізації ліпідного профілю сировотки крові, як молодих, так і старих крыс з моделлю АО, наближає його до показувальників контрольних тварин без ожиріння. Зменшувався атерогенний ризик за рахунок зниження рівня ОХ, ХСЛПНП і КА і збільшення вмісту ХСЛПВП, які в організмі виконують важливу функцію, пов'язану з підтриманням ліпідного гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях, по нашому мненню, перспективним представляється вивчити концентрацію тиреоїдних і статевих гормонів сировотки крові молодих і старих крыс з АО до і після введення КЯСК КК, проведення РЭХВ і їх комбінованого застосування.

Таблиця 2 – Ліпідний профіль сировотки крові старих крыс з моделлю АО до і після комбінованого застосування РЭХВ і КЯСК КК

Група тварин	ОХ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ЛПОНП ммоль/л	КА
Контроль (інтакт)	6,76±0,86	1,31±0,15	0,79±0,16	5,09±0,94	0,36±0,07	4,11±1,46
Контроль+АО	9,55±1,68 ¹	1,47±0,39	0,83±0,10	7,69±2,00 ¹	0,38±0,05	6,96±3,90 ¹
АО+РЭХВ+КЯСК КК						
1-й день	3,57±0,23 ^{1,2}	2,77±0,12 ^{1,2}	0,57±0,12	0,53±0,07 ^{1,2}	0,26±0,06	0,10±0,01 ^{1,2}
Тиждень	3,58±2,05 ^{1,2}	4,21±0,50 ^{1,2}	0,72±0,00	4,04±1,56 ²	0,33±0,01	1,01±0,20 ^{1,2}
Місяць	3,69±0,05 ^{1,2}	2,23±0,10 ^{1,2}	0,79±0,04	1,10±0,03 ^{1,2}	0,37±0,02	0,66±0,01 ^{1,2}

Примітки: 1 – статистично значимі відмінності від групи чистого контролю; 2 – статистично значимі відмінності від групи крыс з моделлю АО (p<0,05).

References

1. Razina AA, Runenko SD, Achkasov YeYe. Problema ozhireniya: sovremennyye tendentsii v Rossii i v mire. *Vestnik RAMN*. 2016; 71(2): 154–9. [Russian] doi: 10.15690/vramn655
2. Berezina MV, Mikhaleva O, Bardymova TP. Ozhireniye: mekhanizmy razvitiya. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 7: 15–8. [Russian]
3. Luzina YeV, Tomina YeA, Zhilina AA. Ozhireniye i zabolevaniya organov pishchevareniya. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 6: 63–7. [Russian]
4. Latysheva VYa, Drobyshevskaya VA. Sovremennyye metody lecheniya bol'nykh izbytochnoye massoy tela i alimentarnym ozhireniyem (obzor literatury). *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2010; 2(4): 58–65. [Russian]
5. Vasil'kova TN, Baklayeva TB, Matayev SI, Rybina YuA. Rol' ozhireniya v formirovaniy serdechno-sosudistoy patologii. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7(76): 117–22. [Russian]
6. Franssen R, Monajemi H, Stroes E, Kastelein J. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011 Sep; 95(5): 893–902. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.003
7. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Science*. 2002; 103(2): 137–42. PMID: 12149104. DOI: 10.1042/cs1030137
8. Aralova MV, Glukhov AA. Obshchaya i mestnaya Krioterapiya v kompleksnom lechenii ran. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015; 22(2): 111–5. [Russian] doi: 10.12737/11855
9. Kuznetsov DS, Ivakhnenko DV, Ketovaya YeS, Dorokhov YeV. Vliyaniye total'noy krioterapiyu na dinamiku serdechnogo ritma i arterial'nogo davleniya zdorovogo cheloveka. *Zdorov'ye i obrazovaniye*. 2017; 19(2): 59–60. [Russian]
10. Babiychuk VG, Marchenko VS, Babiychuk GA. Kholodovoy stress kak faktor korrektsii funktsional'noy arkhitektoniku gematontsefalicheskogo bar'yera starykh kryes. *Problemy kriobiologii i kriomeditsiny*. 2012; 22(2): 107–17. [Russian]
11. Belenkov YuN, Privalova YeV, Chekneva IS. Kletochnaya terapiya v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: vidy primenyayemykh stvolovykh kletok, rezul'taty poslednikh klinicheskikh issledovaniy. *Kardiologiya i serdechno-sosudistoy khirurgiya*. 2008; 15(5): 4–18. [Russian]
12. Hariharan N, Sussman MA. Cardiac aging – Getting to the stem of the problem. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015; 83: 32–36. PMID: 25886698. PMCID: PMC4459886. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.008
13. Lee MW, Jang IK, Yoo KH, Sung KW, Koo HH. Stem and progenitor cells in human umbilical cord blood. *Int J Hematol*. 2010; 92(1): 45–51. PMID: 20577840. DOI: 10.1007/s12185-010-0619-4
14. Watt S, Contreras M. Stem cell medicine: Umbilical cord blood and its stem cell potential. *Semin Fetal Neonat Med*. 2005; 209(10): 201–7. PMID: 15927877. DOI: 10.1016/j.siny.2005.02.001
15. *Patent 234999 Ukraine*. Sposob vydeleniya yadrosoderzhashchikh kletok kordovoy krovi / Babiychuk LA, Grishchenko VY, Ryazantsev VV (UA); zayavnik i vlasnik patentu Institut problem kriobiologii i kriomeditsiny NAN Ukrainy; zayavl 25.05.2007. [Ukrainian]
16. *Patent 92227 Ukraine*. Sposob kriokonservirovaniya yadrosoderzhashchikh kletok kordovoy kroy, v tom chisle stvolovykh gemopoieticheskikh kletok / Babiychuk LA, Grishchenko VY, Gurina TM (UA); zayavnik i vlasnik patentu Institut problem kriobiologii i kriomeditsiny NAN Ukrainy; zayavl 11.10.2010. [Ukrainian]
17. Baranov VG, Baranov NF, Belovintseva MF. Chuvstvitel'nost' k glyukoze i insulinovaya aktivnost' krovi v kryes s alimentarnym ozhireniyem. *Problemy endokrinologii*. 1972; 6: 52–8. [Russian]
18. *Patent 40168 Ukraine*. Kriokamera dlya eksperimental'nogo okhlazhdeniya laboratornykh zhivotnykh / Babiychuk GA, Kozlov OV, Lomakin II (UA); zayavnik i vlasnik patentu Institut problem kriobiologii i kriomeditsiny NAN Ukrainy; zayavl 25.03.2009. [Ukrainian]
19. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6): 499–502. PMID: 4337382
20. Atramentova LA, Utevska AN. *Statisticheskiye metody v biologii*. Gorlovka: «Izdatel'stvo fonar»; 2008. 248 p. [Russian]

УДК615.383:616.39-056.52-092.9«461-464»:612.592+[611.018.5:618.48]

ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ СИРОВАТКИ КРОВІ МОЛОДИХ І СТАРИХ ЩУРІВ З АЛІМЕНТАРНИМ ОЖИРІННЯМ НА ТЛІ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРЕМАЛЬНОГО ОХЛАЖДЕННЯ І ЯДРОВІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ

Чернявська О. О., Бабійчук В. Г., Сіротенко Л. А.

Резюме. Ритмічні екстремальні холодові впливи, як різновид загального екстремального охолодження організму, являють собою перспективний метод низькотемпературних впливів. На сьогоднішній день накопичено велику кількість даних, що свідчать про позитивний вплив препаратів отриманих з кордової крові, як на різні органи, системи, так і на організм в цілому. Не викликає сумніву той факт, що ліпіди відіграють важливу

роль в життєдіяльності як людини, так і тварин, оскільки дисліпідемія є фактором ризику, який визначає наявність і ступінь тяжкості ряду захворювань. При аліментарному ожирінні відбувається порушення ліпідного обміну і надлишкова акумуляція жирів. На експериментальній моделі аліментарного ожиріння вивчений ліпідний профіль сироватки крові молодих і старих щурів до і після поєднаного застосування ритмічного екстремального охолодження і введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини. Встановлено, що розвиток аліментарного ожиріння приводив до виникнення гіперліпідемії і зміщення ліпідного профілю в сторону атерогенності. Зростає рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і коефіцієнт атерогенності. Відзначено, що дані зміни ліпідограми більшою мірою були виражені у старих тварин. Показано, що поєднане використання двох методів сприяло нормалізації ліпідного профілю сироватки крові як молодих, так і старих щурів з моделлю аліментарного ожиріння, наближаючи його до показників контрольних тварин без ожиріння. Зменшувався атерогенний ризик за рахунок зниження рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та коефіцієнта атерогенності, а також збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності, які в організмі виконують важливу функцію, пов'язану з підтриманням ліпідного гомеостазу.

Ключові слова: аліментарне ожиріння, ядровмісні клітини кордової крові, ритмічні екстремальні холодові впливи, ліпідний профіль.

UDC 615.383:616.39-056.52-092.9«461-464»:612.592+[611.018.5:618.48]

Indices of Lipid Profile of Blood Serum in Young and Old Rats with Alimentary Obesity on the Background of Combined Application of Extreme Cooling and Cord Blood Nucleated Cells

Chernyavskaya E. A., Babichuk V. G., Sirotenko L. A.

Abstract. Alimentary obesity is a chronic disease with a multifactorial nature, being largely stipulated by the lack of motor activity and hypercaloric nutrition. The obesity increases the morbidity and mortality risks because of various complications and requires an interdisciplinary approach in designing therapeutic and preventive methods.

In current science of great interest is the study of cold effect on human and animal body. Scientific and clinical practice has accumulated much information on the positive effect of cord blood on both different organs, systems, cell cultures, and the whole body as well. In alimentary obesity, the lipid metabolism is disturbed and an excess fat is accumulated. Proceeding from the mentioned above the *purpose of research* was to study the lipid profile of blood serum in young and old experimental animals with alimentary obesity in a combined use of rhythmic extreme cold exposures and cryopreserved preparation of cord blood nucleated cells.

Material and methods. The research was performed in 6- and 24-month white outbred male rats. All the animals were divided into 3 groups: the first group consisted of intact rats; the second group comprised control rats with the simulated alimentary obesity; the third group was made up of rats with alimentary obesity on the background of combined application of rhythmic extreme cold exposures and cryopreserved preparation of cord blood nucleated cells. The animals were sacrificed by decapitation on the following day. One week and in a month after rhythmic extreme cold exposures and the introduction of cryopreserved preparation of cord blood nucleated cells, the blood was taken and the serum was obtained for biochemical studies. Alimentary obesity was simulated by the method of V. Baranova, by keeping the animals on a hypercaloric diet. Rhythmic extreme cold exposures was performed in cryochamber to cool the experimental animals (-120°C). The thawed preparation of cord blood nucleated cells was intraperitoneally administered once at a dose of 3×10^5 CD34⁺ cells per kilogram of body weight.

Results and discussion. During an experimental study, it was found out that the development of nutritional obesity led to the appearance of hyperlipidemia and a shift in the lipid profile towards atherogenicity. The level of total cholesterol, low density lipoproteins and the coefficient of atherogenicity increased. It was also noted that these changes in lipid profile were more pronounced in older animals. The combined use of two methods contributed to the normalization of the serum lipid profile of both young and old rats with a model of nutritional obesity, bringing it closer to the indices of control animals without obesity. Atherogenic risk was reduced by lowering the level of total cholesterol, low density lipoproteins and the atherogenic coefficient, as well as increasing the content of high density lipoproteins.

Keywords: alimentary obesity, cord blood nucleated cells, rhythmic extreme cold exposures, lipid profile.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs04.06.362

УДК 615.825:613.25

Аравіцька М. Г.

АНАЛІЗ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПОКРАЩЕННЯ КОМПЛАЄНСУ ХВОРИХ ОЖИРІННЯМ ЯК АСПЕКТ ВИЗНАЧЕННЯ ЦІЛЕЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»,
Івано–Франківськ, Україна

aravmed@i.ua

Незважаючи на доведену численними дослідження ефективність дієтотерапії та збільшення фізичної активності для зменшення маси тіла, відкритим залишається питання мотивації та рівня дотримання рекомендацій по виконанню розроблених реабілітаційних програм. Тому актуальною є проблема підвищення реабілітаційного комплаєнсу у пацієнтів з ожирінням.

Мета – аналіз причин низького реабілітаційного комплаєнсу та пошук шляхів його покращення у хворих з аліментарно–конституційним ожирінням в рамках визначення коротко– та довготермінових цілей реабілітації.

Проведено розпитування 288 осіб другого зрілого віку з аліментарно–екзогенним ожирінням I–III ступеня, діагностованого за індексом маси тіла. Учасники відповідали за запитання розробленої анкети для визначення причин низького комплаєнсу та можливих шляхів його корекції. Після річного періоду реабілітації проводилось ретроспективне визначення найефективніших методів підвищення рівня реабілітаційного комплаєнсу.

Найпоширенішими причинами низького комплаєнсу були: складність, важність запам'ятовування програм; відсутність різкого болю; відчуття голоду та втоми; важкість адаптації попередніх спроб схуднення до звичного стилю життя; неефективність попередніх спроб схуднення. Менш поширеними виявились відсутність підтримки з боку родини та оточуючих; витрачання великої кількості часу на програми; додаткове фінансове навантаження; недовіра до немедикаментозних методів лікування.

При з'ясуванні можливих методів покращення рівня реабілітаційного комплаєнсу пацієнти вказували на потребу додаткової інформації щодо перебігу, ускладнень та ризиків ожиріння та принципів і механізмів впливу реабілітаційних заходів; індивідуального підходу до конкретних умов життя, роботи, фінансових можливостей. Хворі потребували психологічної підтримки з боку реабілітолога та від членів родини та оточуючих осіб, могли би виконувати рекомендації заради покращення власного стану та, таким чином, вирішення своїх проблем (естетичних, особистих, кар'єрних, пов'язаних із станом здоров'я). При з'ясуванні можливої тривалості корекції маси тіла більшість пацієнтів оптимістично вважають річний період або час до досягнення цільової або бажаної ваги. Розуміння позитивного контролю стилю життя є у представників всіх груп, найбільше – при морбідній формі ожиріння.

При ретроспективному аналізі заходів для підвищення рівня комплаєнсу найефективнішими виявились частий особистий та постійний мобільний контроль з боку фізичного терапевта; естетичне покращення; покращення самопочуття; індивідуальний підхід до складання реабілітаційної програми з врахуванням особистих та фінансових факторів. Менш ефективними виявились ведення щоденників самоконтролю; психоемоційна підтримка; покращення особистих та сімейних стосунків.

Детальне розпитування з метою з'ясування причин низького комплаєнсу та методів його покращення дозволяє виявити індивідуальну мотивацію

пацієнта, визначити коротко- та довготермінові цілі реабілітації.

Ключові слова: ожиріння, комплаєнс, фізична терапія, реабілітація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» і є фрагментом дослідження на тему: «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Якість взаємин між фахівцем і пацієнтом в даний час визнано наріжним каменем сучасної галузі охорони здоров'я. Терапевтичний альянс, як показують численні дослідження, має прямий вплив на ефективність лікування і реабілітації, перш за все, за рахунок досягнення комплаєнсу [1, 2]. Термін «комплаєнс» (від англ. compliance – поступливість, піддатливість, поділ поглядів, прагнення відповідати) – це міра, що характеризує правильність виконання хворим рекомендацій лікаря (медикаментозних та немедикаментозних заходів) [3].

Ще з часів Авіценни відома формула досягнення ефективності лікувального процесу: «Нас троє: я, ти і хвороба. Якщо ти будеш на моєму боці, нам двом буде легше здолати її одну. Але якщо ти перейдеш на її бік, я один буду не в змозі здолати вас обох!». Незважаючи на досить високий рівень лікувально-реабілітаційних послуг сучасності, дана фраза залишається актуальною і нині.

Деякі автори використовують поняття та трактування результатів спілкування лікаря та пацієнта ширше – як «терапевтичне співробітництво» і «терапевтичний альянс», які описують не тільки правильність дотримання хворими призначень фахівця та їх згоду дотримуватися наданих рекомендацій, але й якість взаємини пацієнтів з системою медичної допомоги (наприклад, бажання відвідувати медичний заклад, ступінь довіри до лікаря, тощо) [3, 4].

Більшість авторів вважають комплаєнс поведінкою пацієнта зі знаком плюс (у випадку дотримання рекомендацій). Якщо пацієнт не виконує або не належним чином виконує призначення, говорять про нон-комплаєнс. Але є й інше бачення: наприклад, Urquhart et al. (2005) вважають, що комплаєнс – це процес від початку лікування до його завершення, який включає три фази: 1) згода пацієнта з планом лікування, 2) виконання плану призначень і 3) припинення лікування (неважливо, повністю виконаний план чи ні). На їхню думку, тоді легше оцінювати якість комплаєнсу, просто порівнявши реальний процес із рекомендованим лікарем [5].

Низька прихильність загрожує хворим підвищеним ризиком розвитку ускладнень і високою смертністю, а для суспільства – економічними втратами і поглибленням негативних демографічних тенденцій. Є відомості, що витрати на лікування хворих з високим рівнем прихильності в 2 рази менше, ніж для пацієнтів з низьким рівнем [3, 4]. При цьому, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно половина всіх пацієнтів з хронічними захворюваннями не виконують медичні рекомендації: щодо нових призначень – приблизно в 20% випадків, щодо повторних – в 85% [1].

Ожиріння на даний час розглядається як хронічне поліетіологічне захворювання, яке проявляється надлишковою кількістю жирової тканини; що розвивається під впливом фізіологічних та генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища [6, 7]. У сучасному світі ожиріння визнано «глобальною неінфекційною епідемією» внаслідок високої розповсюдженості (до 30% дорослого населення), стрімкого збільшення захворюваності та омоложення контингенту [8].

Незважаючи на доведену численними дослідженнями ефективність дієтотерапії та збільшення фізичної активності, відкритим залишається питання мотивації та рівня дотримання рекомендацій по виконанню розроблених реабілітаційних програм для зменшення маси тіла. Тому актуальною є проблема дослідження реабілітаційного комплаєнсу у пацієнтів з ожирінням та пошук шляхів його підвищення.

Мета дослідження – аналіз причин низького реабілітаційного комплаєнсу та пошук індивідуальних шляхів його покращення у чоловіків та жінок з аліментарно-конституційним ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. В процесі дослідження проведено розпитування 288 осіб другого зрілого віку ($39,6 \pm 1,4$ років) з аліментарно-екзогенним ожирінням I–III ступеня, діагностовано-го за індексом маси тіла (ІМТ):

- з ожирінням I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²): 65 жінок, 51 чоловік;
- з ожирінням II ступеня (35,0–39,9 кг/м²): 64 жінки, 43 чоловік;
- з ожирінням III ступеня (40 кг/м² і більше): 43 жінки, 31 чоловік.

У процесі дослідження учасники відповідали за запитання розробленої нами анкети для визначення особливостей реабілітаційного комплаєнсу (у даному дослідженні терміни «комплаєнс» та «прихильність до реабілітації» використовували як синоніми).

Перший розділ анкети був присвячений самоаналізу пацієнтами причин низького комплаєнсу, другий – окреслював можливі шляхи його корекції. Після проведення розпитування на основі отриманих

результатів здійснювали індивідуальні роз'яснювально-ознайомчі лекції щодо підвищення рівня комплаєнсу та заохочення до проходження програми фізичної терапії. За його результатами пацієнтів було поділено на дві групи: групу порівняння (з низьким рівнем комплаєнсу, представники якої не проходили програму реабілітації для зменшення маси тіла) та основну групу (з високим рівнем комплаєнсу, проходили річну розроблену програму корекції маси тіла із застосуванням модифікації харчування, збільшення побутової та тренувальної фізичної активності, лімфодренажних процедур, елементів поведінкової психокорекції, заходів для утримання досягнутого рівня комплаєнсу та його підвищення).

Після річного періоду приводилось ретроспективне визначення найефективніших методів підвищення рівня реабілітаційного комплаєнсу.

Комісія з біоетики ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» схвалила застосування методу розпитування. Дослідження проводились у відповідності до принципів «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice). Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали ін-

формовану згоду щодо участі у ньому.

Отримані дані обробляли статистично за допомогою програм «Microsoft Excel» 5.0 та «Statistica» 6.0 for Windows. Результати підраховували в окремо для чоловіків та жінок, виражали у вигляді відсотків однотипних відповідей від загальної кількості осіб гендерної групи з однаковою стадією ожиріння. Результати підраховували в окремо для чоловіків та жінок, виражали у вигляді відсотків однотипних відповідей від загальної кількості осіб гендерної групи з однаковою стадією ожиріння; розраховували середнє арифметичне значення ($\bar{X}$) та середнє квадратичне відхилення (S) показників. Для оцінки достовірності отриманих показників застосовувались критерії Стюдента. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження.

При визначенні причин, які знижують рівень реабілітаційного комплаєнсу у пацієнтів з ожирінням, отримані наступні дані (табл. 1).

На нижчих стадіях ожиріння чоловіки частіше ($p < 0,05$), ніж жінки, зазначали причиною невиконання рекомендацій складність, важкість запам'ятовування програм; при ожирінні III ступеня ця

Таблиця 1 – Самоаналіз причин низького рівня комплаєнсу при ожирінні, % ($\bar{X} \pm S$)

Запитання анкети щодо причин низького комплаєнсу (невиконання рекомендації для зменшення маси тіла)	Ожиріння, ступінь					
	I		II		III	
	чоловіки n=51	жінки n=65	чоловіки n=34	жінки n=64	чоловіки n=31	жінки n=43
Тривалі складні програми	78,43±5,76	55,38±8,28*	73,53±7,57	64,06±6,00	90,32±5,31	95,35±3,21
Дискомфортні відчуття (голоду, втоми)	96,08±2,72	92,31±3,31	100	98,44±1,55	100	100
Відсутність больових відчуттів	98,04±1,94	92,31±3,31	88,24±5,53	90,63±3,64	87,10±6,02	93,02±3,88
Витрачання багато часу на виконання програм	82,35±5,34	52,31±6,20*	88,24±5,53	75,00±5,41*	83,87±6,61	81,40±5,93
Відсутність підтримки з боку родини та оточуючих	54,90±6,97	53,85±6,18	70,59±7,81	59,38±6,14	70,97±8,15	79,07±6,20
Важко адаптувати по звичного стилю життя	92,16±3,76	87,69±4,07	88,24±5,53	85,94±4,35	80,65±7,10	86,05±5,28
Недоступна висока вартість (харчування, тренування)	52,94±6,99	78,46±5,10*	85,29±6,07	78,13±5,17	90,32±5,31	93,02±3,88
Малоінформований щодо наслідків ожиріння	84,31±5,09	83,08±4,62	44,12±8,25	17,19±4,72*	0	0
Відсутність ефекту від попередніх спроб схуднення	19,61±5,56	92,31±3,31*	52,94±8,56	89,06±3,90*	93,55±4,41	93,02±3,88
Невіра в немедикаментозне та нехірургічне схуднення	5,88±3,29	7,69±3,31	17,65±6,54	12,50±4,13	22,58±7,51	18,60±5,93
Вважаю свій стан незадовільним, але не бажаю виходити з зони комфорту	19,61±5,56	38,46±6,03*	35,29±8,20	32,81±5,87	12,90±6,02	11,63±6,44
Вважаю свій стан задовільним, таким, що не потребує корекції	72,55±6,25	15,38±4,48*	29,41±7,81	4,69±2,64*	0	0

Примітка: * – статистично значуща різниця у порівнянні із значенням відповідного показника у чоловіків ($p < 0,05$).

ознака виявилась маже у всіх пацієнтів. Фактично всі пацієнти відзначали відсутність різкого болю, який би змушував негайно діяти, проте скаржилися на неприємні відчуття голоду та втоми на початкових етапах попередніх спроб схуднення, що заважало утриматись в рамках програм тривалий час.

При I ступені ожиріння жінки вважають, що менше витрачають часу на виконання програм; в усіх решта обстежених групах цю причину називають приблизно 80 % осіб. Зі збільшенням ступеня ожиріння все частішою причиною зриву оздоровчих програм є непорозуміння та відсутність підтримки з боку родини та оточуючих осіб. Важкість адаптації попередніх спроб схуднення до звичного стилю життя вказують 80–90% всіх осіб з ожирінням.

Також дуже поширеною причиною недотримання корекційних програм є фінансова складова: через високу вартість спеціального харчування та тренувань переривають курс зменшення маси тіла більше половини пацієнтів, причому поширеність цього зростає зі ступенем збільшення ожиріння. Тільки чоловіки з I ступенем ожиріння не вважають це проблемою.

При I ступені ожиріння більше 80% осіб малоінформовані щодо можливих наслідків ожиріння. При II ступені чоловіки є менш інформованими, ніж жінки ($p < 0,05$); а при III всі особи знають про ризики надмірної маси тіла.

Зниження мотивації внаслідок попередніх невдалих спроб схуднення вказують більше 90 % всіх жінок, відрізняючись цим від чоловіків при I та II ступенях ожиріння. В усіх групах присутні пацієнти, які не довіряють немедикаментозним методам схуднення, особливо при II–III ступенях.

Досить чисельною групою бути пацієнти, які усвідомлюють наслідки ожиріння для здоров'я, але не бажають нічого робити. Найбільше це проявлялось у жінок з I ступенем та чоловіків та жінок з II ступенем ожиріння. Активно не бажають корегувати масу тіла при первинному розпитуванні більше 70 % чоловіків з I ступенем ожиріння та майже 30 % – II ступеня, а також відповідно 15 % та 30 % жінок відповідного ступеня ожиріння. Усвідомлюють всій незадовільний стан всі пацієнти з III ступенем ожиріння.

При з'ясуванні можливих методів покращення рівня реабілітаційного комплаєнсу та збільшення кількості виконаних рекомендацій виявлено наступні дані (табл. 2).

Приблизно половина розпитаних потребують інформації щодо перебігу, ускладнень та ризиків ожиріння та принципів і механізмів впливу реабілітаційних заходів (табл. 2). Майже 70% потребують індивідуального підходу до конкретних умов життя, роботи, фінансових можливостей. Хворі потребують психологічної підтримки як з боку реабілітолога

Таблиця 2 – Самоаналіз можливих шляхів покращення комплаєнсу, % ($\bar{x} \pm S$)

Запитання анкети (які заходи можуть допомогти виконати програму реабілітації)	Ожиріння, ступінь					
	I		II		III	
	чоловіки n=51	жінки n=65	чоловіки n=34	жінки n=64	чоловіки n=31	жінки n=43
Надання інформації щодо наслідків ожиріння	49,02±7,00	49,23±6,20	52,94±8,56	65,63±5,94	54,84±8,94	46,51±7,61
Індивідуальна програма з адаптацією до конкретних умов життя, роботи	68,63±6,50	76,92±5,23	61,67±8,34	78,13±5,17*	64,52±8,59	60,47±7,46
Підтримка і консультування впродовж програми	58,82±6,89	78,46±5,10*	52,94±8,56	79,69±5,03*	58,06±8,86	62,79±7,37
Отримання підтримки від родини	35,29±6,69	73,85±5,45*	55,88±8,52	75,00±5,41*	54,84±8,94	58,14±7,52
Покращення стану, вирішення індивідуальних проблем	50,98±7,00	72,31±5,55*	44,12±8,52	65,63±5,94*	48,39±8,98	51,16±7,62
Немає бажання змінювати стиль життя зараз	27,45±6,25	16,92±4,65	35,29±8,20	20,31±5,03*	32,26±8,40	34,88±7,27
Оптимальна тривалість курсу корекції маси тіла						
1 –6 міс	27,03±7,30	27,78±6,10	22,73±8,93	13,73±4,82*	4,76±4,65	0
12 міс	27,03±7,30	22,22±5,66	31,82±9,93	35,29±6,69	38,10±10,6	46,43±9,06
до досягнення бажаного результату	37,84±7,97	37,04±6,57	36,36±10,3	31,37±6,50	33,33±10,3	35,71±9,06
пожиттєво	8,11±4,49	12,96±4,57	9,09±6,13	19,61±5,56*	23,81±9,29	17,86±7,24

Примітка: * – статистично значуща різниця у порівнянні із значенням відповідного показника у чоловіків ($p < 0,05$).

(60–80 %), так і з боку членів родини та оточуючих осіб. При цьому на I–II стадіях ожиріння жінки потребують цього більше, ніж чоловіки ($p < 0,05$).

Могли би виконувати рекомендації заради покращення власного стану та, таким чином, вирішити свої проблеми (естетичні, особисті, кар'єрні, пов'язані із станом здоров'я) більшість пацієнтів, різницю у зацікавленості із чоловіками склали жінки із I–II ступенем ожиріння.

Майже третина всіх розпитаних на даний момент взагалі не бажають змінювати своє життя в напрямку зменшення маси тіла.

При з'ясуванні можливої тривалості корекції маси тіла (серед тих, хто потенційно визнав таку можливість), більшість пацієнтів оптимальним вважають річний період або час до досягнення цільової ваги або бажаного результату (табл. 2). Тривалість 6 місяців є бажаною для майже третини пацієнтів із I ступенем ожиріння, частини чоловіків із II та III ступенем ожиріння. Розуміння позитивного контролю стилю життя є у ряду представників всіх груп, найбільше – при морбідній формі ожиріння.

Впродовж впровадження реабілітаційної програми, яка тривала 12 місяців, здійснювалися наступні методи утримання комплаєнсу на досягнутому рівні, та, по можливості, його підвищення:

- Визначення коротко- та довготривалих цілей у SMART-форматі, постійне їх нагадування та їх динамічна корекція;
- Створення раціону харчування згідно цільової калорійності, але з індивідуальним конкретним вибором продуктів згідно фінансових можливостей пацієнта;
- Адаптація принципів режимів харчування та фізичної активності згідно режиму праці та відпочинку пацієнта;
- Навчання методам самоконтролю стану здоров'я (маса тіла, артеріальний тиск, частота дихання, рівні втоми за шкалою Борга, суб'єктивні показники погіршення стану; застосування мобільних додатків для контролю визначення калорійності раціону та трекерів фізичної активності) та самозвіту (електронний або письмовий щоденник харчування та фізичної активності) з регулярною передачею інформації реабілітологу;
- Навчання методам самозвіту (електронний або письмовий щоденник харчування та фізичної активності) з регулярною передачею інформації реабілітологу;
- Створення системи індивідуальних нагадувань та їх налаштування у смартфоні під контролем реабілітолога;
- Створення програми індивідуальних тренувань у форматі відео, яке можна виконувати у зручний час;
- Формування графіку особистих відвідувань реабілітаційного закладу для проміжного контролю та корекції реабілітаційної програми мінімум 1 раз на місяць;

- Використання засобів телемедицини (консультування, корекція реабілітаційної програми, передача показників самоконтролю, відповіді на запитання, листування за допомогою мобільних додатків та соціальних мереж, онлайн-відеозв'язку та відеоконференцій);
- Виявлення та усунення неприємних відчуттів, які можуть спричинити передчасний вихід з програми ожиріння (голоду, втоми, пригнічення, відсутності психологічної підтримки з боку реабілітолога та родини);
- Проведення ознайомчих бесід та, по можливості, залучення родин пацієнта до участі та підтримки в процесі виконання програми реабілітації;
- Акцитування уваги на позитивних змінах, досягнутих в процесі реабілітації, покращенні самопочуття, зовнішнього вигляду, настрою, стану здоров'я, розширенні функціональних резервів організму.

При ретроспективному з'ясуванні ефективності застосованих заходів для підвищення рівня комплаєнсу та утримання його на високому рівні серед тих хворих, які проходили програму реабілітації, виявлені наступні особливості (табл. 3).

Майже всі пацієнти зазначають частий особистий та постійний мобільний контроль з боку фізичного терапевта запорукою ефективності виконуваних заходів. В той же час ефективність ведення щоденників самоконтролю зазначала менша кількість хворих, переважно з ожирінням III ступеня.

Дуже важливими досягнутими позитивними ефектами були естетичне покращення (для 100 % жінок та більшості чоловіків) та покращення самопочуття (особливо для 100 % хворих з морбідним ожирінням), що може бути рекомендованим до внесення у цілі реабілітації. Ще одним високоефективним заходом виявився індивідуальний підхід до складання реабілітаційної програми з врахуванням особистих та фінансових факторів.

Також більше половини пацієнтів відзначають ефективність психоемоційної підтримки та майже половина – покращення особистих та сімейних стосунків (також індивідуальна реабілітаційна ціль).

При розпитуванні пацієнтів з низьким вихідним рівнем комплаєнсу визначено, що після року спостереження найчастіше відмовились би від програми зменшення маси тіла чоловіки з I ступенем ожиріння. Пацієнти з морбідним ожирінням виявили найбільшу зацікавленість у можливості виконання реабілітаційних заходів внаслідок поміченого впродовж року погіршення стану здоров'я та сімейних проблем.

Обговорення отриманих результатів. Теоретичний аналіз спеціальних літературних даних про досліджувані проблеми реабілітаційного комплаєнсу та корекції маси тіла у пацієнтів з ожирінням

Таблиця 3 – Ретроспективний аналіз факторів комплаєнсу, % ($\bar{X} \pm S$)

Запитання анкети	Ожиріння, ступінь					
	I		II		III	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
<i>Що найбільше сприяло дотриманню реабілітаційного комплаєнсу впродовж річної програми схуднення (для осіб, які проходили програму реабілітації) (допускалось кілька варіантів відповідей)</i>						
	n=19	n=37	n=12	n=29	n=10	n=17
Часте особисте спілкування та контроль з реабілітолога	94,74±5,12	86,49±5,62	100	93,10±4,71	100	88,24±7,81
Ведення самоконтролю	26,32±10,10	35,14±7,85	41,67±14,2	62,07±9,01	60,00±15,5	58,82±11,94
Естетичний позитивний ефект	84,21±8,37	100	66,67±13,6	100	80,00±12,60	100
Покращення самопочуття	63,16±11,10	75,68±7,05	83,33±10,80	86,21±6,40	100	100
Індивідуальний підхід до реабілітації	100	100	91,67±7,98	96,55±3,39	100	94,12±5,71
Психоемоційна підтримка	63,16±11,1	54,05±8,19	58,33±14,20	79,31±7,52	80,00±12,60	82,35±9,25
Покращення особистих стосунків	47,37±11,5	51,35±8,22	50,00±14,4	58,62±9,15	60,00±15,5	58,82±11,94
<i>Чи погодились би ви на проходження реабілітаційної програми (для осіб, які не проходили програму реабілітації) (допускалось кілька варіантів позитивних відповідей)</i>						
	n=32	n=28	n=22	n=35	n=21	n=26
Так, через погіршення стану здоров'я	12,50±5,85	25,00±8,18*	45,45±10,60	48,57±8,45	76,19±9,29	69,23±9,05
Так, через погіршення соціального статусу	0	10,71±5,85*	13,64±7,32	17,14±6,37	28,57±9,86	26,92±8,70
Так, через погіршення особистих/сімейних стосунків	25,00±7,65	42,86±9,35*	27,27±9,50	31,43±7,85	47,62±10,9	46,15±9,78
Ні	65,63±8,40	25,00±8,18*	36,36±10,30	25,71±7,39	19,05±8,57	19,23±7,73

Примітка: * – статистично значуща різниця у порівнянні із значенням відповідного показника у чоловіків ($p < 0,05$).

показав, що ці питання є актуальними в світовому масштабі та потребують пошуку нових комплексних шляхів вирішення із залученням фахівців різних спеціальностей [1, 7, 8].

Методи корекції комплаєнсу є важливими на всіх етапах корекції маси тіла. Він сприяє підвищенню виконання рекомендацій фахівців і, таким чином, збільшує ефективність програми реабілітації, що проявляється покращенням якості життя та клінічних показників [9, 10]. Виявлення чинників, що визначають нон-комплаєнс, дозволяє включити в реабілітаційну програму спеціальні методи, спрямовані на його корекцію. Враховуючи виявлені при первинному обстеженні результати, ці заходи умовно можна розділити на такі групи:

- Освітні проекти – навчання, інформування та консультування пацієнтів;
- Вплив на поведінку пацієнта – різні методи, що допомагають пацієнтам вчасно дотримуватись певного режиму харчування та фізичної активності, сигнали мобільних додатків, що нагадують про таку необхідність;
- Моніторинг комплаєнсу – щоденники пацієнтів, регулярний контроль основних показників стану з постійним особистим контролем з боку реабілітолога;

- Адаптація реабілітації – визначення коротк – та довготермінових цілей реабілітації (наприклад, жінки з ожирінням виявили більшу стурбованість щодо свого зовнішнього вигляду, тому його покращення збільшило рівень комплаєнсу; при акцентуванні пацієнта на проблеми зі здоров'ям доцільно провести поглиблену діагностику відповідної системи і додати в цілі реабілітації її покращення), адаптація програми до потреб конкретного пацієнта.

Слід зазначити, що пацієнти з низьким рівнем комплаєнсу щодо виконання немедикаментозних заходів корекції в майбутньому стають контингентом для проведення оперативних баріатричних втручань.

Висновки. Таким чином, визначення рівня реабілітаційного комплаєнсу, його покращення та підтримання на високому рівні однією з умов успішного проведення тривалих програм з фізичної терапії для хворих ожирінням. Детальне розпитування з метою з'ясування причин низького комплаєнсу та методів його покращення дозволяє виявити індивідуальну мотивацію пацієнта, виставити коротко – та довготермінові цілі реабілітації. Високому реабілітаційному комплаєнсу у пацієнтів з ожирінням сприяють

постійний контроль з боку фахівця, досягнення поставлених цілей (косметичного вигляду, особистого ставлення, стану здоров'я), індивідуальний підхід до створення програми корекції з врахуванням не тільки клінічних та фізіологічних параметрів, але й особистих, соціальних, фінансових позицій. При складанні програм реабілітації слід враховувати, що

чоловіки з I ступенем ожиріння є найменш комплаєнтними щодо виконання рекомендацій, оскільки вважають свій стан задовільним.

Подальші напрямки досліджень полягають у дослідженні динаміки параметрів клінічних показників пацієнтів з ожирінням під впливом програми реабілітації з врахуванням рівня комплаєнсу.

References

1. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. New-York, WHO, 2003. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
2. Jin J, Sklar GE, Oh MNS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(1): 269–86. PMID: 18728716. doi: 10.2147/TCRM.S1458
3. Danylov DS. Terapevtycheskoe sotrudnychestvo (komplaens): sodержanye, ponjatyja, mekhanyzmy formirovaniya i metody optimizacii. *Nevrologhyja, nejropsykhjatyryja, psykhosomatyka.* 2014; 2: 4–12. [Russian] DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
4. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ.* 2001; 10 (7): 601–615. PMID: 11747044. doi: 10.1002/hec.609
5. Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *Eur J Hospital Pharm Sci.* 2005; 11(5): 103–6. PMID: 15772145. doi: 10.1093/jac/dki066
6. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2015; 38(8): 1567–82. PMID: 26421334. PMID: PMC4831905. doi: 10.2337/dc15-1081
7. Sturgiss EA, Sargent GM, Haesler E, Rieger E, Douglas K. Therapeutic alliance and obesity management in primary care – a cross-sectional pilot using the Working Alliance Inventory. *Clinical Obesity.* 2016; 6(6): 376–9. PMID: 27863074. doi: 10.1111/cob.12167
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en
9. Aravitska MG, Lazarjeva OB. Dynamika jakosti zhyttja khvorykh z ozhyrinnjam pid vplyvom prohramy fizychnoji rehabilitacii. *Sportyvna medycyna i fizychna rehabilitacija.* 2017; 1: 72–78. [Ukrainian]
10. Lazareva O, Aravitska M, Andrieieva O, Galan Ya, Dotsyuk L. Dynamics of physical activity status in patients with grade I–III obesity in response to a physical rehabilitation program. *Journal of Physical Education and Sport.* 2017; 17 (3): 1960–5. DOI: 10.7752/jpes.2017.03193

УДК 615.825:613.25

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПУТЕЙ УЛУЧШЕНИЯ КОМПЛАЕНСА БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ КАК АСПЕКТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Аравицкая М. Г.

Несмотря на доказанную многочисленными исследованиями эффективность диетотерапии и увеличения физической активности для уменьшения массы тела, открытым остается вопрос мотивации и уровня соблюдения рекомендаций по выполнению разработанных реабилитационных программ. Поэтому актуальной является проблема повышения реабилитационного комплаенса у пациентов с ожирением.

Цель – анализ причин низкого реабилитационного комплаенса и поиск путей его улучшения у больных с алиментарно-конституционным ожирением в рамках определения кратко- и долгосрочных целей реабилитации. Проведено расспросы 288 человек второго зрелого возраста с алиментарно-экзогенным ожирением I–III степени, диагностированного по индексу массы тела. Участники отвечали за вопросы разработанной анкеты для определения причин низкого комплаенса и возможных путей его коррекции. После годичного периода реабилитации проводилось ретроспективное определение эффективных методов повышения уровня реабилитационного комплаенса. Наиболее распространенными причинами низкого комплаенса были: сложность запоминания программ; отсутствие резкой боли; чувство голода и усталости; трудность адаптации предыдущих попыток похудения к привычному образу жизни; неэффективность предыдущих попыток похудения. Менее распространенными оказались отсутствие поддержки со стороны семьи и окружающих; расходования большого количества времени на программы; дополнительная финансовая нагрузка; недоверие к немедикаментозным методам лечения. При выяснении возможных методов улучшения уровня реабилитационного комплаенса пациенты указывали на необходимость дополнительной информации о ходе, осложнениях и рисках ожирения, принципах и механизмах влияния реабилитационных мероприятий; индивидуального подхода к конкретным условиям жизни, работы, фи-

нансовых возможностей. Больные нуждались в психологической поддержке со стороны реабилитолога и от членов семьи и окружающих лиц, могли бы выполнять рекомендации ради улучшения собственного состояния и, таким образом, решения своих проблем (эстетических, личных, карьерных, связанных с состоянием здоровья). При выяснении возможной продолжительности коррекции массы тела большинство пациентов оптимальным считают годичный период или время до достижения целевого или желаемого веса. Понимание пожизненного контроля образа жизни есть у представителей всех групп, чаще всего – при морбидной форме ожирения. При ретроспективном анализе мер по повышению уровня комплаенса наиболее эффективными оказались частый личный и постоянный мобильный контроль со стороны физического терапевта; эстетическое улучшение; улучшение самочувствия; индивидуальный подход к составлению реабилитационной программы с учетом личных и финансовых факторов. Менее эффективными оказались ведение дневников самоконтроля; психосоциальная поддержка; улучшение личных и семейных отношений. Детальное расспросы с целью выяснения причин низкого комплаенса и методов его улучшения позволяет выявить индивидуальную мотивацию пациента, определить кратко- и долгосрочные цели реабилитации.

Ключевые слова: ожирение, комплаенс, физическая терапия, реабилитация.

UDC 615.825:613.25

Analysis of Individual Ways of Compliance Improvement in Obese Patients as an Aspect of Determining Rehabilitation Goals

Aravitska M. G.

Abstract. Despite the effectiveness of diet therapy and increased physical activity to reduce body weight, proven by numerous studies, the question of motivation and the level of compliance with recommendations for the implementation of the developed rehabilitation programs remains open. Therefore, the problem of increasing rehabilitation compliance in obese patients is urgent.

The purpose of the study was the analysis of the causes of low rehabilitation compliance and the search for ways to improve it in patients with alimentary–constitutional obesity in the context of defining short and long-term rehabilitation goals.

Material and methods. Interviews were conducted with 288 people of the second mature age with nutritional–exogenous obesity of the I–III degree, diagnosed by body mass index. Participants were responsible for asking a questionnaire to determine the causes of low compliance and possible ways to correct it. After one-year rehabilitation period, a retrospective determination of effective methods to increase the level of rehabilitation compliance was carried out.

Results and discussion. The most common causes of low compliance were: the difficulty of remembering programs; lack of sharp pain; hunger and fatigue; the difficulty of adapting previous attempts to lose weight to their usual lifestyle; inefficiency of previous attempts to lose weight. Less common were the lack of support from the family and the others; spending a lot of time on programs; additional financial burden; distrust of non-drug methods of treatment. When identifying possible methods for improving the level of rehabilitation compliance, patients indicated the need for additional information on the course, complications and risks of obesity, principles and mechanisms of the impact of rehabilitation measures; individual approach to specific conditions of life, work, financial status. Patients needed psychological support from a therapist and from family members and those around them, they could implement recommendations to improve their own condition and, thus, solve their problems (aesthetic, personal, career, related to health). When determining the possible duration of body weight correction, most patients considered the annual period of time to achieve the target or desired weight to be optimal. Representatives of all groups had an understanding of lifelong lifestyle control, most often with the morbid form of obesity. In a retrospective analysis of measures to increase compliance, the most effective were frequent personal and constant mobile monitoring by a physical therapist; aesthetic improvement; improvement of well-being; an individual approach to drawing up a rehabilitation program, taking into account personal and financial factors. Self-monitoring diaries, psycho-emotional support, improving personal and family relationships turned out to be less effective.

Conclusion. We conducted detailed inquiries in order to find out the reasons for low compliance and methods for improving that allowed us to identify the individual motivation of patients, to determine the short and long-term rehabilitation goals.

Keywords: obesity, compliance, physical therapy, rehabilitation.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.370

УДК 796.8+577.3: 616.152.21–577.152: 57.017.3–014

Войтенко В. Л.¹, Гуніна Л. М.², Носач О. В.³, Олешко В. Г.²,
Головащенко Р. В.⁴, Рябіна С. А.⁴, Коцеруба Л. І.⁴, Височін Ф. С.³

ЗАСОБИ НА ОСНОВІ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК БЕЗПЕЧНІ ТА ЕФЕКТИВНІ ФАКТОРИ ПІДТРИМКИ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ЗА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

¹Сумський державний педагогічний університет імені А.С. Макаренка, Україна

²Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

³Науково–координаційне управління Національної Академії медичних наук України,
Київ, Україна

⁴Науково–навчальний інститут спеціальної фізичної і бойової підготовки
і реабілітації Національного університету державної податкової служби України,
Ірпінь, Україна

gunina.sport@gmail.com

У роботі розглянуто комплекс параметрів, які належать до системоутворюючих факторів зрушень гомеостазу за впливу різноманітних зовнішніх чинників, зокрема, й інтенсивних фізичних навантажень. У 40 кваліфікованих спортсменів, що спеціалізуються у важкій атлетиці під час інтенсивних навантажень (період підготовки до змагань), проведені динамічні дослідження значення рН, основних окисативних та антиоксидантних факторів у клітинних мембранах, змін еритроцитарного комплексу (середній об'єм еритроцитів та анізоцитоз), а також результуючий показник погіршення гемореологічного стану – активований частковий тромбoplastиновий час. Одним із засобів корекції таких різноспрямованих метаболічних зрушень може бути бурштинова кислота та її похідні і комплекси на її основі.

Всіх спортсменів після підписання "Інформованої згоди" на участь у дослідженні було рандомізовано у три групи – плацебо–контроль, I основна, учасники якої приймали препарат армаді лонг (2–етил–6–метил–3–гідроксипіридину сукцинат) по 2 таблетки 3 рази на добу, та II основна із застосуванням дієтичної добавки "Янтарін–Спорт", яку спортсмени приймали тричі на добу по 2 капсули та у кожній капсулі якої вміщується 1 г бурштинової кислоти, а також вітаміни групи В (В₁, В₆), глютамінова кислота та аргінін. Тривалість дослідження склала 21 день, визначення параметрів гомеостазу проводили до початку та закінченні терміну спостереження за спортсменами.

Показано, що тривалий вплив навантажень силового характеру з аеробним гліколітичним механізмом енергозабезпечення, що сприяє накопиченню лактату в кровоносному руслі і зниженню

рН, разом із супутнім окисним стресом призводять до перебудови еритроцитів за розміром. Це є одним з головних факторів погіршення перенесення кисню по мілким кровоносним судинам – артеріолам та капілярам.

На думку авторів, однією з причин виникнення різноманітних гомеостатичних зрушень, є накопичення лактату з подальшим достовірним зниженням рН з $7,38 \pm 0,02$ до $7,28 \pm 0,01$ ($P < 0,05$) та окисний стрес із превалюванням накопичення прооксидантних факторів у клітинних мембранах. Це у подальшому призводить до виникнення змін у еритроцитарній ланці зі збільшенням еритроцитів за розміром з $77,82 \pm 1,6$ фл до $88,43 \pm 2,1$ фл ($P < 0,05$) та зменшенням текучості крові, що на фоні спазму мілких кровоносних судин супроводжується уповільненням перенесення кисню до працюючих м'язів спортсменів. Застосування засобів на основі бурштинової кислоти попереджує розвиток таких негативних гомеостатичних перебудов і таким чином опосередковано спричиняє ергогенний вплив на організм спортсмена.

Ключові слова: силове тренування, бурштинова кислота, прооксидантно–антиоксидантний баланс, клітинна мембрана, лактат, рН, характеристики еритроцитів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках НДР «Адаптаційні реакції організму на дію ендогенних і екзогенних факторів середовища», № держ. реєстрації 0116U008030.

Вступ. Пошук нових фармакологічних засобів стимуляції працездатності шляхом підтримки гомеостатичної рівноваги в організмі спортсменів

постійно триває і є важливим завданням спортивної медицини, біохімії та фармакології спорту. З метою підвищення адаптаційного потенціалу спортсменів та як ергогенні чинники доволі часто використовуються фармакологічні незаборонені засоби із заданою дією на ті чи інші сторони метаболізму, що форсується внаслідок тривалого впливу фізичних навантажень [3]. Серед таких фармакологічних засобів в першу чергу привертають увагу ті, що стимулюють процеси енергозабезпечення в клітинах і одночасно мають виразну антиоксидантну дію, оскільки саме активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР) є первинною ланкою багатьох гомеостатичних порушень в організмі, оскільки ці перебудови у подальшому відповідають за порушення цілісності клітинних та субклітинних мембран із змінами їх функціональних можливостей [18, 23].

Як вважає відомий дослідник змін енергетичного метаболізму, в тому числі, при фізичних навантаженнях професор О.С. Розенфельд, *"...факторами, що лімітують працездатність людини, можуть бути: нестача АТФ, глюкози, глікогену, гальмування клітинного дихання і транспорту електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій працюючих м'язів, роз'єднання дихання і фосфорилування, зрушення кислотно-лужної рівноваги та буферної ємності крові і тканин, порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові"* [8].

Виходячи з цього, значною мірою фізична працездатність спортсменів обмежується фізіологічними можливостями механізмів переносу кисню до скелетних м'язів, з одного боку, та розвитком тканинного ацидозу та енергетичного дефіциту, з іншого [25]. Саме тому одним з шляхів корекції метаболічних зрушень внаслідок інтенсивних фізичних навантажень є застосування речовин, які беруть участь в енергетичному обміні та можуть водночас мати антиоксидантні та антигіпоксанти властивості [1, 13]. Речовинами подібного типу, що можуть вплинути на широке коло фізіологічних механізмів, є метаболітотропні субстанції. До них належать й дикарбонові кислоти – інтермедіати циклу Кребса, а саме, бурштинова, яблучна, щавлева та ін. [12]. Однією з цих метаболітів, що мають ергогенний ефект, є бурштинова кислота (або у вигляді сукцинату) [4], яка окиснюється з утворенням великої кількості енергії, що акумулюється у вигляді АТФ, а також впливає безпосередньо на енергетичний стан мітохондрій [14, 22].

Однією з дуже цінних для практичної спортивної фармакології властивостей бурштинової кислоти є також її здатність посилювати утилізацію лактату [15]. Але теоретичний аналіз свідчить про те,

що причиною ацидозу при фізичних навантаженнях є не саме накопичення недоокиснених продуктів таких, як лактат і піруват, а гідроліз під їхнім впливом тієї частини АТФ, ресинтез якої не компенсується окиснювальним фосфорилуванням [8].

Але введення екзогенної бурштинової кислоти в організм не завжди досить ефективно для підтримки процесу енергозабезпечення у зв'язку з низькою проникністю її крізь біологічні мембрани, а біодоступність сукцинату можна збільшити при комбінуванні з метаболітами, які сприяють його кращому проникненню в клітину, наприклад, з ізіммонною, лимонною, яблучними, глютаміновою, аспарагіновою кислотами. Застосування органічних похідних сукцинату також сприяє швидшому проникненню його крізь біологічні мембрани [11, 17].

У практиці підготовки спортсменів бурштинова кислота використовується як незаборонений засіб для стимуляції фізичної працездатності, а також прискорення відновних процесів після значних за інтенсивністю фізичних навантажень. Сукцинат (та його похідні) застосовують як складову продуктів спортивного харчування і напоїв [2, 3]. Як фармакологічний препарат бурштинова кислота випускається в таблетках по 100 мг, входить також до складу комбінованого препарату Лімонтар, а на основі похідних бурштинової кислоти створений препарат Мексидол (Мексикор). У вигляді дієтичних добавок різні її похідні випускаються під назвами Янтавіт, Енерлів, Мітомін, ЯнтарІн–Спорт та ін. [6]. Нашу увагу в цьому аспекті привернули дієтична добавка (ДД) "ЯнтарІн–Спорт" – комплекс, спеціально розроблений українськими вченими для спорту вищих досягнень, до складу якої входить бурштинова кислота (1,0 г), вітаміни групи В (В₁, В₆), глютамінова кислота та аргінін (ТУ У 15.8.–20990275.001–2001), а також фармакологічний препарат армадін лонг, що створений на основі похідного бурштинової кислоти – 2–етил–6–метил–3–гідроксипіридину сукцинату (№ UA/12306/01/02 от 19.06.2014 до 19.06.2019; подовжено до 19.06.2021). Для обґрунтованого застосування бурштинової кислоти та засобів на її основі для корекції гомеостазу, з нашої точки зору, необхідно на першому етапі провести ґрунтовні дослідження саме за фізичних навантажень, причому різного характеру, оскільки переважний механізм енергозабезпечення (аеробний, анаеробний гліколітичний та ін.), на нашу думку, може значною мірою обумовлювати виразність, а можливо, й спрямованість змін метаболічних параметрів, які є системоутворюючими в тренувальному процесі під час стимуляції працездатності, відновлення, виникненні стомлення.

Саме тому **метою дослідження** було встановлення впливу бурштинової кислоти та її похідних

або комплексів з іншими біологічно-активними речовинами на системоутворюючі параметри гомеостазу спортсменів за силових навантажень.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили у 40 кваліфікованих важкоатлетів (чоловіки віком від 18 до 23 років, першорозрядники та кандидати у майстри спорту України, які навчаються у Національному університеті фізичного виховання і спорту України та Науково-навчальному інституті спеціальної фізичної і бойової підготовки і реабілітації Національного університету державної податкової служби України) на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду. До початку дослідження його учасники підписували "Інформовану згоду", в якій зазначалася відсутність бурштинової кислоти та її похідних у Забороненому списку Всесвітньої антидопінгової агенції, права та обов'язки спортсменів під час дослідження, а також повідомлення про можливість включення отриманих результатів до дисертаційного дослідження.

За методом випадкової вибірки спортсменів рандомізували (схема рандомізації згенерована із використанням вбудованого генератора випадкових чисел програмного засобу MS Excel) у три групи, причому до I основної групи (прийом армадіну лонг) увійшли 15 осіб, до II основної (застосування Янтаріну-Спорт) – 13 осіб, до контрольній – 12 осіб. В I основній групі (I ОГ) спортсмени протягом 21 дня перед змаганнями отримували препарат армадін лонг по 2 таблетки тричі на день, у II основній (II ОГ) групі спортсмени використовували по 2 капсули Янтаріну-Спорт тричі на добу, а в контрольній (КГ) – лише плацебо (капсули з крохмалем) також при триразовому прийомі. Інших фармакологічних засобів спортсменам не призначали.

До початку і по закінченні курсового прийому препарату армадін лонг та дієтичної добавки "Янтарін-Спорт" в усіх групах оцінювали зміни значень рН і гемореологічного стану крові, вираженості окисного стресу та еритроцитарних характеристик (середній об'єм еритроциту – MCV та анізоцитоз), а також активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). Результуючий показник кислотного-лужного стану крові – рН – визначали за допомогою автоматичного аналізатору газів крові та електролітів "Osmetech OPTI CCA" (США), еритроцитарні характеристики – за допомогою автоматичного гематологічного аналізатору "ERMA 210" (Японія) при використанні аутентичних витратних матеріалів. Підрахунок АЧТЧ, як результуючу гемореологічного стану крові, проводили із використанням гемокоагулографу "TS-4000" (Німеччина) при застосуванні тест-систем "РЕНАМ" (РФ).

Вираженість окисного стресу, що формується внаслідок впливу силових навантажень, визначали

згідно змін відношення вмісту основних про- та антиоксидантних факторів, як описано в нашій роботі [5]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі "Becton PU-65" ("Becton Dickenson", США). Визначення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мембранах еритроцитів здійснювали шляхом дослідження вмісту одного з ТБК-активних продуктів – малонового діальдегіду (МДА) із спектрофотометричним визначенням різниці поглинання при довжинах хвиль 532 і 580 нм. Антиоксидантну активність досліджували за змінами вмісту відновленого глутатіону (GSH) після інкубації еритроцитарної суспензії з реактивом Еллмана при вимірюванні оптичної густини утвореного продукту реакції (тіонітрофенильні аніони) при довжині хвилі 412 нм. Як результуюче відображення окисдаєтвних та антиоксидантних чинників розраховували також прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт ($K_{\text{па}}$) за формулою:

$$K_{\text{па}} = \frac{\text{вміст МДА}}{\text{вміст GSH}}$$

де: $K_{\text{па}}$ – прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт, ум. од.;

МДА – концентрація малонового діальдегіду, $\text{нмоль} \times 10^{-6} \text{ер.}$;

GSH – концентрація глутатіону, $10^{12} \text{ммоль} \times \text{ер.}^{-1}$

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми "GraphStatInPad" (США). Відповідність отриманих даних нормальному розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлкі. Достовірність змін розраховували з урахуванням непараметричного критерію Вілкоксона, вважаючи різницю достовірною при значеннях $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

По-перше, було встановлено, що систематичні та інтенсивні силові навантаження, притаманні передзмагальному процесу, які супроводжуються накопиченням молочної кислоти (лактату), призводять до змін рН крові спортсменів (табл. 1).

Результати досліджень довели, що інтенсивні силові навантаження супроводжуються незначним, але достовірним, зниженням рН у спортсменів КГ, в той час як в обох основних групах зрушень цього параметру не спостерігається. Представники КГ мають також значні зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР), що відображається зростанням $K_{\text{па}}$ більш ніж удвічі наприкінці дослідження, порівняно з тими результатами, що були у спортсменів, які у динаміці тренувань використовували засоби на основі бурштинової кислоти. Зростання $K_{\text{па}}$ у контролі відбувається за рахунок змін обох ланок ПАР: на 40,8 % зростає вміст біобарбітурат-залежних продуктів (а саме МДА)

перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і більш, ніж на третину, зменшується вміст у клітинних мембранах одного з основних неферментативних антиоксидантів – відновленого глутатіону. В той же час при застосуванні засобів на основі бурштинової кислоти не відбувається ані активації процесів ПОЛ, ані зниження GSH. Слід зазначити, що отримані дані стосовно змін параметрів ПАР у кваліфікованих спортсменів відрізняються від таких, що були нами раніше отримані у некваліфікованих атлетів, які спеціалізуються у силових видах [10].

Однією з найцінніших властивостей бурштинової кислоти для спорту вищих досягнень з притаманними йому тривалими понадінтенсивними фізичними навантаженнями є саме спроможність прискорювати утилізацію лактату, який виходить назовні з деструктованих міоцитів та накопичується у кровоносному руслі [7]. І хоча лактат, як сьогодні вважають, може бути й чинником прискорення регенерації м'язів, що підтримується далеко не усіма дослідниками [16], на першому етапі відновлення після тренувань збільшення його концентрації є більшою мірою негативним фактором [20]. Тому, активізуючи і захищаючи мітохондрії, бурштинова кислота підвищує стійкість організму до усіх без виключення стресових впливів і допомагає організму захищатися від негативного впливу фізичних навантажень, а також дії інших зовнішніх чинників шляхом вираженого посилення енергозабезпечення клітин [1, 13].

Далі було встановлено, що за інтенсивних фізичних навантажень силового характеру зміни ПАР, що відбуваються у клітинних мембранах червоних клітин крові спортсменів КГ, супроводжуються відповідними негативними зрушеннями еритроцитарних характеристик, оскільки все, що відбувається стосовно зрушень форми і розміру еритроцитів залежить виключно від стану їх мембрани [11, 25]. Зростання параметру середнього об'єму червоних клітин крові віддзеркалюється також збільшенням анізоцитозу на 17,8 % (табл. 2).

Зростання параметра середнього об'єму еритроцитів є суттєвим фактором погіршення насиченості еритроцитів гемоглобіном [9]. Крім того, у спортсменів в групі плацебо–контролю наприкінці дослідження відзначається згущення крові, яке відображається зростанням АЧТЧ на 28,3 %. Такі зміни, які спостерігаються у спортсменів після тривалих інтенсивних навантажень, притаманних ета-

Таблиця 1 – Вплив засобів на основі бурштинової кислоти на рН крові та прооксидантно–антиоксидантну рівновагу у клітинних мембранах у динаміці фізичних навантажень у важкоатлетів

Терміни дослідження	Застосовані засоби і досліджені показники (M±σ)			
	pH	МДА, нмоль·10 ⁶ ер.	GSH, 10 ⁻¹² ммоль·ер. ⁻¹	K _{па} , ум.од.
Плацебо (n=12), КГ				
до початку	7,38±0,02	5,12±0,04	2,21±0,09	2,32±0,08
по закінченні	7,28±0,01*	7,21±0,05*	1,45±0,05*	4,97±0,10*
Армадін лонг (n=15), І ОГ				
до початку	7,36±0,01	5,22±0,03	2,39±0,08	2,18±0,09
по закінченні	7,35±0,02 [#]	5,96±0,04 [#]	2,43±0,07 [#]	2,45±0,11 [#]
Янтарін–Спорт (n=13), ІІ ОГ				
до початку	7,37±0,02	5,18±0,05	2,32±0,06	2,23±0,08
по закінченні	7,38±0,03 [#]	6,04±0,05 [#]	2,50±0,05 [#]	2,42±0,10 [#]

Примітки: * – зміни достовірні (P<0,05) порівняно із даними до початку дослідження у відповідних групах; [#] – зміни достовірні (P<0,05) порівняно із даними у контрольній групі.

пу передзмагальної підготовки, свідчать, що відбувається уповільнення руху крові у мілких – артеріолах і капілярах – кровоносних судинах і, відповідно, погіршується доставка кисню в артеріальному руслі до працюючих м'язів спортсменів [26]. На цьому фоні зростання значення системної гемореологічної характеристики – АЧТЧ – лише погіршує процес переносу у мікросудинах і, слід, є опосередкованим фактором зниження фізичної працездатності. Зростання АЧТЧ, як відомо, залежить від рівня високомолекулярного кініногену, прекалікрейну та факторів

Таблиця 2 – Вплив засобів на основі бурштинової кислоти на еритроцитарні характеристики та реологічний стан крові у динаміці фізичних навантажень у важкоатлетів

Терміни дослідження	Застосовані засоби і досліджені показники (M±σ)		
	Середній об'єм еритроцитів, фл	Анізоцитоз, %	Активованій частковий тромбoplastинний час, с
Плацебо (n=12), КГ			
до початку	77,82±1,6	14,6±0,8	25,4±0,3
по закінченні	88,43±2,1*	17,2±0,5*	32,6±1,1*
Армадін лонг (n=15), І ОГ			
до початку	76,52±2,14	13,9±0,7	26,8±1,2
по закінченні	77,3±1,93 [#]	14,1±0,4 [#]	27,8±0,9 [#]
Янтарін–Спорт (n=13), ІІ ОГ			
до початку	78,04±1,86	14,8±0,6	25,9±1,2
по закінченні	80,25±2,20 [#]	15,2±0,8 [#]	28,8±1,4 [#]

Примітки: * – зміни достовірні (P<0,05) порівняно із даними до початку дослідження у відповідних групах; [#] – зміни достовірні (P<0,05) порівняно із даними у контрольній групі.

згортання XII, XI, VIII та ін. З іншого боку, відомо, що зниження рН є тригерним механізмом активації XII фактору (фактору Хагемана) з наступною активацією калікреїн–кінінової системи [19, 21]. Основна діюча речовина цієї системи – поліпептид брадікінін, який є важливим чинником спазму судин. Тобто увесь комплекс змін, які відбуваються під впливом інтенсивних силових навантажень, є асоційованим зі зниженням загальної та спеціальної фізичної працездатності.

В обох основних групах важкоатлетів, які протягом періоду спостереження використовували засоби на основі бурштинової кислоти, подібних негативних явищ не спостерігається, що говорить на користь профілактичного застосування подібних фармакологічних засобів і дає змогу говорити про їхні ергогенні властивості, які реалізуються через складні різноманітні біохімічні шляхи.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Запропонований комплекс системоутворюючих параметрів гомеостазу, на нашу думку, відображає, прямо або опосередковано, основні фактори, що належать до ергогенних/або ерголітичних в організмі спортсмена. Визначення цього комплексу показників формує уявлення про основні ланки порушень гомеостазу, що відбуваються за окисного стресу та накопичення лактату та можливі напрямки профілактики та корекції подібних негативних проявів тривалого впливу навантажень високої інтенсивності на організм спортсмена. Застосування засобів – фармакологічних препаратів та дієтичних добавок – на основі бурштинової кислоти, яка володіє багатогранним впливом на різні боки обміну речовин, є цілком обґрунтованим та ефективним з метою профілактики стомлення і зниження працездатності кваліфікованих спортсменів.

References

1. Alekseeva LA. Succinic acid is the main active ingredient in new metabolic drugs. *Vrach*. 2001; 12: 32–44. [Russian]
2. Dmitriev Alexander, Gunina Larisa. Modern pharmaconutrients in the practice of training qualified athletes. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2019; 2: 36–45. [Russian]
3. Dmitriev AV, Gunina LM. *Sports nutrition*. St.Pb: Russian Uvelir; 2018. 664 p. [Russian]
4. Gunina LM. An advisable to use a succinic acid composition in a sport of excellence. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko–biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2012;5: 50–4. [Ukrainian]
5. Gunina LM. By infusing succinate with sodium on red blood cells for oxide stress during intensive physical training. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2011; 56(6): 71–9. [Ukrainian]
6. Gunina LM. The effect of succinic acid and its derivatives on the physical performance of athletes. *Dopovidi NAN Ukrainy*. 2013; 3: 180–4. [Ukrainian]
7. Liubishin MM, Sivak KV, Savateeva–Liubimova TN. Remaxol in pharmacological correction of long–term disorders caused by acute ethylene glycol poisoning. *Ekspiremental and Clinical Farmakology*. 2011; 74(9): 28–31. [Russian]
8. Rosenfeld Alexander, Ryamova Ksenia. The role of acidosis in limiting muscle activity and the mechanisms of its formation during physical activity. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2016; 2: 91–8. [Russian]
9. Vinnichuk UD, Gunina L.M. Diagnosis of disorders of iron metabolism and red blood cell characteristics in athletes during physical exertion. *Laboratorna diagnostika*. 2016; 4(78): 17–22. [Ukrainian]
10. Voitenko VL, Gunina LM, Oleshko VG, Nosach OV Estimation of mechanisms of action of a pharmacological agent on the basis of succinic acid derivative at physical loads of maximum intensity. *Svit biologiyi i medycyny*. 2018; 3(65): 28–32. doi: 10.26724/2079–8334–2018–3–65–28–32. [Ukrainian]
11. Zabelinskii SA, Chebotareva MA, Shukolyukova EP, Krivchenko AI. Phospholipids and fatty acids in erythrocytes of the lamprey *Lampetra fluviatilis* during autumn prespawning period and the absorption spectrum of their lipid extract. *Zhurnal Evoluzionnoj Biokhimii i Fiziologii*. 2015; 51(4): 251–7. [Russian]
12. Alves PM, Nunes R, Zhang C, Maycock CD, Sonnewald U, Carrondo MJ, et al. Metabolism of 3–(13)C–malate in primary cultures of mouse astrocytes. *Developmental Neuroscience*. 2000; 22(5–6): 456–62. PMID: 11111162. DOI: 10.1159/000017475
13. Bai F, Ma Y, Liu Q. Succinylation as a novel mode of energy metabolism regulation during atrial fibrillation. *Medical Hypotheses*. 2018; 121: 54–5. PMID: 30396491. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.018
14. Favero TG, Stavrianeas S, Klug GA. Training–induced alterations in lactate dehydrogenase reaction kinetics in rats: a re–examination. *Experimental Physiology*. 1999; 84(5): 989–98. PMID: 10502666
15. Heinen A, Camara AK, Aldakkak M, Rhodes SS, Riess ML, Stowe DF. Mitochondrial Ca^{2+} –induced K^{+} influx increases respiration and enhances ROS production while maintaining membrane potential. *American Physiology and Cell Physiology*. 2007; 292(1): 148–56. PMID: 16870831. DOI: 10.1152/ajpcell.00215.2006
16. Kojima A, Goto K, Morioka S, Naito T, Akema T, Fujiya H, et al. Heat stress facilitates the regeneration of injured skeletal muscle in rats. *The Journal of Orthopaedic Science*. 2007; 12(1): 74–82. PMID: 17260121. doi: 10.1007/s00776–006–1083–0.
17. Lazarin Mde O, Ishii–Iwamoto EL, Yamamoto NS. Liver mitochondrial function and redox status in an experimental model of non–alcoholic fatty liver disease induced by monosodium L–glutamate in rats. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011; 91(3): 687–94. PMID: 21821020. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.07.003

18. Meade RD, Fujii N, Poirier MP, Boulay P, Sigal RJ, Kenny GP. Oxidative stress does not influence local sweat rate during high-intensity exercise. *Experimental Physiology*. 2018; 103(2): 172–8. PMID: 29152797. doi: 10.1113/EP086746
19. Miura S, Tashiro E, Sakai T, Koga M, Kinoshita A, Sasaguri M, et al. Urinary kallikrein activity is increased during the first few weeks of exercise training in essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 1994; 12(7): 815–23. PMID: 15824468
20. Ohno Y, Ando K, Ito T, Suda Y, Matsui Y, Oyama A, et al. Lactate Stimulates a Potential for Hypertrophy and Regeneration of Mouse Skeletal Muscle. *Nutrients*. 2019; 11(4): pii: E869. PMID: 30999708. PMCID: PMC6520919. doi: 10.3390/nu11040869
21. Okamoto S, Okamoto U, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K, Okada Y. Recent studies of the synthetic selective inhibitors; with special reference to non-plasmin fibrinolytic enzyme, plasmin and plasma-kallikrein. *Thrombosis Research*. 1988; 8: 131–41. PMID: 2974647
22. Okuda M, Lee HC, Kumar CB. Chance Comparison of the effect of a mitochondrial uncoupler, 2,4-dinitrophenol and adrenaline on oxygen radical production in the isolated perfused rat liver. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1992; 145: 159–68. PMID: 1322018. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1992.tb09351.x
23. Škrgat S, Korošec P, Kern I, Šilar M, Šelb J, Fležar M, Marčun R. Systemic and airway oxidative stress in competitive swimmers. *Respiratory Medicine*. 2018; 137: 129–33. PMID: 29605195. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.005
24. Tang J, Erdener SE, Fu B, Boas DA. Capillary red blood cell velocimetry by phase-resolved optical coherence tomography. *Optics Letters*. 2017; 42(19): 3976–9. PMID: 28957175. PMCID: PMC5972360. doi: 10.1364/OL.42.003976
25. Uzoigwe C. The human erythrocyte has developed the biconcave disc shape to optimise the flow properties of the blood in the large vessels. *Medical Hypotheses*. 2006; 67(5): 1159–63. PMID: 16797867. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.11.047
26. Van Remoortel H, De Buck E, Compennolle V, Deldicque L, Vandekerckhove P. The effect of a standard whole blood donation on oxygen uptake and exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2017; 57(2): 451–62. PMID: 27807869. doi: 10.1111/trf.13893

УДК 796.8+577.3: 616.152.21–577.152: 57.017.3–014

СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ КАК БЕЗОПАСНЫЕ И ЭФФЕКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ПОДДЕРЖКИ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

**Войтенко В. Л., Гунина Л. М., Носач О. В., Олешко В. Г.,
Головащенко Р. В., Рябина С. А., Коцера Л. И., Высочин Ф. С.**

Резюме. В работе рассмотрен комплекс параметров, которые относятся к системообразующих факторов, обуславливающих сдвиги гомеостаза под влиянием различных внешних факторов, в частности, и интенсивных физических нагрузок. У 40 квалифицированных спортсменов, специализирующихся в тяжелой атлетике, во время интенсивных нагрузок (период подготовки к соревнованиям), проведены динамические исследования значения pH, содержания основных оксидативных и антиоксидантных факторов в клеточных мембранах, изменений эритроцитарного комплекса (средний объем эритроцитов и анизоцитоз), а также результирующего показателя ухудшения гемореологического состояния – активированного частичного тромбопластинового времени. Одним из средств коррекции таких разнонаправленных метаболических сдвигов может быть янтарная кислота и ее производные, а также комплексы на ее основе.

Все спортсмены после подписания "Информированного согласия" на участие в исследовании были рандомизированы в три группы – плацебо–контроль, I основная, участники которой принимали препарат армадин лонг (2–этил–6–метил–3–гидроксипиридина сукцинат) по 2 таблетки 3 раза в сутки, и II основная с трехкратным применением диетической добавки "ЯнтарИн–Спорт" по 2 капсулы, каждая из которых содержит 1 г янтарной кислоты, а также витамины группы B (B₁, B₆), глутаминовую кислоту и аргинин. Продолжительность исследования составила 21 день, определение параметров гомеостаза проводили до начала и после окончания срока наблюдения за спортсменами.

Показано, что длительное воздействие нагрузок силового характера с аэробным гликолитическим механизмом энергообеспечения, что способствует накоплению лактата в кровеносном русле и снижению pH, вместе с сопутствующим окислительным стрессом приводят к увеличению эритроцитов по размеру с 77,82±1,6 фл до 88,43±2,1 фл (P < 0,05), что является одним из главных факторов ухудшения переноса кислорода по мелким кровеносным сосудам – артериолам и капиллярам.

По мнению авторов, одной из причин возникновения различных гомеостатических сдвигов является накопление лактата с последующим достоверным снижением pH с 7,38±0,02 до 7,28±0,01 (P < 0,05), а также окислительный стресс с превалированием накопления прооксидантных факторов в клеточных мембранах. Это в дальнейшем приводит к возникновению изменений в эритроцитарном звене и уменьшению текучести крови, что на фоне спазма мелких кровеносных сосудов сопровождается замедлением переноса кислорода к работающим мышцам спортсменов.

Применение средств на основе янтарной кислоты предупреждает развитие таких негативных гомеостатических перестроек и, таким образом, опосредованно сопровождается формированием эргогенного влияния на организм спортсмена.

Ключевые слова: силовая тренировка, янтарная кислота, прооксидантно–антиоксидантный баланс, клеточная мембрана, лактат, pH, характеристики эритроцитов.

UDC 796.8+577.3: 616.152.21–577.152: 57.017.3–014

Succinic Acid–Based Products as Safe and Effective Factors Supporting Homeostasis Parameters during Physical Loads

Voitenko V. L., Gunina L. M., Nosach O. V., Oleshko V. G.,

Golovashchenko R. V., Rjabina S. A., Kotseruba L. I., Vysochin F. S.

Abstract. The paper considers a set of parameters related to the system–forming factors that determine the shifts of homeostasis under the influence of various external factors, in particular, and intense physical loads.

The purpose of the study was to determine the effect of succinic acid and its derivatives or complexes with other biologically active substances on the system–forming parameters of homeostasis of athletes during physical loads.

Material and methods. We conducted the dynamic studies of pH in 40 qualified athletes specializing in weightlifting during intense loads (preparation period). We also checked the content of the main oxidative and antioxidant factors in cell membranes, changes in erythrocyte complex (average erythrocyte volume and anisocytoses), and the resultant indicator of deterioration of the hemorheological condition – activated partial thromboplastin time. Succinic acid and its derivatives, as well as complexes based on it, can be one of the means of correcting such multidirectional metabolic changes.

All athletes after signing the “Informed Consent” to participate in the study were randomized into three groups. The 1st main group (placebo–control) participants received Armadin®Long (2–ethyl–6–methyl–3–hydroxypyridine succinate) 2 tablets 3 times a day and the 2nd main group with three–fold the use of the dietary supplement “YantarIn–Sport” 2 capsules, each containing 1 g of succinic acid, as well as vitamins of group B (B1, B6), glutamic acid and arginine. The duration of the study was 21 days, homeostasis parameters were determined before and after the end of the observation of athletes.

Results and discussion. The obtained results showed that a long–term exposure to power loads with an aerobic glycolytic energy supply mechanism, which contributes to the accumulation of lactate in the bloodstream and lower pH, together with an accompanying oxidative stress, led to an increase in size with erythrocytes from 77.82 ± 1.6 fl to 88.43 ± 2.1 fl ($P < 0.05$), which is one of the main factors in the deterioration of oxygen transfer through small blood vessels (arterioles and capillaries).

According to the authors, one of the causes of various homeostatic shifts is the accumulation of lactate, followed by a significant decrease in pH from 7.38 ± 0.02 to 7.28 ± 0.01 ($P < 0.05$), as well as oxidative stress with prevailing accumulation prooxidant factors in cell membranes. This further leads to changes in the erythrocyte link and reduce bloodstream, which, on the background of a spasm of small blood vessels, is accompanied by a slowdown in the transfer of oxygen to the working muscles of athletes.

Conclusion. The use agents based on succinic acid prevents the development of such negative homeostatic reorganizations and, thus, is indirectly accompanied by the formation of ergogenic effects on the athlete's organism.

Keywords: weight training, succinic acid, prooxidative–antioxidative balance, cell membrane, lactate, pH, erythrocyte characteristics.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.377

УДК 577.3:796.015.615

Кузьменко М. В.¹, Гуніна Л. М.², Носач О. В.³, Головащенко Р. В.⁴

КОРЕКЦІЯ ПАРАМЕТРІВ ГЕМАТОЛОГІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ З ЕНЕРГЕТИЧНОЮ СПРЯМОВАНІСТЮ ДІЇ

¹Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна²Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна³Науково-координаційне управління Національної Академії медичних наук України,
Київ, Україна⁴Науково-навчальний інститут спеціальної фізичної і бойової підготовки
і реабілітації Національного університету державної податкової служби України,
Ірпінь, Україна

gunina.sport@gmail.com

У статті висвітлено вплив вітчизняного метаболітотропного препарату АТФ-лонг, який вміщує молекулу основного енергетичного фосфату в захищеному вигляді, на показники червоної ланки гематологічного гомеостазу, включаючи еритроцитарні індекси, та параметри прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у мембранах еритроцитів, що має значний інтерес у зв'язку із впливом означених характеристик на кисень-транспортну функцію крові, а, слід, аеробну працездатність при інтенсивних фізичних навантаженнях. Вибір препарату був обумовлений тим, що енергозабезпечення еритроциту, який не має власної енергогенеруючої системи, з одного боку, дуже значно впливає на його функціональні показники. З іншого, це провокує структурні перебудови мембрани еритроцита, його подальшу деформацію та зміни розміру, що утруднює просування клітин по мікроциркуляційному руслу і в підсумку знижує можливості кисень-транспортної системи крові, погіршуючи тим самим постачання енергії та пластичних субстратів до міокарду і працюючих м'язів спортсмена.

Дослідження проведено у 25 спортсменів протягом 21 дня під час тренувань на формування витривалості (біг на середні дистанції), розподілених на основну (15 осіб) та контрольну груп (10 осіб). За дизайном дослідження було сформовано як сліпе плацебо-контрольоване та включало підписання спортсменами «Інформованої згоди». Для порівняння ті ж самі показники вивчено у 10 донорів аналогічного віку і статі (чоловіки 19-22 років).

Визначення впливу препарату АТФ-лонг у динаміці фізичних навантажень довело, що його курсове застосування сприяє покращенню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у мембранах еритроцитів за рахунок як пригнічення процесів переки-

сного окиснення ліпідів, так і збільшення вмісту в мембранах відновленого глутатіону – основного неферментативного антиоксиданту, приводить до зростання вмісту внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну та вказує на викид з депо молодих форм еритроцитів (зростання середнього об'єму червоних клітин та анізоцитозу). В цілому це є свідченням покращення кисень-транспортної функції крові та опосередковано вказує на зростання захисту міокарду та скелетних м'язів спортсменів від ішемії та гіпоксії.

Результати дослідження доводять доцільність та обґрунтованість курсового використання метаболітотропного препарату АТФ-лонг під час аеробних навантажень для підтримки еритроцитарної ланки гематологічного гомеостазу та покращення кисень-транспортної функції крові спортсменів.

Ключові слова: аеробне навантаження, еритроцит, мембрана, енергозабезпечення, прооксидантно-антиоксидантна рівновага.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках НДР «Адаптаційні реакції організму на дію ендогенних і екзогенних факторів середовища», № держ. реєстрації 0116U008030.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими завданнями дослідження. В основі досягнення високих спортивних результатів лежить адекватна перебудова адаптаційних процесів, які відбуваються в організмі спортсменів протягом багаторічних фізичних навантажень. Постійний вплив тренувань призводить до розвитку певного рівня функціонування основних, лімітуючих фізичну

працездатність, систем організму. Найважливішою з таких систем практично в усіх видах спорту є серцево-судинна та кровоносна, роль яких в забезпеченні відповідного рівня фізичної працездатності спортсменів важко переоцінити [18].

Незважаючи на високі функціональні можливості організму спортсменів, значні за обсягом та інтенсивністю фізичні навантаження, що не відповідають адаптаційним можливостям організму, створюють передумову для формування «кардіальної патології при заняттях спортом» [26], що вказує на необхідність застосування не тільки програми фармакологічної стимуляції фізичної працездатності, але й розробки шляхів таких фармакологічних впливів, які б захищали серцево-судинну та інші системи спортсменів від наслідків нерационального використання тренувальних чинників. Однак, багато фармакологічних засобів, які широко використовуються в медичній практиці, не можна застосовувати в спорті вищих досягнень у зв'язку із заборонами Всесвітньої антидопінгової агенції (WADA), що вступили в силу протягом останніх років [15, 30].

Важливу роль при фізичних навантаженнях мають негативні зміни гематологічного гомеостазу, що відбуваються, оскільки кисень-транспортна функція крові, а, слід, і забезпечення міокарду киснем та енергетичними і пластичними субстратами [29], формують передумови для порушення функціонування всієї серцево-судинної системи. Слід враховувати також, що характеристики еритроцитарної ланки гематологічного гомеостазу, що відповідає за кисень транспорту функцію крові, значною мірою залежить від структурно-функціонального стану мембран червоних клітин крові [4].

Особливе місце у підтримці функції міокарду серед препаратів з енергетичною спрямованістю дії може посісти вітчизняний фармакологічний засіб АТФ-лонг. Це перший оригінальний вітчизняний препарат нового класу лікарських засобів – різнолігандних координаційних сполук, що містять макроергічні фосфати, який має виражену кардіопротекторну, енергозберігаючу, мембраностабілізуючу, метаболічну дію при гострих і хронічних захворюваннях серцево-судинної системи, а також при її перенапруженні та дисфункції у спортсменів. За своєю хімічною структурою ця субстанція не має аналогів у світі й запатентована. Молекула АТФ-лонг синтезована таким чином, що макроергічний фосфат АТФ, іон мікроелементу магнію, амінокислота гістидин та іони калію, які входять до її складу скоординовані так, що молекула легко вбудовується в різні ланки метаболічних процесів, має спорідненість до рецепторів мембран клітин, що визначає її багатогранну фармакологічну дію [6, 9]. За-

вдяки оригінальній структурі цей препарат має характерну тільки для нього дію, яка не властива окремо кожному з його хімічних компонентів (АТФ, гістидин, K^+ , Mg^{2+}), що дозволяє препарату здійснювати корегуючий вплив на різні структури і функції на системному, клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях [9]. Крім того, великою перевагою, порівняно з іншими препаратами, що справляють нормалізуючий вплив на кровопостачання та енергозабезпечення, є практична відсутність у АТФ-лонг, токсичності та побічної дії, що притаманне саме метаболітотропним субстанціям [10], але робіт, в яких би ґрунтовно оцінювався вплив цього фармакологічного засобу на організм, на сьогодні недостатньо, і здебільшого вони стосуються не механізмів впливу на працездатність спортсменів, а оцінки змін самих параметрів фізичної працездатності в експерименті [5, 21] та в умовах реального тренувального процесу [7].

Мета роботи – оцінити можливість корекції показників червоної ланки гематологічного гомеостазу при фізичних навантаженнях з аеробним механізмом енергозабезпечення за допомогою метаболічного поліпротектору АТФ-лонг.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на базі Навчально-наукового олімпійського інституту Національного університету фізичного виховання і спорту України та Науково-навчального інституту спеціальної фізичної і бойової підготовки і реабілітації Національного університету державної податкової служби України у 25 спортсменів (усі чоловіки віком від 19 до 22 років), які протягом обраного періоду спостереження тренували переважно швидкісну витривалість (біг на середні дистанції). З урахуванням кумулятивного механізму дії препарату АТФ-лонг тривалість дослідження склала 21 день. Усі досліджені спортсмени за методом випадкової виборки були розподілені на 2 групи, з яких, 15 спортсменів, що у динаміці фізичних навантажень приймали АТФ-лонг по одній капсулі тричі на добу, склали основну групу. Решта 10 осіб, які приймали одну капсулу з крохмалем тричі на день, увійшли до групи плацебо-контролю; при цьому учасники дослідження не знали, хто саме що отримував – препарат або плацебо, тобто дослідження за дизайном мало характер сліпого плацебо-контрольованого. Інших фармакологічних засобів спортсмени не отримували. За статтю, віком, спортивною кваліфікацією (І дорослий розряд) групи спортсменів були зіставні. Для порівняння проводили аналогічні дослідження у 10 здорових нетренованих осіб (донори) відповідного віку та статі.

Кров для досліджень з периферійної вени брали до початку та по закінченні дослідження на

умовах добровільного отримання у спортсменів «Інформованої згоди», в який роз'яснювалися права та обов'язки учасників та організаторів дослідження, підтверджувалося, що препарат АТФ-лонг не належить до заборонених WADA субстанцій, а також повідомлялося, що результати дослідження можуть увійти до дисертаційної роботи.

Для стандартного гематологічного дослідження у стані спокою здійснювали забір крові з периферійної вени у кількості 0,2 мл у спеціальні пластикові мікропробірки, попередньо оброблені етилендіамінтетраацетатом (ЕДТА). Під час гематологічних досліджень визначали наступні показники: кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну, вміст внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну, середній об'єм еритроцитів та ступінь анізоцитозу (ступінь розкиду за середнім об'ємом) останніх до початку та по закінченні обраного 21-денного мезоциклу в спортсменів основної та контрольної груп. Вимірювання вищезазначених показників проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі "ERMA-210" (ERMA Ltd., Японія), що рекомендований WADA для створення паспорту крові спортсмена, із використанням автентичних витратних матеріалів. Аналіз проводили через 5 хв після забору зразків крові з внутрішньолабораторним контролем якості шляхом застосування при кожному вимірюванні автентичної контрольної крові (ERMA Ltd., Японія).

Для досліджень стану мембран еритроцитів також використовували венозну кров, з якої отримували «тіні» еритроцитів, оскільки вони є достатньо адекватною моделлю загального пулу клітинних мембран організму [13]. Матеріал для визначення біохімічних параметрів ПАР клітинних мембран еритроцитів отримували зі зразків крові (5 мл), що забирали за допомогою вакутайнерів «Vacumed без наповнювача для спеціальних досліджень» з периферійної (ліктьової) вени у стані відносного м'язового спокою натщесерце без попереднього фізичного навантаження. Суспензію «тіней» еритроцитів отримували після триразової обробки зразка крові, стабілізованої 3,8 % розчином натрію цитрату, за допомогою відмивання їх ізотонічним розчином натрію хлориду з наступним центрифугуванням при 3000 хв⁻¹ протягом 10 хв. Одержаний таким чином осад еритроцитів відмивали від залишків плазми в 155 мМ розчині натрію хлориду та центрифугували ще раз за таких самих умов [12].

Оцінку ПАР безпосередньо у еритроцитарних мембранах проводили за змінами активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та ступеня антиоксидантного захисту. У динаміці дослідження вивчали інтенсивність ПОЛ по накопиченню ТБК-активних продуктів, які оцінювали спектрофотометрично при довжинах хвиль $\lambda = 532$ і 580 нм за вмі-

стом одного з кінцевих продуктів ліпопереокиснення – малонового діальдегіду (МДА); результати виражали у нмоль $\times 10^6$ ер. [2]. Антиоксидантну активність досліджували за змінами вмісту одного з основних природних антиоксидантів неферментативної ланки – відновленого глутатіону (GSH) – після інкубації еритроцитарної суспензії з реактивом Елмана при подальшому вимірюванні оптичної густини утвореного продукту реакції (тіонірофенільні аніони) за довжини хвилі $\lambda = 412$ нм; результати виражали у 10⁻¹² ммоль $\times$ ер.⁻¹ [13, 16]. Спектрофотометричні вимірювання здійснювали за допомогою фотометра "Becton PU-65" ("Becton Dickinson", США). Також як результуючу характеристику змін рівноваги прооксидантних та антиоксидантних факторів у мембранах еритроцитів розраховували запропонований нами коефіцієнт (Кпа, ум. од.) із співвідношення вмісту МДА та вмісту GSH [4].

Статистичну обробку здійснювали за допомогою ліцензійної програми «GraphPadInStat» (США). Обраховували середнє значення та його статистичну похибку ($\bar{X} \pm S$). Для оцінки достовірності змін при відповідності вибірок нормальному закону розподілу за критерієм Шапіро-Уїлкі використовували параметричний *t*-критерій Ст'юдента [8]; у випадку відсутності такої відповідності під час оцінки достовірності міжгрупової різниці даних використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Рівень достовірності між даними у групах приймали на рівні не нижче за 95 %, тобто при значенні $P \leq 0,05$ [11].

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час дослідження було встановлено, що інтенсивні фізичні навантаження, порівняно із даними у здорових нетренованих осіб, призводять до змін показників ПАР та гематологічного гомеостазу у мембранах еритроцитів спортсменів. Показано, що застосування препарату АТФ-лонг у спортсменів основної групи в динаміці тренувань покращує структурні характеристики мембран, які визначається поліпшенням стану ПАР у них (порівняно з даними плацебо-контролю) (табл. 1).

У контрольній групі спортсменів співвідношення МДА і GSH наприкінці досліджень перевищувало 4,5 ум. од., що в 1,67 рази більше порівняно з даними до початку дослідження і свідчить про пошкодження структури ліпідного шару біологічних мембран [20] за рахунок змін ПАР факторів у бік накопичення прооксидантних факторів при одночасному зниженні вмісту неферментативних антиоксидантів і наступного формування окисного стресу [27].

Це підтверджує динаміка Кпа як результуючого показника вираженості окисного стресу, наведена на **рисунку 1**. З даних рисунку видно, що до початку досліджень цей коефіцієнт є майже однаковим в основній та контрольній групах, хоча і відрізняється

Таблиця 1 – Динаміка показників структури мембран еритроцитів ($\bar{X} \pm S$) спортсменів за даними окисного гомеостазу під впливом АТФ-лонг

Показники, що досліджували	Здорові нетреновані особи (донори, n=10)	Групи досліджених спортсменів та терміни дослідження			
		контрольна (n=10)		основна (n=15)	
		до початку	по закінченні	до початку	по закінченні
МДА, нмоль·10 ⁶ ер.	3,55±0,12	4,78±0,17*	5,58±0,14* [#]	4,81±0,15*	5,02±0,16* ^Δ
GSH, 10 ⁻¹² ммоль·ер. ⁻¹	2,48±0,14	1,76±0,08*	1,23±0,06* [#]	1,82±0,06*	2,36±0,10 ^Δ
Кпа, ум. од.	1,96±0,10	2,72±0,11*	4,54±0,14* [#]	2,64±0,08*	2,12±0,11 ^{#Δ}

Примітки: Статистично достовірно порівняно з даними: * – у здорових нетренованих осіб; [#] – до початку дослідження; ^Δ – у контролі на відповідному етапі дослідження.

від даних у здорових нетренованих осіб. По закінченні дослідження картина виражено змінюється: якщо значення Кпа в контрольній групі різко зростають, то в основній групі, учасники якої у динаміці спостереження застосовували АТФ-лонг, значення показника майже не відрізняються від даних у здорових нетренованих осіб і є суттєво нижчими стосовно даних в контролі.

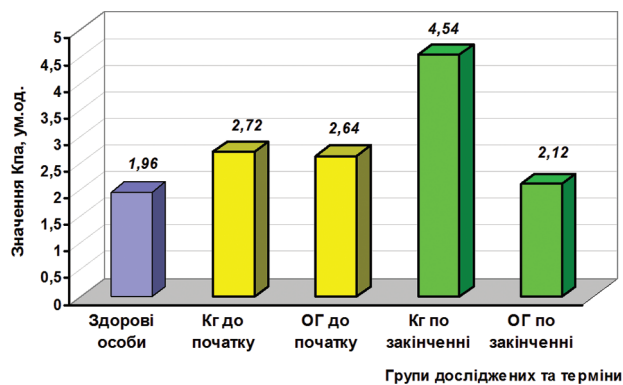


Рис. 1. Динаміка Кпа під впливом АТФ-лонг у спортсменів

Що ж стосується суто показників гематологічного гомеостазу (табл. 2), зокрема у ланці червоної крові (еритроцитарні індекси, або еритроцитарні характеристики), то було встановлено, що АТФ-лонг достовірно не впливає на вміст еритроцитів у спортсменів основної групи; спостерігається лише тенденція до збільшення цього показника, що можна пояснити досить значним відхиленням від середнього значення у зв'язку з індивідуальними коливаннями даного параметру та не завжди чітким додержанням спортсменами умов здачі крові та змінами внаслідок цього гематокриту.

Рівень загального гемоглобіну (Hb), що є показником відносним (на відміну від абсолютного вмісту гемоглобіну в еритроциті – MCHC, від англ. *mean corpuscular hemoglobin concentration*) під впливом препарату теж залишається майже незмінним. Проте спостерігається достовірне ($P < 0,05$) збільшення на 9,7 % середнього об'єму еритроцитів та

Таблиця 2 – Вплив АТФ-лонг наприкінці дослідження на показники гематологічного гомеостазу ($\bar{X} \pm S$) у спортсменів

Показники, що досліджували	Групи спортсменів по закінченні дослідження		Референтні значення у спортсменів [#]
	контрольна (n=10)	основна (n=15)	
Еритроцити, 10 ¹² ·л ⁻¹	4,79±0,28	5,21±0,21	3,86-5,03
Гемоглобін, г·л ⁻¹	148,0±8,8	159,0±6,6	124,0-160,0
Гематокрит, %	39,12 ±1,25	42,60±1,26* ^Δ	38-50
Середній об'єм еритроцитів, фл	80,41±2,18	88,21±1,12* ^Δ	79-92
Абсолютний вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	30,93±1,13	34,52±1,4* ^Δ	24-32
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г·л ⁻¹	36,05±1,56	38,82±1,48	30-38
Анізоцитоз, %	13,82±0,23	14,74±0,30*	до 14,2

Примітки: 1. * – статистично достовірно ($P < 0,05$) порівняно з даними у контролі на відповідному етапі дослідження; 2. [#] – відповідно до даних, наведених в джерелі [1]; 3. ^Δ – обробка за критерієм Вілкоксона.

деяке зростання ступеня анізоцитозу, що вказує на викид в кровоносне русло молодих форм еритроцитів, які є більш крупними порівняно із зрілими формами клітин [25].

Відмічено також збільшення абсолютного вмісту гемоглобіну безпосередньо в еритроцитах на 11,6 % від даних в контрольній групі спортсменів, що може вказувати на опосередкований еритро-стимулюючий вплив препарату процесів енергозабезпечення у них за рахунок покращення саме ліпідного метаболізму мембран [22] та зменшення деформацій червоних клітин крові [14, 28].

Тобто можна стверджувати, що під дією АТФ-лонг відбувається нормалізація ПАР, яка порушується при окисному стресі будь-якого ґенезу [17], в тому числі, при інтенсивних та тривалих фізичних

навантаженнях, в плазматичних мембранах взагалі та еритроцитарних зокрема [3, 24].

Висновки. Отримані дані свідчать, що застосування препарату дає можливість стабілізувати гематологічний гомеостаз, особливо його еритроцитарну ланку, при інтенсивних фізичних тренуваннях, що покращує кисень транспортну функцію крові [19, 23]. Можливо, одним з механізмів зростання витривалості спортсменів при аеробному механізмі енергозабезпечення м'язової діяльності є збіль-

шення вмісту гемоглобіну в еритроцитах, яке обумовлене поліпшенням структурно-функціонального стану їх мембран під дією АТФ-лонг. Це дає змогу вважати АТФ еритроцитарним енергопротектором, застосування якого є доцільним та обґрунтованим для поліпшення кисень-транспортної функції атлетів при навантаженнях аеробного характеру.

Перспективи подальших досліджень полягають в уточненні тонких механізмів енергоутворення при силових навантаженнях.

References

1. Akilov MV, Bobrovnik VI, Gunina LM. Guidelines on the problems of training Ukrainian athletes for the Games of the XXIX Olympic Games 2008 in Beijing. *Nauka v Olimpiyskom Sporte*. 2007; 3(Special issue): 1–170. [Russian]
2. Bankova BB, Prishchepova NF, Avratinsky OI. A method for assessing pathological changes in the plasma membrane in children with various diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentlnaya Terapiya*. 1987; 3: 78–81. [Russian]
3. Gunina LM Erythrocytes under oxidative stress at physical activity (a review). *Perspektivi Meditsini ta Biologiyi*. 2013; V(1): 7–13. [Ukrainian]
4. Gunina LM, Oliynyk CA, Ivanov SV. Changes of blood indices and prooxidant-antioxidant balance in erythrocyte membranes under intense physical activity. *Medichna Himiya*. 2007; 9(1): 91–9. [Ukrainian]
5. Gunina LM, Vinnychuk YD, Nosach OV, Bezugla BB, Rosova KV. Mechanisms of the influence of ATP-long drug on the performance of animals in the experimental modeling of physical activity. *Zhurnal Eksperimentalnih i Klinichnih Medichnih Doslidzhen*. (JC&EMR). 2017; 5(3): 982–94. [Ukrainian]
6. Gunina LM, Vinnichuk YuD, Sukhich VA, Gulay VS. Efficiency and safety of the use in sports of the metabolic cardioprotector ATP-long. *Sovremennyye Zdorov'esberegayushchie Tehnologii*. 2017; 2: 57–64. [Russian]
7. Kuzmenko MV, Gunina LM The role of correction of energy generation processes in the prevention of functional disorders of the heart during exercise. *Materiali vseukrayinskoyi naukovoyi konferentsiyi «Aktualni pitannya biologiyi ta meditsini»*. Sumy; 2017: 134–6. [Ukrainian]
8. Lang TA, Sesik M. *Kak opisyivat statistiku v meditsine: rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov* [How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers]. M: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 s. [Russian]
9. Lipkan GN, Mkhitryan LS, Kutnyak VN. ATP-Long is a representative of a new class of cardiotropic drugs. *Zhurnal Praktikuyuchogo Likarya*. 1999; 4: 56–8. [Russian]
10. Mazur I.A., Chekman IS, Belenichev IF, Gorchakova NA. *Metabolitotropnyie preparaty* [Metabolitotropic drugs]. Zaporozhe; 2007. 309 s. [Russian]
11. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin SO. *Metodika statisticheskoy obrabotki meditsinskoy informatsii v nauchnykh issledovaniyah* [Methods of statistical processing of medical information in scientific research]. Ed by VP Osipov. Kiev: Planeta Iyudey; 2002. 200 s. [Russian]
12. Semko GA. Structural and functional changes in membranes and external membrane layers of erythrocytes during hyperepidermopoiesis. *Ukrayinskiy Biohimichny Zhurnal*. 1998; 70: 113–8. [Russian]
13. Shvets NI, Davydov VV. Age-related features of changes in the glutathione system in the heart of rats with immobilization stress *Ukrayinskiy Biohimichny Zhurnal*. 2008; 80(6): 74–8.
14. Storozhshok SA, Sannikov AG, Zakharov YuM. *Molekulyarnaya struktura membran eritrotsitov i ih mekhanicheskie svoystva* [The molecular structure of erythrocyte membranes and their mechanical properties]. Tyumen: Izdatelstvo TGU; 1997. 125 s. [Russian]
15. *Vsemirnyiy antidopingovyy kodeks* [World Anti-Doping Code]. M: RUSADA; 2015. 15 s. [Russian]
16. Zaitsev VG, Zakrevsky VI, Davydov AI. Level of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 1999; 11: 32-3. [Russian]
17. Becatti M, Marcucci R, Mannucci A, Gori AM, Giusti B, Sofi F, et al. Erythrocyte Membrane Fluidity Alterations in Sudden Sensorineural Hearing Loss Patients: The Role of Oxidative Stress. *Thromb Haemost*. 2017; 117(12): 2334–45. doi: 10.1160/TH17-05-0356
18. Connor B, Osborne W, Peir G, Smith M, John A. Factors Associated With Increased Exercise in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2019; 124(6): 947–51. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.073
19. Cooper CE, Silkstone GGA, Simons M, Rajagopal B, Syrett N, Shaik T, et al. Engineering tyrosine residues into hemoglobin enhances heme reduction, decreases oxidative stress and increases vascular retention of a hemoglobin based blood substitute. *Free Radic Biol Med*. 2019; 134: 106–18. PMID: 30594736. PMCID: PMC6597946. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.030

20. Fernandes KS, Silva AH, Mendanha SA, Rezende KR, Alonso A. Antioxidant effect of 4-nerolidylcatechol and α -tocopherol in erythrocyte ghost membranes and phospholipid bilayers. *Braz J Med Biol Res.* 2013; 46(9): 780–8. PMID: 24068194. PMCID: PMC3854424. doi: 10.1590/1414-431X20132940
21. Gunina Larisa, Vinnichuk Yulia, Rosova Ekaterina. Estimation of adenosine triphosphate based preparation influence on work capacity during modeling intensive continuous physical loads. *Sporto Moklas.* 2017; 3 (89): 27–33. doi: 10.15823/sm.2016.29
22. Huang NJ, Lin YC, Lin CY, Pishesha N, Lewis CA, Freinkman E, et al. Enhanced phosphocholine metabolism is essential for terminal erythropoiesis. *Blood.* 2018; 131(26): 2955–66. PMID: 29712634. PMCID: PMC6024642. doi: 10.1182/blood-2018-03-838516
23. Kaesler A, Rosen M, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Arens J. Computational Modeling of Oxygen Transfer in Artificial Lungs. *Artif Organs.* 2018; 42(8): 786–99. PMID: 30043394. doi: 10.1111/aor.13146
24. Martorell M, Pons V, Domingo JC, Capó X, Sureda A, Drobnic F, et al. Erythrocytes and Skeletal Muscle Unsaturated and Omega-6 Fatty Acids Are Positively Correlated after Caloric Restriction and Exercise. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72 (2): 126–33. PMID: 29353271. doi: 10.1159/000486553
25. Quarmyne MO, Risinger M, Linkugel A, Frazier A, Joiner C. Volume regulation and KCl cotransport in reticulocyte populations of sickle and normal red blood cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2011; 47(2): 95–9. PMID: 21576026. PMCID: PMC3406737. doi: 10.1016/j.bcmd.2011.04.007
26. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med.* 2014; 275(2): 93–103. PMID: 24350833. DOI: 10.1111/joim.12184
27. Škrgat S, Korošec P, Kern I, Šilar M, Šelb J, Fležar M, Marčun R. Systemic and airway oxidative stress in competitive swimmers. *Respiratory Medicine.* 2018; 137: 129–33. PMID: 29605195. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.005
28. Suzuki Y, Nakajima T, Shiga T, Maeda N. Influence of 2,3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1992; 1029(1): 85–90. PMID: 2223815. DOI: 10.1016/0005-2736(90)90439-u
29. Tang J, Erdener SE, Fu B, Boas DA. Capillary red blood cell velocimetry by phase-resolved optical coherence tomography. *Optics Letters.* 2017; 42(19): 3976–9. PMID: 28957175. PMCID: PMC5972360. doi: 10.1364/OL.42.003976
30. WADA Prohibited List-2019. International standard.

УДК 577.3:796.015.615

КОРРЕКЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Кузьменко М. В., Гунина Л. М., Носач О. В., Головащенко Р. В.

В статье освещено влияние отечественного метаболитотропного препарата АТФ-лонг, содержащего молекулу основного энергетического фосфата в защищенном виде, на показатели красного звена гематологического гомеостаза, включая эритроцитарные индексы, и параметры прооксидантно-антиоксидантного равновесия в мембранах эритроцитов, что имеет значительный интерес в связи с влиянием указанных характеристик на кислород-транспортную функцию крови, а следовательно, аэробную работоспособность при интенсивных физических нагрузках.

Выбор препарата был обусловлен тем, что энергообеспечение эритроцита, который не имеет собственной энергогенерирующей системы, с одной стороны, очень значительно влияет на его функциональные характеристики. С другой, это провоцирует структурные перестройки мембраны эритроцита, его дальнейшую деформацию и изменения размера, что затрудняет продвижение клеток по микроциркуляционному руслу и в итоге нарушает способности кислород-транспортной системы крови, ухудшая тем самым поставки энергии и пластических субстратов к миокарду и работающим скелетным мышцам спортсмена.

Исследование проведено у 25 спортсменов в течение 21 дня во время тренировок на формирование выносливости (бег на средние дистанции), распределенных на основную (15 человек) и контрольную группы (10 человек). По дизайну исследование было сформировано как слепое плацебо-контролируемое и включало подписание спортсменами «Информированного согласия». Для сравнения те же показатели изучены у 10 доноров аналогичного возраста и пола (мужчины 19-22 лет).

Определение влияния препарата АТФ-лонг доказало, что его курсовое применение способствует улучшению прооксидантно-антиоксидантного равновесия в мембранах эритроцитов за счет как угнетения процессов перекисного окисления липидов, так и прироста содержания в мембранах восстановленного глутатиона – основного неферментативного антиоксиданта, что приводит к увеличению содержания внутриэритроцитарного гемоглобина и указывает на выброс из депо молодых форм эритроцитов (рост среднего объема красных клеток и анизоцитоза). В целом это свидетельствует об улучшении

кислород-транспортной функции крови и косвенно указывает на увеличение степени защиты миокарда и скелетных мышц спортсменов от ишемии и гипоксии.

Результаты исследования доказывают целесообразность и обоснованность курсового использования метаболитотропного препарата АТФ-лонг при аэробных нагрузках для поддержания эритроцитарного звена гематологического гомеостаза и улучшения кислород-транспортной функции крови спортсменов.

Ключевые слова: аэробная нагрузка, эритроцит, мембрана, энергообеспечение, прооксидантно-антиоксидантное равновесие.

UDC 577.3:796.015.615

Correction of the Hematological Homeostasis Parameters during Physical Loads by Using Energy Orientation Pharmacological Agents

Kuzmenko M. V., Gunina L. M., Nosach O. V., Golovashchenko R. V.

Abstract. The article highlights the influence of the domestic metabolite ATP-long drug containing the main energy phosphate molecule in a protected form on the indicators of the red link of hematological homeostasis, including red blood cell indices, and the parameters of prooxidant-antioxidant equilibrium in erythrocyte membranes, which is of considerable interest in connection with the influence of these characteristics on the oxygen-transport function of the blood, and therefore aerobic performance during intense physical exertion.

The choice of the drug was due to the fact that the energy supply of an erythrocyte, which does not have its own energy-generating system and significantly affects its functional characteristics. On the other hand, it provokes structural changes in the erythrocyte membrane, its further deformation and size changes, which makes it difficult for the cells to move along the microcirculation bed and, as a result, disrupts the ability of the oxygen transport system of the blood, thereby impairing the supply of energy and plastic substrates to the myocardium and the athlete's skeletal muscle.

Material and methods. The study was conducted in 25 athletes during 21 days of training on the formation of endurance (running at middle distances), distributed on the main (15 people) and control groups (10 people). By design, the study was shaped like a blind placebo-controlled study and included the signing by the athletes of the "Informed Consent". For comparison, the same indicators were studied in 10 donors of the same age and gender (men 19-22 years old).

Results and discussion. Determination of the effect of ATP-long drug proved that its course application improved the prooxidant-antioxidant balance in erythrocyte membranes due to both inhibition of lipid peroxidation processes and an increase in the content of reduced glutathione in the membranes, the main non-enzymatic antioxidant, which led to an increase in the content of intraerythrocyte hemoglobin and indicated the release from the depot of young forms of red blood cells (an increase in the average volume of red cells and anisocytosis). In general, this indicates an improvement in the oxygen-transport function of the blood and indirectly indicates an increase in the degree of protection of athletes' myocardium and skeletal muscle from ischemia and hypoxia.

Conclusion. The results of the study proved the feasibility and validity of the course use of the metabolite ATP-long drug with aerobic exercise to maintain the red blood cell of hematologic homeostasis and improved the oxygen-transport function of the blood of athletes.

Keywords: aerobic load, red blood cell, membrane, energy supply, prooxidant-antioxidant balance.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.384

УДК 612.135:613.73–053.81

Тимошенко К. Р.¹, Сидоряк Н. Г.², Розова К. В.¹

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ З ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТКАНИНИ ЛИТКОВОГО М'ЯЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТРЕНОВАНOSTІ ОРГАНІЗМУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

¹Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

²Мелітопольський державний педагогічний університет,
Таврійський агротехнологічний університет,
Міжвідомча лабораторія медико-біологічного моніторингу, Україна

rozova@ukr.net

Досліджувалася наявності корелятивного зв'язку капілярного кровообігу та деяких показників ультраструктури м'язової тканини в залежності від тренуваності організму. Показано, що у нетренованих щурів, дозоване фізичне навантаження викликало у литковому м'язі виникнення ознак гіпертрофії та розшарування міофібрил; загальна кількість мітохондрій їх середній діаметр та площа достовірно не змінювалася, але суттєво зростав відсоток структурно змінених мітохондрій: у 2,8 разів в субсарколемальній та у 2,1 рази в індраміофібрилярній субпопуляціях мітохондрій. Виявлено, що у тренуваних щурів наявними були ультраструктурні прояви адаптації м'язів до фізичного навантаження, що відрізняло зміни, від впливу однократного дозованого фізичного навантаження. По-перше, практично не спостерігалася порожніх, а також спалих капілярів, по-друге, виявлялося значне збільшення кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Була встановлена активація морфогенезу мітохондрій – зростання кількості органел становило 72,8 % у субсарколемальній, так 65,6 % у індраміофібрилярній субпопуляціях мітохондрій; також спостерігалася помірна (до 25–30 % від середнього діаметру мітохондрій у м'язовій тканині контрольних щурів) набухання органел та зростання відсотку структурно змінених мітохондрій. Виявлено, що у нетренованих тварин зростання кровопостачання м'язової тканини при низьких вихідних значеннях показника мікроциркуляції забезпечується збільшенням кількості функціонуючих капілярів – приблизно однаковим у тренуваних та нетренованих тварин ($r=0,793$). Не було виявлено кореляційного взаємозв'язку між показником мікроциркуляції та кількістю мітохондрій ($r=0,095$), а також з кількістю структурно змінених мітохондрій

($r=-0,296$). Ця закономірність спостерігалася у нетренованих щурів I і II підгруп. При високих вихідних значеннях показника мікроциркуляції кореляція цього показника з кількістю функціонуючих капілярів є помірною негативною ($r=-0,616$). Натомість, виявлена тісна позитивна корелятивна залежність між кількістю функціонуючих капілярів та середнім квадратичним відхиленням у тренуваних щурів даної підгрупи ($r=0,914$). У нетренованих тварин такої закономірності не виявлено. Встановлена також тісна позитивна кореляція між кількістю функціонуючих капілярів і мітохондрій у м'язовій тканині ($r=0,809$), а також помірна негативна кореляція цього показника з кількістю структурно змінених мітохондрій ($r=-0,550$).

Ключові слова: мікроциркуляція, показник мікроциркуляції, дозоване фізичне навантаження, функціонуючі капіляри, мітохондрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Возрастные особенности реактивности сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции крови у студентов и спортсменов при действии физической нагрузки» (№ держ. реєстрації 0106U006061) та «Механізми змін функціонального стану і структурної організації мітохондрій при оксидативному стресі різного ґенезу» (№ держ. реєстрації 0112U008232).

Вступ. Питання про зв'язок між структурою і функцією є надзвичайно актуальним і стосується як живої, так і неживої природи, оскільки часто саме структурна організація досліджуваного об'єкта визначає його фізико-хімічні властивості, існування і функціонування в конкретних умовах [1, 2]. Але якщо в разі неживої природи простежити таку

взаємозв'язок досить просто, то для об'єктів живої природи цей аспект складний, неоднозначний і мало вивчений. Можна згадати теорію Ф. З. Меерсона про наявність в органах і тканинах живих організмів так званого «структурно-функціонального сліду» [3].

Початковий етап адаптивних реакцій виникає безпосередньо після початку будь-якого впливу. При цьому діяльність організму протікає часто на межі його фізіологічних можливостей, при майже повній мобілізації функціонального резерву зі збільшенням фізіологічної функції клітин приналежних до систем, відповідальних за забезпечення організму киснем. Таке твердження є особливо актуальним для умов фізичного навантаження, коли значно зростає кисневий запит організму і, паралельно, кисневий борг, що може призводити до формування гіпоксії навантаження.

Формування системного структурного сліду забезпечує збільшення фізіологічних можливостей досліджуваних систем [4–7]. Отже, підвищення стійкості організму до дії збуджуючих агентів, зокрема, до дозованого фізичного навантаження (ДФН) – не просто фізіологічний, функціональний ефект, а результат структурних перебудов в органах і тканинах. Адекватна зовнішнім умовам структурно-функціональна перебудова сприяє забезпеченню оптимального рівня його функціонування. Тобто, структурні перебудови в біологічних тканинах організму здатні безпосередньо впливати на функцію органів і систем.

Своєрідність функціонування мікросудин, їх висока реактивність, специфіка організації, велика поширеність сприяють тому, що вони являють собою найбільш мобільну ланку в серцево-судинній системі. Мінливість капілярного кровообігу є тим фоном, на якому розгортаються пристосувальні реакції системи гемоциркуляції в цілому. При цьому система мікроциркуляції відповідає вираженими морфофункціональними перетвореннями, в основі яких лежить збільшення діаметра та кількості мікросудин, часто зниження щільності судинної стінки у функціонуючих капілярах і поєднана з цим зміна трансорганної гемодинаміки [8, 9]. Результати сучасних гістологічних та електронномікроскопічних досліджень свідчать, що морфофункціональні перетворення системи мікроциркуляції, що виникають внаслідок м'язової діяльності, є важливим компонентом в механізмах адаптації організму [10–12]. Отже, зміни мікроциркуляції крові (МЦК) можуть завдячувати морфофункціональним перебудовам м'язової тканини.

Однак дотепер недостатньо з'ясованим залишається питання про зміни мікроциркуляції крові (в тренувальному процесі, або в експериментальних

умовах) в нормі і при ДФН та їх взаємозв'язок з ультраструктурними перебудовами в тканинах, клітинах і клітинних органелах. Такі дослідження є актуальними, оскільки дозволяють оцінити роль співвідношення механізмів активної та пасивної модуляції тканинного кровообігу у формуванні розуміння процесів адаптації та/або розладів в системі мікроциркуляції [13, 14].

Метою дослідження було встановлення впливу ступеня тренуваності організму на формування кореляційного зв'язку капілярного кровообігу та змін ультраструктури м'язової тканини.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальне вивчення реакції тканин організму на ДФН проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 220–250 г ($n=30$). Роботу з лабораторними тваринами на усіх етапах дослідження виконували відповідно до Положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), та принципів Гельсінської Декларації (2000).

Для дослідження нагальної структурної реакції тканин організму на ДФН (1 група, $n=10$) останню створювали під час плавання тварин у підігретій до $30-32^{\circ}\text{C}$ воді протягом 30 хв і висоті водяного стовпа при плаванні 80 см, що не дозволяло тваринам стояти на задніх лапах при додатковому ваговому навантаженні, яке підбирали індивідуально таким чином, щоб швидкість споживання кисню становила $70-75\%$ від $\text{VO}_{2\text{max}}$. (Визначення швидкості споживання кисню проводили загальноприйнятим модифікованим манометричним методом [15, 16]). Вага додаткового навантаження становила $7,0 \pm 0,3\%$ від маси тіла щура [17, 18]. Для визначення адаптивних структурних перебудов в тканинах організму застосовували тривале (трьохтижневе) фізичне навантаження (2 група, $n=10$), яке моделювали шляхом щоденного плавання щурів за методикою, аналогічною застосованій у 1 групі тварин. Контрольна група тварин складалася з 10 інтактних щурів.

Мікроциркуляцію крові оцінювали за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) із застосуванням апарата ЛАКК-01 (Росія) на основі хвоста тварин. Аналіз отриманих ЛДФ-грам виконували відповідно до Інструкції до приладу [19]. Визначали: показник мікроциркуляції (ПМ), який є характеристикою тканинного кровообігу в одиниці об'єму тканини за одиницю часу на підставі аналізу середнього потоку еритроцитів; показник вимірюється у перфузійних одиницях (перф. од.); середнє квадратичне відхилення (СКВ), що характеризує часову мінливість мікроциркуляції – вимірюється у перф. од.

По закінченні експерименту тварин декапітували під слабким ефірним наркозом. У морфологічних і морфометричних дослідженнях використовували зразки литкового м'язу експериментальних тварин. Препарати для електронномікроскопічних досліджень виготовляли за загальноприйнятою методикою [20] з використанням реактивів фірм Sigma (США) та Fluka (Швейцарія) і досліджували за допомогою електронного мікроскопа «ПЕМ-125К» (Україна).

Морфометричні характеристики мітохондрій (МХ: загальна кількість МХ – nMX; кількість структурно змінених МХ – dMX; середній діаметр МХ – d; S – площа МХ) визначали за допомогою комп'ютерної програми Image Tool (США) на 130–150 полях для кожної серії досліджень. Загальну кількість функціонуючих капілярів (ФК) визначали згідно з методикою, запропонованою Н. Horreler, M. Vogt [21] на екрані електронного мікроскопа при малому (1600–2000) збільшенні.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення "Microsoft Excel", розраховуючи $M \pm m$, коефіцієнт кореляції Пірсона (r), критерій Стюдента. Статистичну значимість коефіцієнта кореляції r за вибіркою з n елементів визначали шляхом порівняння емпіричного (t) та критичного (t^*) значень критерію Стюдента (при $t > t^*$ r визнається статистично значущим). Значення коефіцієнтів $\leq 0,3$ з показниками слабого зв'язку, або його відсутності; значення $> 0,4$, проте $< 0,7$ – показниками помірного зв'язку, а значення $\geq 0,7$ – показниками високого ступеня зв'язку між параметрами [22, 23].

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз ЛДФ-грами щурів в контрольній групі дозволив виявити, що за величиною ПМ тварини повинні бути розподілені на 2 підгрупи, оскільки відмічалися суттєві відмінності впливу ДФН на МКЦ, котрі залежали не тільки від ступеня тренуваності організму, а й від вихідного рівня ПМ: в I підгрупі величина ПМ коливалася в межах $6 \div 12$ перф. од., а в II – в межах $12 \div 23$ перф. од.

У тварин I підгрупи ДФН справляло достовірний вплив на більшість показників МЦК у нетренованих щурів. У них зростав не тільки ПМ (на 80 %), зменшувалася часова мінливість МЦК, на 35 % збільшувалося співвідношення активних і пасивних модуляцій кровообігу. Лише внесок вазомоторного компоненту в модуляції тканинного кровообігу залишався без змін. Тренування значно нівелювало такі впливи на МЦК: на 33,9 % зріс показник ПМ; інші величини, що характеризують МЦК, залишалися практично незмінними (в усіх випадках $p > 0,05$).

У тварин II підгрупи ДФН впливало на показники МЦК як у нетренованих, так і у тренуваних щурів,

причому цей вплив суттєво відрізнявся. Односпрямовані, проте різного ступеня виразності, мали місце лише зміни ПМ: у нетренованих – цей показник знижувався на 16,4 %, а у тренуваних – на 49,3 %. При цьому часові зміни модуляцій кровообігу зменшувалися за відсутності попередніх тренувань на 10,0 %, а у тренуваних щурів даний показник зростав у 2,7 рази, і це свідчить про швидкі зміни МЦК у відповідь на фізичне навантаження, що проявляється на фоні тренування. Вважають, що підвищення ПМ пов'язано зі зростанням концентрації та середньої швидкості еритроцитів в тканині, а також зі зростанням тканинного кровообігу. Такий тип МЦК характеризується зниженням тонусом мікросудин та підвищеною щільністю розташування капілярів [24].

У щурів I підгрупи, як тренуваних так і нетренованих, виявлено кореляцію високого ступеня ПМ та кількості ФК (рис. 1).

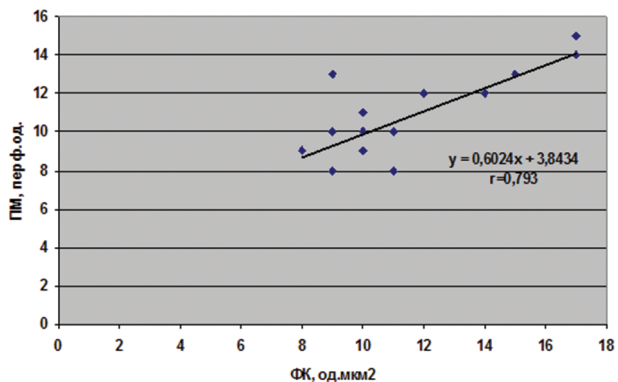


Рис. 1. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку показника мікроциркуляції та кількості функціонуючих капілярів при ДФН у I підгрупі тварин

Тобто, протягом 30 хв тренування зростання кровопостачання м'язової тканини при низьких вихідних значеннях ПМ забезпечується збільшенням кількості ФК – приблизно однаковим у тренуваних та нетренованих тварин.

Функціонування системи МЦК вимагає відповідного його інтенсивності енергозабезпечення. Однак, нами не було виявлено кореляційного взаємозв'язку між ПМ та кількістю МХ, а також, навіть, з кількістю структурно змінених МХ, процент яких значно зростав. Ця закономірність спостерігалася у нетренованих щурів обох досліджених підгруп (рис. 2).

Можна висунути припущення, що зростання кількості ФК (а саме – відкриття резервних капілярів) є нагальною компенсаторною реакцією при низьких значеннях ПМ, а зміни енергетичного метаболізму не належать до швидкої компенсації при несформованій адаптації до ДФН.

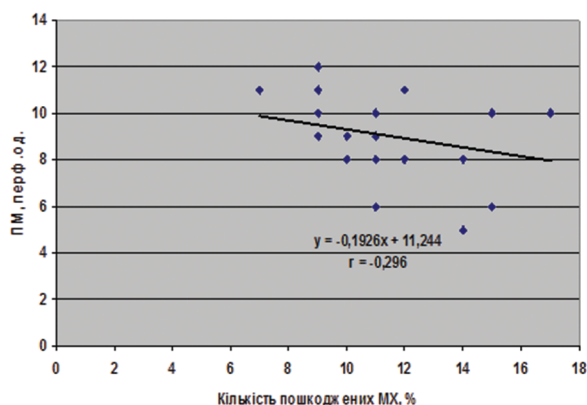
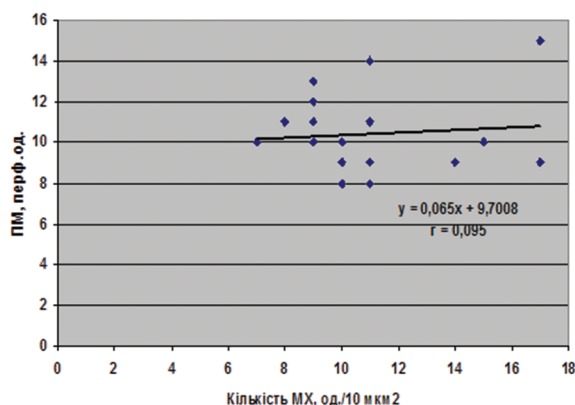


Рис. 2. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку показника мікроциркуляції та кількості MX та кількості структурно змінених MX

У випадку високих вихідних значень ПМ кореляція цього показника з кількістю ФК є тісною негативною (рис. 3). Особливо це стосується тренуваних тварин, тому виникає думка про те, що у випадку інтенсивного постачання м'язової тканини кров'ю, надто при адаптації до ДФН, немає потреби подальшого зростання абсолютних значень кровонаповнення тканини і не існує значної можливості його збільшення.

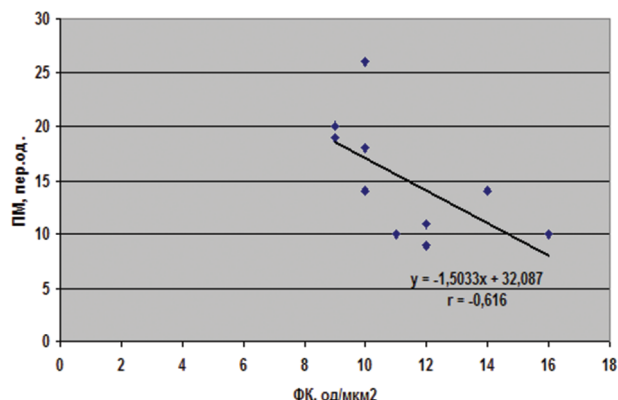


Рис. 3. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку показника мікроциркуляції та кількості функціонуючих капілярів при ДФН у II підгрупі тварин

При цьому нами виявлена тісна позитивна корелятивна залежність між кількістю ФК та СКО у тренуваних щурів даної підгрупи (рис. 4).

У нетренованих тварин такої закономірності не виявлено. Оскільки цей показник характеризує часове (швидкісне) постачання тканини кров'ю, можна вважати, що така динаміка змін характеризує розвиток пристосувальної реакції на ДФН, спрямованої на поліпшення насичення крові киснем за рахунок зростання швидкості кровообігу в системі МЦК.

Нами виявлено ще одну особливість взаємозв'язків в системі МЦК між функцією та структурою

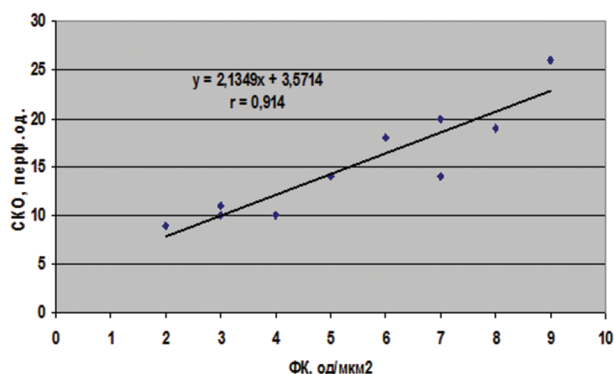


Рис. 4. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку СКО та кількості функціонуючих капілярів при ДФН у II підгрупі тренуваних тварин

м'язової тканини у тренуваних тварин. Як було показано, тривале ДФН супроводжується значним зростанням кількості ФК, що ми розглядали як можливу ознаку активації ангиогенезу під впливом тренувань. Ангиогенез є енерговитратним процесом і вимагає активації енергетичного метаболізму. Цей процес має супроводжуватися змінами і мітохондріальному апараті тканини. І дійсно, нами виявлена тісна позитивна кореляція між кількістю ФК і MX у м'язовій тканині, а також помірна негативна кореляція цього показника з кількістю структурно змінених MX (це стосувалося як субсарколемальної (СС), так і інтраміофібрилярної (ІМФ) субпопуляції MX) (рис. 5).

Однак, як встановлено нами раніше [25], отримані результати обстеження студентів і спортсменів та тренуваних і нетренованих щурів вказують на односпрямованість змін МЦК при ДФН. Тому отримані в експерименті корелятивні залежності з достатнім ступенем коректності можна екстраполювати на зміни, які встановлені при обстеженні тренуваних і нетренованих осіб. Можна припустити, що перша реакція на навантаження у м'язовій

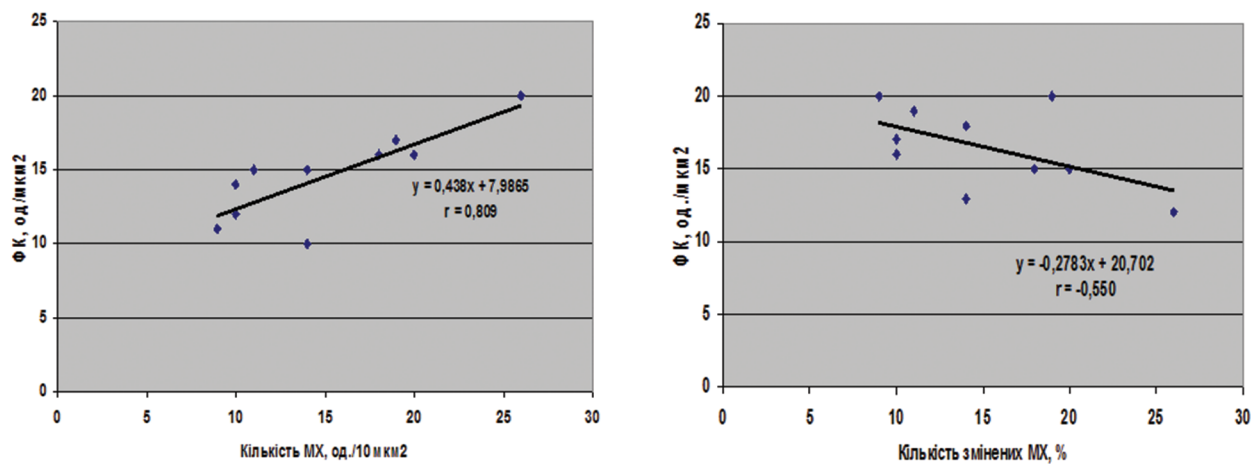


Рис. 5. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку кількостей ФК, МХ та структурно змінених МХ

тканині стосується розкриття резервних капілярів і не забезпечується перебудовами в її мітохондріальному апараті. Тривале тренування сприяє активації ангиогенезу, що, зокрема, забезпечується саме змінами як ультраструктури МХ, так і активацією морфогенезу МХ. Причому, слід наголосити, при різних вихідних рівнях ПМ, тобто кровопостачання м'язової тканини, компенсаторні реакції на ДФН формуються по-різному.

Висновки

- Показано, що у нетренованих щурів, дозоване фізичне навантаження викликало у литковому м'язі виникнення ознак гіпертрофії та розшарування міофібрил; загальна кількість МХ їх середній діаметр та площа достовірно не змінювалися, але суттєво зростав відсоток структурно змінених МХ: у 2,8 разів в СС МХ і у 2,1 рази в ІМФ МХ.
- Виявлено, що у тренуваних щурів наявними були ультраструктурні прояви адаптації м'язів до фізичного навантаження, що відрізняло зміни, від впливу однократного ДФН. По-перше, практично не спостерігалось порожніх, а також спалих капілярів, по-друге, виявлялося значне збільшення кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Була встановлена активація морфогенезу МХ – зростання кількості органел становило 72,8 % у СС МХ та 65,6 % у ІМФ МХ; також спостерігалось помірне (до 25–30 % від середнього діаметру МХ у м'язовій тканині контрольних щурів) набухання органел та зростання відсотку структурно змінених МХ.
- Виявлено, що у нетренованих тварин зростання кровопостачання м'язової тканини при низьких вихідних значеннях показника мікроциркуляції забезпечується збільшенням кількості функціонуючих капілярів – приблизно однаковим у тренуваних та нетренованих тварин ($r=0,793$). Не було виявлено кореляційного взаємозв'язку між показником мікроциркуляції та кількістю МХ ($r=0,095$), а також з кількістю структурно змінених МХ ($r=-0,296$). Ця закономірність спостерігалася у нетренованих щурів I та II підгруп.
- При високих вихідних значеннях показника мікроциркуляції кореляція цього показника з кількістю функціонуючих капілярів є помірною негативною ($r=-0,616$). Натомість, виявлена тісна позитивна корелятивна залежність між кількістю функціонуючих капілярів та середнім квадратичним відхиленням у тренуваних щурів даної підгрупи ($r=0,914$). У нетренованих тварин такої закономірності не виявлено. Встановлена також тісна позитивна кореляція між кількістю функціонуючих капілярів і МХ у м'язовій тканині ($r=0,809$), а також помірна негативна кореляція цього показника з кількістю структурно змінених МХ ($r=-0,550$).

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть знайти практичне застосування і бути при продовженні досліджень адаптованими для оптимізації підбору ДФН для осіб різного ступеня тренуваності при розробці тренувального процесу при заняттях аеробними видами спорту.

References

- Botto L, Beretta E, Daffara R, Miserocchi G, Palestini P. Biochemical and morphological changes in endothelial cells in response to hypoxic interstitial edema. *Respir Res.* 2006; 7 (1): 7–18. PMID: 16412226. PMCID: PMC1363731. doi: 10.1186/1465-9921-7-7
- Gavrish AS, Sergienko OV, Lisovets MA, Lishnevskaya VYu. Structural and metabolic changes in vascular endothelium and platelets under the combined effects of chronic hypercholesterolemia and stress. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 1999; (5): 56–61.

3. Meerson FZ. *Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation*. M: Medicine; 1993. 331 p.
4. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 45(1): 173–202. PMID: 12525995. DOI: 10.1053/pcad.2002.130041
5. Lukyanova LD. Signal role of mitochondria during adaptation to hypoxia. *Journal Physiol*. 2013; 59(6): 141–54.
6. Lukyanova LD, Ushakova IB. *Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects*. M: Origins; 2004. 590 p.
7. Shevchenko YuL. *Hypoxia Adaptation. Pathogenesis. Clinic*. SPb: Science; 2000. 383 p.
8. Kozlov VI. *The development of the microcirculation system*. M: RUDN; 2012. p. 314–28.
9. Polenov SA. Fundamentals of microcirculation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2008; 7(1): 5–19.
10. Agadzhanian NA. *Structural and functional adaptation of a sports heart: Sports cardiology and physiology of blood circulation*. M: Medicine; 2006. p. 8–10.
11. Krupatkin AI, Sidorov VV, Dunaev A, Rafailov T. Synchronization of myogenic microcirculation oscillations and changes in oxygen saturation – a manifestation of physiological adaptation in stressful situations. *Microcirculation and hemorheology (from angiogenesis to central circulation): IX International Conference*. Yaroslavl, 2013. 2013: 111.
12. Rozova KV, Bolgova TV, Timoshenko KR, Vinnichuk YuD, Gunia LM, Bezugla VV. Perebudova tissue of skeletal m'yaziv, legend and heart of schur for the minds of hypoxia and experimentation. *Fizol Zh*. 2016; 62(6): 72–80. PMID: 29762974. doi: 10.15407/fz62.06.072
13. Solodkov AS. Adaptation in sport: state, problems, prospects. *Human physiol*. 2000; 26(6): 87–93. PMID: 11153282
14. Shevtsov VI. Tissue regeneration and growth during exposure to graded directed mechanical loads. *Vestnik RAMS*. 2000; 2: 19–23. PMID: 10723259
15. Havenauskas BL Nosar VI, Kurhaliuk NM, Nazarenko AI, Bratus' LV, Shuvalova IM, et al. Effect of intermittent hypoxic hypoxia on energy supply of rat skeletal muscle during adaptation to physical load. *Ukr Biokhim Zh*. 2005; 77(3): 120–6. PMID: 16566138
16. Emelyanov NA. Measurement of gas evolution or absorption by the volumetric method using a Warburg instrument. *Ukr Biokhim Zh*. 1971; 43(3): 390–2.
17. Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiol Behav*. 1993; 53(2): 271–6. doi: 10.1016/0031-9384(93)90204-S
18. Mankovska IM, Gavenauskas BL, Nosar VI, Nazarenko AI, Rozova KV, Bratus LV. Mechanisms of adaptation of tissue from menace to hypoxia and warranting for the minds of intervening hypoxic tissue. *Sports Med*. 2005; 1: 3–11. PMID: 8446689. DOI: 10.1016/0031-9384(93)90204-s
19. Kozlov VI, Mach ES, Sidorov VV. *Instructions for the use of a laser analyzer of capillary blood flow*. M; 2002. 40 p.
20. Karupu B. *Electron microscopy*. K: Vishcha shkola; 1982. 208 p.
21. Hoppler H, Vogt M. Is hypoxia training good for muscles and exercise performance? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52(6): 525–33. PMID: 20417346. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.01
22. Kamyshnikov VS. *Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics*. M: Medpress–inform; 2004. 912 p.
23. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YuG, Brusilova EM, Marushko RV. *The technique of statistical processing of medical information in scientific research*. K: Planet of people; 2002. 200 p.
24. Gurova OA, Ryzhak SM. The state of blood microcirculation in young people of different sex. *New Invest*. 2015; 3: 20–6.
25. Rozova RV, Timoshenko KR, V'yunitsky VP, Bulikova MV, Sidoryak NG. Features of structural changes in tissue of molar tissue and myocardium and indicators of microcirculation in case of dosed physical therapy in creatures with an increased degree of trenost. *Fizol Zh*. 2019; 65(4): 20–30.

УДК 612.135:613.73–053.81

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ИКРОНОЖНОЙ МЫШЦЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТРЕНИРОВАННОСТИ ОРГАНИЗМА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Тимошенко К. Р., Сидоряк Н. Г., Розова Е. В.

Резюме. Исследовали наличие коррелятивной связи капиллярного кровообращения и некоторых показателей ультраструктуры мышечной ткани в зависимости от тренированности организма. Показано, что у нетренированных крыс дозированная физическая нагрузка вызвала в икроножной мышце возникновение признаков гипертрофии и расслоения миофибрилл; общее количество митохондрий их средний диаметр и площадь достоверно не изменялась, но существенно возрастал процент структурно измененных митохондрий: в 2,8 раза в субсарколемальной и в 2,1 раза в индрамиофибрилярной субпопуляциях митохондрий. Выявлено, что у тренированных крыс развивались ультраструктурные проявления адаптации

мышц к физической нагрузке, что отличало изменения от воздействия однократной дозированной физической нагрузки. Во-первых, практически не наблюдалось пустых, а также спавшихся капилляров, во-вторых, значительно увеличивалось количество функционирующих капилляров на единицу площади ткани. Была установлена активация морфогенеза митохондрий – рост числа органелл составил 72,8% в субсарколемальной и 65,6% индрамиофибрилярной субпопуляциях митохондрий; также наблюдалось умеренное (до 25–30% от среднего диаметра митохондрий в мышечной ткани контрольных крыс) набухание органелл и увеличение процента структурно измененных митохондрий. Выявлено, что у нетренированных животных рост кровоснабжения мышечной ткани при низких исходных значениях показателя микроциркуляции обеспечивается увеличением количества функционирующих капилляров – примерно одинаковым у тренированных и нетренированных животных ($r=0,793$). Не было выявлено корреляционной взаимосвязи между показателем микроциркуляции и количеством митохондрий ($r=0,095$), а также с количеством структурно измененных митохондрий ($r=-0,296$). Эта закономерность наблюдалась у нетренированных крыс I и II подгрупп. При высоких исходных значениях показателя микроциркуляции корреляция этого показателя с количеством функционирующих капилляров является умеренной отрицательной ($r=-0,616$). Зато обнаружена тесная положительная коррелятивная зависимость между количеством функционирующих капилляров и средним квадратическим отклонением у тренированных крыс данной подгруппы ($r=0,914$). У нетренированных животных такой закономерности не обнаружено не было. Установлена также тесная положительная корреляция между количеством функционирующих капилляров и митохондрий в мышечной ткани ($r=0,809$), а также умеренная отрицательная корреляция этого показателя с количеством структурно измененных МХ ($r=-0,550$).

Ключевые слова: микроциркуляция, показатель микроциркуляции, дозированная физическая нагрузка, функционирующие капилляры, митохондрии.

UDC 612.135:613.73–053.81

The Relationship of Changes in Blood Microcirculation with Some Parameters of the Morphofunctional State of the Calf Muscle Tissue depending on the Level of Body Training (Experimental Study)

Timoshenko E. R., Sidoryak N. G., Rozova K. V.

Abstract. The question of the relationship between structure and function is extremely relevant and concerns both wild and inanimate nature, since it is often the structural organization of the object under study which determines its physicochemical properties, existence and functioning in specific conditions. The initial stage of adaptive reactions occurs immediately after the onset of any exposure. Such a statement is especially relevant for physical activity, when the oxygen demand of the body and, in parallel, oxygen debt, which can lead to the formation of load hypoxia, increases significantly. The variability of capillary blood flow is the background on which the adaptive reactions of the hemocirculation system as a whole unfold. The peculiarity of the functioning of microvessels, their high reactivity, the specifics of the organization, the high prevalence contribute to the fact that they are the most mobile link in the cardiovascular system. Modern histological and electron microscopic studies show that the morphofunctional transformations of the microcirculation system resulting from muscle activity are an important component in the mechanisms of adaptation of the organism. Therefore, changes in blood microcirculation may be due to morphofunctional remodeling of muscle tissue. However, the question of changes in blood microcirculation in normal and under dosed physical training and their relationship with ultrastructural rearrangements in tissues, cells and cell organelles remains to be insufficiently clarified.

The purpose of the experimental research was the study of the correlation of capillary blood flow and some parameters of the muscle tissue ultrastructure depending on the training of the body.

Material and methods. An experimental study of the response of body tissues to dosed physical activity was performed on the Wistar adult rats males weighing 220–250 g ($n=30$). To study the immediate structural response of body tissues on dosed physical training (group 1, $n=10$), the latter was created while swimming animals in warmed to 30–32°C water for 30 min and the height of the water column when swimming 80 cm, which did not allow the animals to stand on their hind legs, under additional weight load, which was selected individually so that the rate of oxygen consumption was 70–75 % of $VO_2\max$. To determine the adaptive structural alterations in the tissues of the body we used a long (three-week) physical activity (group 2, $n=10$), which was modeled by daily swimming by the rats in method similar to the 1st group of animals. The control group of animals consisted of 10 intact rats. Blood microcirculation was evaluated using laser Doppler flowmetry by LACK–01 apparatus (Russia) on animal tail. We determined the indicator of microcirculation characteristic of tissue

blood flow per unit volume of tissue per unit time based on the analysis of the average flow of red blood cells; mean square deviation characterizing the temporal variability of blood microcirculation. Samples for electron microscopic studies were prepared using conventional methods with reagents from Sigma, USA and Fluka, Switzerland and examined using an electron microscope "TEM-125K" (Ukraine). The morphometric characteristics of mitochondria were determined using computer program Image Tool (USA) at 130–150 fields for each series of studies. The total number of functioning capillaries was determined according to the method of H. Hop-peler et al. at small ($\times 1600$ – 2000) magnification of electron microscope. The statistical significance of the correlation coefficient r for a sample of n elements was determined by comparing the empirical (t) and critical (t^*) values of the Student's t test (when $t > t^*$ r is considered statistically significant). The coefficients values ≤ 0.3 are the indicators of weak link or lack thereof; values > 0.4 , but < 0.7 – moderate metrics, and ≥ 0.7 – indicators of a high degree of communication between parameters.

Results and discussion. The obtained results showed that in untrained rats, the dosed physical training caused the appearance of signs of hypertrophy and stratification of myofibrils in the calf muscle, the total number of mitochondria, their average diameter and area did not change significantly, but significantly increased the percentage of structurally modified mitochondria: 2.8 times in sub-sarcolemmal mitochondria and 2.1 times in the intra-miofibrillar mitochondria. The trained rats were found to have ultrastructural manifestations of muscle adaptation to exercise, which distinguished the changes from the effects of single dosed physical training. First, there were virtually no empty and burnt capillaries, and secondly, there was a significant increase in the number of functioning capillaries per unit area of tissue. Activation of mitochondria morphogenesis was established in the growth of organelles amounted to 72.8 % in sub-sarcolemmal mitochondria and 65.6 % in intra-miofibrillar mitochondria. There was also a moderate (up to 25–30 % of the average diameter of mitochondria in the muscle tissue of control rats) organ swelling and an increase in the percentage of structurally altered mitochondria. In untrained animals, there was an increase in muscle blood supply at low baseline values of microcirculation due to an increase in the number of functioning capillaries, about the same in trained and untrained animals ($r=0.793$). No correlation was found between the indicator of microcirculation and the number of mitochondria ($r=0.095$) and the number of structurally modified mitochondria ($r=-0.296$). This pattern was observed in the untrained rats of group I and II. At high output values of the indicator of microcirculation, the correlation of this parameter with the number of functioning capillaries is moderately negative ($r=-0.616$). Instead, a close positive correlation was found between the number of functioning capillaries and the root MSD in trained rats of this subgroup ($r=0.914$). In untrained animals, such a pattern was not revealed.

Conclusion. There was also a close positive correlation between the number of functioning capillaries and mitochondria in muscle tissue ($r=0.809$), as well as a moderate negative correlation with the number of structurally modified mitochondria ($r=-0.550$).

Keywords: blood microcirculation, microcirculation index, dosed physical training, functioning capillaries, mitochondria.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs04.06.392

УДК 796.011.3.015–055.25

Базилевич Н. О., Кравченко Т. П., Тонконог О. С.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ КОЛОВОГО ТРЕНУВАННЯ «FITCURVES» У ФІЗИЧНОМУ ВИХОВАННІ СТУДЕНТОК ПЕДАГОГІЧНИХ ЗВО

ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет
імені Григорія Сковороди», Україна

fnata647@gmail.com

Важливим стратегічним завданням реформування змісту освіти в Україні є необхідність сприяння фізичному, психічному здоров'ю молоді. На сьогодні є актуальною потреба молоді в оновленні змісту фізичного виховання у закладах вищої освіти, а існуючі форми і методи фізичної культури студентів, на жаль, консервативні. Пошуку засобів підвищення ефективності фізичного виховання студентів присвятили свої дослідження багато вчених. На їх думку, ефективність фізичного виховання студентів у вищому навчальному закладі залежить від впровадження нових стратегій фізкультурно-оздоровчої спрямованості. Одним з основних фізкультурно-оздоровчих засобів виховання є новітні фітнес-технології

Мета статті – дослідження ефективності застосування елементів колового тренування «FitCurves» у фізичному вихованні студенток педагогічних закладів вищої освіти. Для досягнення мети дослідження застосовувалися такі методи: теоретичний аналіз та узагальнення науково-методичної літератури; педагогічні (експерименту, тестування); фізіологічні; методи математичної статистики.

Специфіка методики тренувань оздоровчим фітнесом «FitCurves» полягає у поєднанні роботи силового спрямування і з навантаженням аеробного характеру. Однак, на відміну від американської системи «FitCurves», яка пропонується виключно для жінок і вимагає спеціального обладнання (пневмотренажерів), ми пропонуємо студенткам

виконувати різноманітні силові вправи і чередували їх зі звичними танцювальними рухами за принципом колового тренування. Запропонована методика включала три взаємопов'язаних етапи: підготовчий, тренувальний та етап стабілізації та вдосконалення. Основні завдання: підвищення фізичної підготовленості студенток, оптимізація функціонального стану, збільшення витрат калорій при виконанні спеціальних вправ.

Порівняння результатів експериментальної та контрольної груп свідчать про достовірне їх розходження ($p < 0,05$). Отримані результати засвідчують ефективність застосування елементів фітнес-програми «FitCurves» у фізичному вихованні студенток педагогічних вузів.

Ключові слова: фізкультурно-оздоровчі технології, фітнес, «FitCurves», студентки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося згідно з планом наукової теми кафедри теорії та методики фізичного виховання і спорту ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди» «Інтеграція фізичного, інтелектуального й духовного розвитку особистості дітей, підлітків і молоді України в процесі фізкультурно-оздоровчої й спортивної діяльності», № державної реєстрації 018U003847.

Вступ. Освітній процес у ЗВО – складна динамічна діяльність, в якій відбуваються постійні зміни. На сучасному етапі відбувається оптимізація

організаційних та викладацьких структур, визначення найбільш ефективних форм і методів навчально-виховної роботи зі студентами, пошук шляхів підвищення ефективності викладацької діяльності. В останнє десятиріччя значно збільшилась кількість студентів, віднесених за станом здоров'я до спеціальної медичної групи. Майже 90% дітей, учнів і студентів мають відхилення у стані здоров'я, понад 50% – незадовільну фізичну підготовку [1].

Важливим стратегічним завданням реформування змісту освіти в Україні є необхідність сприяння фізичному, психічному здоров'ю молоді, врахування потреб особистісної корекційно-компенсаційної спрямованості навчання і виховання молоді, утвердження пріоритетів здорового способу життя людини, покращення мотивації до регулярних занять фізичними вправами. На сьогоднішній день актуальні інноваційні технології фізкультурної освіти, фітнесу та здоров'язбереження, а також шляхи генерування фізичної підготовленості, орієнтовані на особистісно-центрований, комплексний характер освіти [1, 2].

Однак, система фізичного виховання у вищих навчальних закладах не є досконалою. На думку провідних фахівців (Т. Ю. Круцевич, 2018; О. С. Куц, 2012; І. М. Медведєва, 2013; М. В. Верховська, А. В. Рибницький, 2015) існують протиріччя під час використання сучасних привабливих для молоді, ефективних фізкультурно-оздоровчих технологій у навчально-виховному процесі вищої школі [3, 4, 5, 6]. На сьогодні є актуальною потреба молоді в оновленні змісту фізичного виховання у вузі, а існуючі форми і методи фізичної культури студентів, на жаль, консервативні. Пошуку засобів підвищення ефективності фізичного виховання студентів присвятили свої дослідження багато вчених. Організаційно-педагогічне та методологічне підґрунтя вдосконалення системи фізичного виховання викладено у дослідженнях [1, 3, 7, 8].

Ефективність фізичного виховання студентів у вищому навчальному закладі залежить від побудови нових стратегій фізкультурно-оздоровчої спрямованості. У зв'язку з цим, на сьогодні особливу актуальність та практичну значущість набувають дослідження, які спрямовані на розробку, апробацію та впровадження у практику різноманітних засобів оптимізації фізичного виховання студентської молоді. Одним з основних фізкультурно-оздоровчих засобів виховання є новітні фітнес-технології. Проблеми застосування фітнес-технологій у фізичному вихованні учнів та студентів присвятили свої дослідження [9–14].

Одним з ефективних засобів, що мають можливість вирішувати проблему оздоровлення та фі-

зичної підготовки молоді може бути американська система оздоровчого фітнесу – «FitCurves». Однак, незважаючи на широку популяризацію занять фітнесом, в сучасній науково-методичній літературі ще недостатньо представлено результатів досліджень стосовно ефективності застосування фітнес-технології «FitCurves» у фізичному вихованні студентів.

Мета дослідження. Дослідити ефективність застосування елементів колового тренування «FitCurves» у фізичному вихованні студенток педагогічних ЗВО.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети дослідження застосовувалися теоретичний аналіз та узагальнення науково-методичної літератури; педагогічні методи (тестування та експерименти); фізіологічні методи та методи математичної статистики.

У дослідженні взяли участь студентки педагогічного факультету ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди», для участі у формульованому експерименті було створено дві групи зі студенток 1-го курсу віком 16–18 років: контрольна (12 дівчат) і експериментальна (14 дівчат), які не мали достовірних розходжень у початкових результатах тестування їх фізичної підготовленості і функціонального стану.

Студентки контрольної групи займалися фізичною культурою 2 години на тиждень за Навчальною програмою з фізичного виховання для ЗВО III–IV рівня акредитації [15]. Заняття в експериментальній групі будувались таким чином, щоб після виконання основної програми (30 хв), які відведені для розвитку загальної фізичної підготовленості студенток, займалися експериментальною методикою із застосуванням елементів фітнес-технології «FitCurves».

Специфіка методики тренувань оздоровчим фітнесом «FitCurves» полягає у поєднанні роботи силового спрямування і з навантаженням аеробного характеру. За основу нами взято американську систему оздоровчого фітнесу – «FitCurves», яка виникла наприкінці XX століття в Сполучених штатах Америки (перший клуб відкрився у 1992 році в штаті Техас) [16]. Однак, на відміну від американської системи «FitCurves», яка пропонується виключно для жінок і вимагає спеціального обладнання (пневмотренажерів), ми пропонували студенткам виконувати різноманітні силові вправи і чергували їх зі звичними танцювальними рухами за принципом колового тренування.

Експериментальна програма застосування фітнес-технології «FitCurves» у фізичному вихованні студенток включала три взаємопов'язаних етапи.

Перший етап *підготовчий*, мета якого – сприяти розвитку адаптаційних можливостей студенток до фізичних навантажень різного обсягу та інтенсивності, що входять до складу заняття. Тривалість означеного етапу два тижня, протягом яких вирішували наступні завдання:

1. Вивчити базові фізичні вправи, що складають зміст фітнес-технології «FitCurves».
2. Сприяти поступовому розвитку у студенток аеробних можливостей організму.
3. Сформувати систему спеціальних знань, умінь та навичок у студенток для результативного використання фізкультурно-оздоровчих технологій аеробного спрямування та попередження травматизму.

З метою вирішення означених завдань на цьому етапі використовували наступні методи навчання техніки базових вправ та розвитку фізичних якостей:

- методи вивчення техніки фізичних вправ силового характеру та фізичних вправ під музичний супровід;
- методи оптимального поєднання фізичних навантажень силового та аеробного характеру малої (30–40%) інтенсивності;
- метод поступового підвищення інтенсивності навантажень до (50–65%).

Другий етап *тренувальний*, мета якого – поступовий розвиток функціональних систем організму студенток в режимі силової та аеробної витривалості. Етап тривав 6 тижнів, протягом яких вирішувались наступні завдання:

1. Удосконалити техніку базових фізичних вправ фітнес-технології «FitCurves» та танцювальних аеробних рухів з елементами імпровізації.
2. Сприяти розвитку загальної та силової витривалості.
3. Сформувати стійку мотивацію студенток до регулярних занять фізичною культурою.

На даному етапі, для вирішення визначених завдань застосовували метод удосконалення техніки фізичних вправ, що вивчалися, а також метод оптимального поєднання фізичних навантажень помірної, великої інтенсивності (75–85%), методи повторної, перемінної і комбінованої фізичної вправи.

Застосовувані методи забезпечували ефективне використання комплексів вправ фітнес-технології «FitCurves». Протягом даного етапу фізичні навантаження чергували у різних режимах: аеробному і анаеробному, ЧСС у процесі досягнення пікових навантажень знаходилась в межах $165\text{--}180\text{ уд.хв}^{-1}$.

Третій етап *стабілізації та вдосконалення*, мета якого – стабілізувати психоемоційні й функціональні можливості студенток та сформувати у них стійку потребу щодо самостійних занять фізичними

вправами. Термін означеного етапу 4-ри тижні, протягом яких вирішувались спеціальні завдання:

1. Удосконалити техніку фізичних вправ, індивідуалізувати її та сприяти творчому розвитку.
2. Розширити функціональні можливості студенток, сприяти розвитку всіх фізичних здібностей.
3. Забезпечити лікарсько-педагогічний контроль та навчити самоконтролю.
4. Удосконалити творчі аспекти свідомого ставлення студенток до систематичних занять фізичними вправами.

Для отримання найбільшого ефекту від занять на даному етапі пропонували поєднувати фізичні навантаження помірної (65–70 %) і великої (80–85 %) інтенсивності з адекватним обсягом повторень – заняття з недостатнім фізичним навантаженням не допоможуть розвитку сили м'язів та витривалості. ЧСС під час тренування повинна бути від 160 до 180 уд/хв., поступово нарощували рівень навантаження за рахунок підвищення інтенсивності силових вправ (кількості повторень за 30 с).

Відповідно до завдань етапів із застосуванням означених методів силові вправи підбирали таким чином, щоб по чергово навантажувати різні групи м'язів, кожна вправа тривала рівно 30 секунд, після чого студентка переходила на іншу «станцію» аеробного характеру, яка також розрахована на 30-ти секундний час. Усього таких станцій, розташованих по колу, могло бути від 12 до 20 – силових та кардіо- або степ-платформ разом, в залежності від присутності студенток на занятті.

Силові вправи підбирали з числа вже знайомих, простих за технікою виконання і достатньо вивчених студенткам. А саме: згинання-розгинання рук в упорі лежачи; присідання (присідання з гантелями на плечах); підйом гантелей, руки в сторони, зігнуті в ліктьових суглобах; підйом тулуба з положення лежачи на спині, ноги утримуються нерухомо; згинання-розгинання рук в ліктьових суглобах з гантелями перед собою; випади вперед лівою, правою по чергово; підйом спини з вихідного положення лежачи на грудях, руки за голову.

Між силовими «станціями» виконували прості загальнорозвивальні вправи. Всі заняття проводили під веселу ритмічну музику, що позитивно впливало на психологічний настрій студенток. Обов'язковою також була «заминка» в заключній частині занять, до складу якої входили вправи стретчингу. Розтяжка виконувалась протягом 10 хв, задіяними були майже всі основні групи м'язів, що убезпечувало студенток від наступних болей у м'язах.

Незважаючи на різні підходи до складання фізкультурно-оздоровчих занять експериментальної програми, не забували про необхідність обліку фізіологічних змін в організмі студенток, що відбувались під час заняття. Виходячи з того, що студентки

мали різний рівень фізичної підготовленості, було рекомендовано різну кількість виконання вправ для студенток із низьким, середнім та високим рівнем фізичної підготовленості.

Результати дослідження.

Перевірка ефективності експериментально-дослідної роботи здійснювалася в процесі контрольного порівняння результатів констатувального і формульовального етапів дослідження. З'ясовували вплив запропонованої методики занять з елементами «FitCurves» щодо поліпшення рівня фізичної підготовленості та функціонального стану студенток педагогічного ЗВО. Здійснювалась загальна перевірка результатів формульовального експерименту, визначали достовірність отриманих даних. Результати змін у стані фізичної підготовленості студенток контрольної та експериментальної груп наведено в таблиці 1.

Проаналізувавши дані **табл. 1** можна відзначити, що статистично достовірно ($p < 0,05$) покращилися показники фізичної підготовленості у студенток експериментальної групи, тоді як у студенток контрольної групи результати теж мали тенденцію до зростання, однак статистично не достовірними ($p \geq 0,05$).

Найбільшого приросту зазнали результати студенток експериментальної групи у показниках силової витривалості – 33,5% (згинання–розгинання рук в упорі лежачи), що пояснюється регулярними заняттями за технологією «FitCurves», до складу якої входили вправи з гантелями тощо. Також великих зрушень (24,3 %) зазнали показники гнучкості студенток завдяки регулярним заняттям стретчингом.

Досліджуючи зміни показників функціонального стану студенток експериментальної та контрольної груп (**табл. 1**), можна констатувати їх достовірне ($p \leq 0,05$) розходження. Так, за рахунок аеробного навантаження, яке отримували студентки експериментальної групи під час занять за системою «FitCurves» відбулися позитивні зміни у стані їх серцево–судинної і дихальної систем. Аналіз результатів індексу Руф'є (**табл. 1**) показав, що в експериментальній групі вони покращилися ($p < 0,05$) на – 14,1 %, проте, як в контрольній групі усього на 1,6 %, а в деяких студенток контрольної групи роботоздатність організму погіршилась ($P > 0,05$). Це пов'язано з тим, що експерименталь-

Таблиця 1 – Динаміка фізичної підготовленості та морфо–функціонального стану студенток експериментальної і контрольної груп (n=26)

Показники фізичної підготовленості	До експерименту		Після експерименту		P
	КГ ($\bar{x} \pm m$)	ЕГ ($\bar{x} \pm m$)	КГ ($\bar{x} \pm m$)	ЕГ ($\bar{x} \pm m$)	
Біг 30 м (с)	5,52±0,07	5,71±0,03	5,48±0,11	5,08±0,09	≤ 0,05
Біг 500 м (хв)	2,36±0,01	2,28±0,01	2,30±0,03	2,12±0,07	≤ 0,05
Стрибок у довжину з місця (см)	158,1±3,53	160,3±3,44	161,1±2,9	175,8±4,22	≤ 0,05
Згинання–розгинання рук в упорі лежачи (р)	8,04±0,09	8,31±0,07	9,11±2,37	11,09±2,67	<0,01
Човниковий біг 4х9 м (с)	10,99±0,08	10,98±0,11	10,34±0,12	9,77±0,09	≤ 0,01
Нахили тулубу вперед, сидячи (см)	9,5±0,18	10,3±0,19	9,7±0,13	12,8±0,14	≤ 0,01
ЧСС у стані спокою (уд. хв)	86,3±3,04	86,0±2,08	85,9±2,87	78,1±3,11	≤ 0,05
Проба Штанге (с)	23,3±0,31	24,1±0,19	25,1±0,77	37,9±1,41	≤ 0,05
Проба Геча (с)	18,1±0,27	18,7±0,21	18,5±1,76	22,5±0,68	≤ 0,05
Проба Руф'є (бали)	12,2±0,19	12,8±0,31	12,0±0,38	11,0±0,44	≤ 0,05

на програма передбачала виконання студентками різноманітних вправ аеробного характеру (на станціях під музику), а студентки контрольної групи вправи аеробного характеру (біг або ходьба по колу) ігнорували.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, порівняння остаточних результатів між експериментальною та контрольною групами доводять про достовірне їх розходження ($p < 0,05$). Отримані результати засвідчують ефективність застосування елементів фітнес–програми «FitCurves» у навчально–виховному процесі з фізичного виховання зі студентками педагогічних вузів.

Окрім того, експериментальна методика занять сприяла суттєвому підвищенню у студенток не лише показників фізичної підготовленості та функціонального стану, а й зміцненню здоров'я, залученню їх до здорового способу життя, що підтвердило попередні дослідження науковців (В.Л. Волков, М.І. Медведєва та ін.) [5, 6, 7]. У процесі проведення досліджень нами було виявлено, що впровадження вищезазначеної методики покращило мотивацію студенток до регулярних занять фізичною культурою, дозволило їм творчо використовувати завдання викладача під час індивідуальних і самостійних занять у позанавчальний час, покращилась їх усвідомленість у корисності та результативності занять, що призвело до підвищення рівня відвідувань обов'язкових занять фізичною культурою у ЗВО.

Висновки

1. Проведений аналіз наукових літературних джерел свідчить про стійку тенденцію погіршення

показників стану здоров'я, фізичного розвитку, фізичної підготовленості студентів останніми роками. Науковці, що визначають шляхи виходу з кризового стану, вбачають за необхідне внесення науково обґрунтованих змін у систему фізичного виховання закладів вищої освіти. Причиною такого стану науковці вбачають у неврахуванні викладачем уподобань студентів до новітніх оздоровчих технологій.

2. Використання системи «FitCurves» є практичним проявом сучасних фізкультурно-оздоровчих технологій, що сприяють формуванню, зміцненню і збереженню здоров'я учнівської молоді. Оздоровча програма «FitCurves» – це нова ідея 30-хвилинного тренування, яке включає по чергове виконання силових вправ та навантаження аеробного характеру за прикладом колового тренування.
3. Експериментальна методика застосування елементів фітнес-програми «FitCurves» у фізичному

вихованні студенток включала три взаємопов'язаних етапи – підготовчий, тренувальний та етап стабілізації та вдосконалення, які мали свої завдання і відповідні методи їх реалізації. Домагались підвищення функціональних можливостей різних систем організму; збільшення витрат калорій при виконанні спеціальних вправ.

4. Порівняння показників функціонального стану і фізичної підготовленості студенток експериментальної та контрольної груп свідчать про достовірне їх розходження ($p < 0,05$). Отримані результати засвідчують ефективність застосування елементів фітнес-програми «FitCurves» у фізичному вихованні студенток педагогічних вузів

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується впровадження результатів дослідження у фізичне виховання старшокласників та студентів інших спеціальностей, а також пошук нових підходів, з метою удосконалення процесу фізичного виховання дітей та молоді.

References

1. Dubohai OD, Zavydivska NN. *Fizychnе vykhovannia i zdorovia*. Kyiv; 2012. 270 s. [Ukrainian]
2. Bobrovnyk SI. Suchasnyi pidkhid do vykorystannia zdoroviazbezrehuvalnykh tekhnolohii u fizychnomu vykhovanni studentiv pedahohichnykh universytetiv. *Naukovyi chasopys*. 2014; 3(44): 108–12. [Ukrainian]
3. Krutsevych Tlu, Andrieieva OV, Blahii OL, Sadovskyi OO. Problema formuvannia rekreatsiinoi kultury studentskoi molodi v umovakh aktyvnoho dozvillia. *Molodyi vchenyi*. 2018; 4.2(56.2): 175–9. [Ukrainian]
4. Kuts OS, Leonova VA. Adekvatnist fizychnoho navantazhennia v ozdorovchomu trenuvanni studentiv z nyzkym rivnem zdorovia. *Fizychnе vykhovannia ta sport u konteksti derzhnoi prohramy rozvytku fizychnoi kultury v Ukraini: dosvid, problemy, perspektyvy*. Zhytomyr; 2014. p. 230–2. [Ukrainian]
5. Medvedieva IM, Pavlenko TV. Napravlenist ta struktura protsesu navchannia fizychnykh vprav studentiv VNZ u protsesi zaniat ozdorovchoiu himnastykoiu. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu*. 2013; 112(1): 211–5. [Ukrainian]
6. Verkhovska MV. Formy fizkulturno-ozdorovchykh tekhnolohii u protsesi fizychnoho vykhovannia uchniv zahalnoosvitnikh navchalnykh zakladiv. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu*, 2014; 1: 11–9. [Ukrainian]
7. Volkov VL. *Osnovy teorii ta metodyky fizychnoi pidhotovky studentskoi molodi: navch posib*. K: Osvita Ukrainy; 2008. 256 p. [Ukrainian]
8. Krutsevych Tlu, Panhelova NE. Suchasni tendentsii shchodo orhanizatsii fizychnoho vykhovannia u vyshchykh navchalnykh zakladakh. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*. 2016; 2016: 109–14. [Ukrainian]
9. Hryhorev VY, Davydenko DN, Malynyna SV. *Fytnes–kultura studentov: teoriya y praktyka: uchebnoe posobye*. SPb; 2010. 228 s. [Russian]
10. Zinchenko VB, Usachov YuO. *Fytnes–tekhnolohii u fizychnomu vykhovanni: navchalnyi posibnyk*. Kyiv; 2011. 152 s. [Ukrainian]
11. Balitska YeP. Motyvatsiia studentiv do zaniat fitnesom v tekhnichnomu vyshchomu navchalnomu zakladi. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko–biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2013; 6: 3–6. [Ukrainian]
12. Panhelova N, Minkin D. Perspektyvy vykorystannia fitnes–prohram sylovoi spriamovanosti dlia optymizatsii protsesu fizychnoi pidhotovky kursantiv vyshchykh viiskovykh navchalnykh zakladiv. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*. 2014; 2: 124–7. [Ukrainian]
13. Tvelina AO. Sotsialno–pedahohohichni peredumovy vykorystannia zasobiv ozdorovchoho fitnesu v systemi pidhotovky maibutnikh uchyteliv fizychnoi kultury. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni TH Shevchenka*. 2014; 118: 232–6. [Ukrainian]
14. Bazylevych NO, Tonkonoh OS. Vplyv zaniat fitbol–aerobikoiu na riven fizychnoi pidhotovlenosti ta funksiionalnoho stanu studentok. *Visnyk Prykarpatskoho universytetu. Serii: Fizychna kultura*. 2019 Sich 29; 31: 3–9. [Ukrainian]
15. *Fizychnе vykhovannia*. Navchalna prohrama dlia vyshchykh navchalnykh zakladiv Ukrainy III–IV rivniv akredytatsii. Zatverdzheno nakazom Ministerstva osvity i nauky Ukrainy №757 vid 14.11.2003. K; 2003. 44 s. [Ukrainian]
16. Bazylevych NO. Osoblyvosti orhanizatsii ozdorovchoho fitnesu «FitCurves» yak zdoroviazbezrehuvalnoi tekhnolohii dlia zhinok. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*. 2014; 2: 4–8. [Ukrainian]

УДК 796.011.3.015–055.25

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ КРУГОВОЙ ТРЕНИРОВКИ «FITCURVES»
В ФИЗИЧЕСКОМ ВОСПИТАНИИ СТУДЕНТОК ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ЗВО****Базилевич Н. А., Кравченко Т. П., Тонконог А. С.**

Резюме. Важной стратегической задачей реформирования содержания образования в Украине есть необходимость содействия физическому, психическому здоровью молодежи. На сегодня актуальна потребность молодежи в обновлении содержания физического воспитания в учреждениях высшего образования, а существующие формы и методы физической культуры студентов, к сожалению, консервативны. Поиску средств повышения эффективности физического воспитания студентов посвятили свои исследования многие ученые. По их мнению, эффективность физического воспитания студентов в вузе зависит от внедрения новых стратегий физкультурно-оздоровительной направленности. Одним из основных физкультурно-оздоровительных средств воспитания является новейшие фитнес-технологии.

Цель статьи – исследование эффективности применения элементов круговой тренировки «FitCurves» в физическом воспитании студенток педагогических заведений высшего образования. Для достижения цели исследования применялись следующие методы: теоретический анализ и обобщение научно-методической литературы; педагогические (эксперименты, тестирование); физиологические; методы математической статистики.

Специфика методики тренировок оздоровительным фитнесом «FitCurves» заключается в сочетании работы силового направления с нагрузкой аэробного характера. Однако, в отличие от американской системы «FitCurves», которая предлагается исключительно для женщин и требует специального оборудования (пневмотренажеров), мы предлагали студенткам выполнять различные силовые упражнения и чередовали их с привычными танцевальными движениями по принципу круговой тренировки. Предложенная методика включала три взаимосвязанных этапа: подготовительной, тренировочный и этап стабилизации и совершенствования. Основные задачи работы: повышение физической подготовленности студенток, оптимизация функционального состояния, увеличение расходов калорий при выполнении специальных упражнений.

Сравнение результатов экспериментальной и контрольной групп свидетельствуют о достоверном их различии ($p < 0,05–0,001$). Полученные результаты подтверждают эффективность применения элементов фитнес-программы «FitCurves» в физическом воспитании студенток педагогических вузов.

Ключевые слова: физкультурно-оздоровительные технологии, фитнес, «FitCurves», студентки.

UDC 796.011.3.015–055.25

**Application of «FitCurves» Circular Training Elements in Physical Education
of Students of Pedagogical Universities****Bazylevych N. A., Kravchenko T. P., Tonkonog A. S.**

Abstract. An important strategic task of reforming education in Ukraine is the need to promote the physical and mental health of young people. Today, the youth need for updating the content of physical education at the university is relevant, and the existing forms and methods of students' physical education, unfortunately, are conservative. Many scientists searched for means of increasing the effectiveness of physical education of students. In their opinion, the effectiveness of physical education of university students depends on building new strategies for physical education and health. One of the main sports and fitness education tools is the latest fitness technology.

The purpose of the article was to study the effectiveness of using «FitCurves» circular training elements in physical education of students of pedagogical universities.

Material and methods. To achieve the goal of the study, we used the theoretical analysis and synthesis of scientific and methodological literature, testing method and experiment, physiological methods and methods of mathematical statistics. The peculiarity of the «FitCurves» fitness training methodology is the combination of strength training with aerobic exercise. However, unlike the American «FitCurves» system, which is offered exclusively for women and requires special equipment (pneumatic simulators), we offered students to perform various strength exercises and alternated them with dance movements according to the principle of circular training.

Results and discussion. The experimental technique included three interconnected preparatory, training and stabilization and improvement stages, which had their own tasks and the corresponding methods for their implementation. They sought to improve the physical fitness of female students, increase the functional capabilities of various body systems, and increase calorie expenditures when performing special exercises. In the final part of the lesson, we used stretching exercises, which avoided unpleasant sensations after a power load. The greatest

increase was achieved in the experimental group students in terms of strength endurance. It can be explained by regular classes on the FitCurves technology, which included exercises with dumbbells. The students' flexibility indicators also underwent great shifts due to regular stretching classes.

Conclusion. Comparison of the final results between the experimental and control groups proved the reliability of their differences ($p < 0.05$). The obtained results confirmed the effectiveness of using elements of the «FitCurves» fitness program in the educational process of physical education with female students of pedagogical universities.

Keywords: fitness technology, fitness, «FitCurves», students.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.399

УДК 378:373.3/5.091.12.011.3–051]:613

Жиденко А. О., Бібчук К. В., Паперник В. В.

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 014.14 СЕРЕДНЯ ОСВІТА (ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ) НА ФАКУЛЬТЕТІ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ

Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна

zaa2006@ukr.net

Аналіз ринку праці вчителів з предмету «Основи здоров'я» з освітою 014.14 «Здоров'я людини» вказує на недостатню його забезпеченість як для України в цілому, так і для закладів загальної середньої освіти Чернігівської та суміжних областей. Приєднання до 014.05 «Середня освіта (Біологія)» спеціалізації «Здоров'я людини» призвело до зниження якості підготовки майбутніх учителів основ здоров'я. Відсутність місць держзамовлення за спеціальністю 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) відтягнуло від неї майбутніх потенційних кваліфікованих фахівців за покликанням, зменшивши кількість абітурієнтів, оскільки підготовка таких фахівців можлива лише за кошти фізичних чи юридичних осіб, а рівень матеріального забезпечення населення України дуже низький.

Мета роботи – оцінити доцільність приєднання держбюджетної спеціальності Середня освіта (Здоров'я людини) до спеціальності Середня освіта (Біологія) та обґрунтувати необхідність повернення місць держзамовлення зі спеціальності 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) на факультеті фізичного виховання.

Матеріали і методи дослідження: теоретичні (порівняльно-логічний аналіз нормативно-правових документів у галузі освіти, навчальних планів, освітніх програм, психолого-педагогічної, методичної літератури, Інтернет-ресурсів, досвіду роботи науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти України) з метою визначення стану та перспектив розв'язання досліджуваної проблеми; абстрагування, синтез, теоретичне узагальнення; емпіричні (бесіда), обсерваційні (спостереження за навчальним процесом у закладів вищої освіти, систематизація та узагальнення педагогічного досвіду).

Вивчення освітніх програм з обох предметних спеціалізацій Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка показало, що серед фахових компетентностей освітньої програми 014.05 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) сам термін «здоров'я» зустрічається незначну кількість разів. До того ж, власний здоров'я

збережувальній тематиці там присвячено лише дві з двадцяти фахових компетентностей, і ще в чотирьох фахових компетентностей здоров'я згадується поряд з біологією і хімією. В переліку Циклу загальної підготовки – Нормативних навчальних дисциплін здоров'яформуючі дисципліни відсутні. У Циклі професійної підготовки також в Нормативних навчальних дисциплінах є «Гігієна та основи здоров'я» (3 кредити) та «Вікова фізіологія, валеологія та основи медичних знань» (теж 3 кредити). В освітній програмі Середня освіта (Здоров'я людини) саме проблематиці здоров'я, здорового способу життя та медицині присвячена переважна більшість компетентностей та кількість здоров'яформуючих дисциплін – значна. Крім курсів «Гігієна та основи здоров'я», «Основи медичних знань» там є «Основи здорового способу життя і культура здоров'я», «Психовалеологія», «Педіатрія та фізична реабілітація», «Біологія з основами фітології», «Сучасні освітні та здоров'язберігаючі технології з елементами тренінгу» та головна дисципліна – «Здоров'я людини, його діагностика, методика викладання», без вивчення якої неможливо бути вчителем предмету «Основи здоров'я». Наявність цих дисциплін вказує на великий обсяг матеріалу, який необхідно засвоїти майбутнім вчителями основ здоров'я, а також підкреслює більш щільний зв'язок предметної спеціалізації «Здоров'я людини» саме з медичною, а не з біологічною проблематикою.

Різке скорочення набору студентів на навчання за предметною спеціалізацією «Здоров'я людини» створює реальну небезпеку здоров'ю і життю дітей. Адже саме вчитель основ здоров'я з додатковою спеціалізацією вчителя фізичної культури або психолога має допомогти дитині вирішити проблему, якщо в сім'ї не все благополучно. Як психолог він вчасно діагностує неадекватну поведінку та стан учня, попередивши можливі суїцидальні наслідки. Вчитель фізичної культури чітко розуміє, як мотивувати до здорового способу життя та й залучити учня до спортивної діяльності, наприклад, до занять кросфітом, тим самим відволікнувши його від проблем і зацікавивши.

Надзвичайну важливість зараз має відновлення державного замовлення на підготовку фахівців зі спеціальності Середня освіта (Здоров'я людини) на факультеті фізичного виховання, від наявності висококваліфікованих спеціалістів з якої напряду залежить життя і здоров'я українських дітей.

Ключові слова: заклади вищої освіти, спеціальність Середня освіта (Здоров'я людини), факультет фізичного виховання, підготовка фахівців, предмет основи здоров'я.

Вступ. Викладання шкільного інтегрованого предмету «Основи здоров'я», згідно затвердженого у 2011 році Стандарту загальної середньої освіти, здійснюється в усіх закладах загальної середньої освіти з 1 по 11 класи. З 1 по 9 класи «Основи здоров'я» є інваріантним предметом: в початковій (0,5 год. на тиждень), базовій (1 год. на тиждень в 5–9 класах), натомість в старшій школі (1 год. на тиждень) є факультативним предметом. Аналіз ринку праці цих фахівців вказує на недостатню його забезпеченість як для України в цілому, так і для шкіл м. Чернігова, Чернігівської та суміжних областей. Вчителі м. Чернігова та області, які викладають предмет «Основи здоров'я» (2016 р.), не мають диплому вчителя основ здоров'я, а є вчителями біології (21,3 %), хімії та біології (24,1 %), трудового навчання (20,4 %), початкового навчання (17,6%) та ін., що підвищує актуальність і необхідність підготовки спеціалістів саме за профілем 01-4.14 Середня освіта (Здоров'я людини). За даними [1], орієнтовні потреби у вчителях з предмету «Основи здоров'я» для шкіл України становлять понад 20 тис. осіб (з розрахунку 1 вчитель на школу). Навчальний курс «Основи здоров'я» трансформувалася зі шкільного предмету «Валеологія», який був введений ще в перші роки незалежності нашої держави. Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Типових навчальних планів загальноосвітніх навчальних закладів 12-річної школи» від 23.02.2004 р. № 132 було передбачено обов'язкове запровадження нового предмету «Основи здоров'я», що мав інтегрувати знання з валеології й безпеки життєдіяльності та навчити школярів вести здоровий спосіб життя [2].

Підготовку фахівців за цією спеціальністю у закладах вищої освіти (ЗВО) розпочали з 2008 р. на кафедрі медико-біологічних та валеологічних основ охорони життя і здоров'я Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова – на той час спеціальність мала шифр 6.010203 «Здоров'я людини»*. «Зірочка» при її назві означала, що це педагогічна спеціальність, випускник магістратури якої при виконанні необхідних умов отримував кваліфікацію «Вчитель основ здоров'я,

організатор валеологічної служби» згідно діючої на той час Постанови Кабінету Міністрів України від 13.12.2006 р. № 1719 «Про перелік напрямів, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за освітньо-кваліфікаційним рівнем бакалавра». Десь у той же час у Національному університеті фізичного виховання і спорту України було створено кафедру здоров'я, фітнесу та рекреації (2007 р.) та розпочато підготовку фахівців за напрямом «Здоров'я людини» і професійним спрямуванням «Фітнес та рекреація». Поступово ця спеціальність почала з'являтися і в інших ЗВО України. Однак, у 2015 р. постановою Кабінету міністрів України від 29.04.2015 р. № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти», цей перелік було оновлено. Відтоді попередні постанови про напрями та спеціальності втратили чинність, а в новому переліку галузей знань і спеціальностей з'явився шифр спеціальності 014 Середня освіта (за предметними спеціалізаціями). В наказі МОН України від 12.05.2016 р. № 506 серед них наводяться: «Середня освіта (Здоров'я людини)» з шифром 014.14 та «Середня освіта (Біологія)» з шифром 014.05. Але вже в наказі МОН України від 12.10.2017 р. № 1368 позицію «014.05» після слова «Середня освіта (Біологія)» доповнюють словами «та здоров'я людини», а позицію «014.14 Середня освіта (Здоров'я людини)» виключають. Така зміна своїм наслідком має відсутність подальшого державного забезпечення місць держзамовлення за спеціальністю 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини), тобто підготовка таких фахівців може здійснюватися лише за кошти фізичних чи юридичних осіб. У 2019 р. можливість вступу на спеціальність 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) реалізується лише в кількох ЗВО, де ця спеціальність є небюджетною, зокрема: Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, «Класичний приватний університет», Бердянський державний педагогічний університет, Приватний вищий навчальний заклад «Академія рекреаційних технологій і права» та Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова. В останньому закладі спеціальність Середня освіта (Здоров'я людини) доповнюється практичною психологією або фізичною реабілітацією. Загальна кількість поданих заяв у всі перераховані ЗВО не перевищує 180 одиниць [3], що складає мізерний відсоток, зважаючи, що загалом на спеціальності освітнього рівня бакалавр та медичний магістра (вступ на базі повної загальної середньої освіти) було подано понад 920 тис. заяв.

У зв'язку з вищевикладеним, **мета роботи:** оцінити доцільність приєднання держбюджетної

спеціальності Середня освіта (Здоров'я людини) до спеціальності Середня освіта (Біологія) та обґрунтувати необхідність повернення місць держзамовлення зі спеціальності 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) на факультеті фізичного виховання.

Матеріал та методи дослідження. У ході дослідження використовувалися теоретичні методи: порівняльно-логічний аналіз нормативно-правових документів у галузі освіти, навчальних планів, освітніх програм, психолого-педагогічної, методичної літератури, Інтернет-ресурсів, досвіду роботи науково-педагогічних працівників ЗВО України з метою визначення стану та перспектив розв'язання досліджуваної проблеми; абстрагування, синтез, теоретичне узагальнення. Крім того, застосовувалися: емпіричні методи – бесіда, обсерваційні – спостереження за навчальним процесом у ЗВО, систематизація та узагальнення педагогічного досвіду.

Огляд і обговорення. На думку І. В. Страшка та С. В. Страшка вчитель основ здоров'я – це фахівець соціально-гуманітарного профілю, професійна діяльність якого полягає у викладанні предметів оздоровчого спрямування з метою формування, збереження і зміцнення індивідуального та суспільного здоров'я, в проведенні комплексних заходів по конституюванню певних моделей здоров'язбережувальної поведінки [4]. Компетентності, характерні для даного фахівця, найбільшою мірою переукуються зі здоров'язбережувальними та лікарськими курсами, тоді як компетентності спеціальності «Біологія» – це те, що властиве біологу та охоплює не лише людське здоров'я, а й багато підрозділів, які навіть не пов'язані зі здоров'язбережувальною тематикою. В той же час, відсутні компетентності, пов'язані з оздоровчим впливом фізичних вправ і дисциплінами: фізіологією рухової активності та біомеханікою.

Проілюструємо це прикладами. Стандарт вищої освіти України зі спеціальностей, що відносяться до 014 Середня освіта досі не розроблено. Відповідно, ліцензуючи відкриття предметної спеціалізації з даної спеціальності, кожен ЗВО для неї розробляє власну освітню програму. Втім, у своїй основі ці освітні програми повинні мати спільні риси. Для аналізу нами були обрані освітні програми Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, що розміщені на його офіційному сайті, а саме: освітня програма 014.05 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) та освітня програма 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини). Обидві освітні програми побудовані за затвердженою МОН України схемою і містять всі необхідні компоненти, зокрема програмні результа-

ти навчання та перелік компетентностей: загальних (ЗК) і фахових (ФК), якими має оволодіти майбутній фахівець. Найперше можна звернути увагу, що в компетентностях освітньої програми 014.05 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) сам термін «здоров'я» зустрічається незначну кількість разів (його містять шість з 20 передбачених цією програмою ФК). До того ж, власний здоров'язбережувальній тематиці присвячено лише дві ФК: 17 і 18, а в решті чотирьох ФК здоров'я згадується поряд з біологією і хімією у зв'язку з тим, що майбутні випускники мають ще отримати додаткову предметну спеціалізацію – хімію. Це пов'язано з великим об'ємом навчального матеріалу з біології та хімії, який необхідно засвоїти майбутнім випускникам, однак применшує, відсуває на задній план саму спеціальність «Здоров'я людини», порівняно з «Біологією» та «Хімією», що підтверджується аналізом навчальних планів. Так, в Циклі загальної підготовки в переліку Нормативних навчальних дисциплін здоров'яформуючі дисципліни взагалі відсутні. В Циклі професійної підготовки також в Нормативних навчальних дисциплінах є «Гігієна та основи здоров'я», на яку відводиться 3 кредити, та «Вікова фізіологія, валеологія та основи медичних знань» (теж 3 кредити). Натомість, в освітній програмі Середня освіта (Здоров'я людини) саме проблематиці здоров'я, здорового способу життя та медицині присвячена переважна більшість компетентностей (тринадцять ФК з 17). Це вказує на великий обсяг матеріалу, який необхідно засвоїти майбутнім учителям основ здоров'я, а також підкреслює більш щільний зв'язок предметної спеціалізації «Здоров'я людини» саме з медичною, а не з біологічною проблематикою. Крім того, кількість здоров'яформуючих дисциплін є значно більшою: крім курсів «Гігієна та основи здоров'я», «Основи медичних знань» є «Основи здорового способу життя і культура здоров'я», «Психовалеологія», «Педіатрія та фізична реабілітація», «Біологія з основами фітології», «Сучасні освітні та здоров'язберегаючі технології з елементами тренінгу» та головна дисципліна – «Здоров'я людини, його діагностика, методика викладання», без вивчення якої неможливо бути вчителем предмету «Основи здоров'я» в школі. Окремо звернено увагу й на розвиток фізичних якостей людини, без розуміння механізмів чого неможливе формування здоров'я підростаючого покоління (ФК 13–16), тому підготовку фахівців зі спеціальності 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) необхідно здійснювати саме на факультеті фізичного виховання.

Неможливість реалізації якісного навчання вчителів основ здоров'я після приєднання держбюджетної спеціальності Середня освіта (Здоров'я

людини) до спеціальності Середня освіта (Біологія) відбувається в умовах напруженою демографічної ситуації в Україні, коли темпи скорочення населення – найбільші в Європі. Смертність в Україні за даними Держкомстату за 2017 р. склала 574,123 тис. осіб [5], кількість живонароджень 363,987 тис., що призвело до природного скорочення (–210,1 тис. осіб). В умовах демографічної кризи в країні відповідно до Закону України «Про охорону дитинства», забезпечення реалізації прав дитини на життя, охорону здоров'я, освіти, соціальний захист, всебічний розвиток та виховання в сімейному оточенні є стратегічним загальнонаціональним пріоритетом, що має важливе значення для національної безпеки України [6]. Станом на 01.01.2017 р. чисельність дітей віком до 18 років в Україні становила 7,614 млн. осіб, що дорівнює 17,8% загальної чисельності населення країни. За період з 1990 по 2017 рр. чисельність дитячого населення України скоротилася на 5,691 млн. осіб (на 42,7%) [5]. За даними МОН України 36% учнів шкіл мають низький рівень фізичного здоров'я, 34% – нижчий за середній, 23% – середній, 7% – вище середнього і лише 1% – високий. Серед учнів закладів загальної середньої освіти у 50% спостерігаються функціональні відхилення в діяльності різних систем організму: серцево-судинної системи – у 26%, нервово-психічні розлади – у 33%, захворювання органів травлення – у 17% та ендокринної системи – у 10% школярів [7, 8]. Згідно висновків, які роблять автори [9], особливої уваги потребує стан здоров'я дітей віком від 10 до 18 років, адже саме вони найближчим часом будуть формувати репродуктивний ресурс населення країни.

Значний вплив на здоров'я підростаючого покоління України мають соціальні ризики. Більшість із них пов'язані з бідністю, поганим харчуванням, вживанням алкоголю та наркотиків, тютюнопалінням, депресіями, психологічними травмами. За даними дослідження, проведеного в Україні в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді», досвід статевих стосунків на момент опитування мали 27–62% підлітків, а статевий контакт у віці до 15 років – 7,2–15% підлітків, що залежало від типу їхнього навчального закладу. Щороку з понад 12 млн. зареєстрованих випадків захворювань, що передаються статевим шляхом, 3 млн. припадають на підлітків [7, 9]. Результатами ризикованої статевої поведінки підлітків і молоді можуть стати порушення здоров'я, безпліддя, проблеми у статевих стосунках і стосунках у сім'ї. Тривожними є дані стосовно знань учнівської молоді про шляхи передачі ВІЛ/СНІДу: чверть підлітків відповіли, що не знають про шляхи передачі ВІЛ-інфекції і лише 17% опитаних

мали коректні знання з цих питань. Крім того, за даними соціологічного дослідження, перша спроба вживання алкогольних напоїв найчастіше настає у 13–15 років. Результати опитування українських учнів і студентів свідчать, що пробували палити 48% усіх опитаних, перейшли від спроб до звички – близько 38%. Характерно, що перша хвиля паління припадає на 11 років, коли ще не завершено формування організму дитини і сила впливу несприятливих чинників на розвиток патологічних змін різних органів і систем надзвичайно висока [7, 8]. Одним зі шляхів вирішення цих проблем може бути повернення спеціальності 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) в перелік тих, за якими здійснюється формування та розміщення державного замовлення. Автори [9], які є медиками за освітою, внесли основні пропозиції щодо реконструкції галузі медичної допомоги, але п'ятий їх висновок стосується системи освіти та безпосередньо МОН України і передбачає модернізацію системи додипломної та післядипломної підготовки спеціалістів (лікарів, медичних сестер, акушерок, фізіотерапевтів, психологів, педагогів, соціальних працівників) [9]. З огляду на сучасний стан та подальші перспективи стану здоров'я дітей України, ми вважаємо, що виключення позиції «014.14 Середня освіта (Здоров'я людини)» та доповнення позиції «014.05 Середня освіта (Біологія)» словами «та здоров'я людини» згідно Наказу МОН України від 12.10.2017 р. № 1368 є помилкою.

Крім того, правильність наших висновків підтверджують виступи науковців – учасників засідання круглого столу на тему: «Перемогти смерть: ключові чинники, що впливають на тривалість життя українців», ініційованого головою Комітету з питань охорони здоров'я О. Богомолець у Верховній Раді 10.06.2019 р. [10]. Вона зазначила, що Україна займає одне з перших місць у світі за кількістю самогубств. Так, за даними статистики, на 100 тис. осіб припадає 22 самогубства, більшість з яких вчиняють підлітки у віці до 14 років. Зокрема, останнім часом кількість суїцидів серед дітей 5–14 років зростає у 30 разів. Саме вчитель має допомогти дитині вирішити її проблеми, якщо в сім'ї не все благополучно, і, в першу чергу, саме той, хто веде предмет «Основи здоров'я», маючи одночасно додаткову спеціалізацію вчителя фізичної культури або психолога, але ніяк не вчителя біології. Психолог вміє вчасно помітити та діагностувати неадекватну поведінку та стан учня, а вчитель фізичної культури легко може відволікти його і зацікавити. Для цієї мети можуть бути доцільні як уроки фізкультури у школі, так і позакласні заняття з різних видів спорту в секціях. Результати дослідження, які були отримані [11], свідчать про відмінності у впливі

занять різними видами фізичної активності на розвиток рухових якостей школярів, що дозволяє обирати певні з них або комбінувати декілька в залежності від мети тренувань. Зокрема, позашкільні заняття в секції бадмінтону сприяють розвитку спритності, силової витривалості, швидкості та загальної фізичної працездатності. Участь школярів у заняттях в секції танців забезпечує поліпшення рухливості у кульшових суглобах, координації, спритності, загальної фізичної працездатності. У школярів, які займались біговими вправами, виявлено поліпшення найбільшої кількості рухових якостей. Крім того, О. Г. Юшковська зазначає, що циклічні навантаження (тривалий біг, плавання, ходьба, велоспорт, веслування) – це найпростіший не-лікарський засіб для отримання задоволення, протидії депресії та стресу [12]. Якщо перераховані вище види спорту – давно відомі та, через певну монотонність тренувань, здаються підліткам нудними, а деякі з них ще й вимагають вартісного обладнання, то новий напрямок – ігровий кросфіт, заняття з якого підходять учням різного віку та фізичної форми, є цікавим, різноманітним та комплексним [13]. Важливо формувати позитивні моделі поведінки підлітків, навчати уважному ставленню до здоров'я, сімейних цінностей, готувати їх бути відповідальними за майбутні нашої країни. Надзвичайні переваги тут має саме вчитель основ здоров'я з додатковою спеціалізацією «Фізична культура».

Висновки та перспективи подальших досліджень. Враховуючи все вище наведене, можна сформулювати наступні висновки.

1. Ринок праці України недостатньо забезпечений вчителями зі освітою «Здоров'я людини» для викладання предмету «Основи здоров'я» в закладах загальної середньої освіти як в Чернігівській

та суміжних областях, так і в Україні в цілому.

2. Відсутність забезпечення місць держзамовлення за спеціальністю 014.14 Середня освіта (Здоров'я людини) згідно наказу МОН України від 12.10.2017 р. № 1368 «Про внесення змін до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 травня 2016 року № 506» своїм наслідком має можливість підготовки таких фахівців лише за кошти фізичних чи юридичних осіб. Цим же наказом позицію «014.05» після слова «Середня освіта (Біологія)» доповнили словами «та здоров'я людини», що унеможливило глибоке опанування майбутніми фахівцями здоров'язбережувальної проблематики та реалізацію їх якісного навчання, бо вони і так перевантажені навчальним матеріалом біологічного та хімічного спрямування.
3. Різке скорочення набору студентів на навчання за предметною спеціалізацією «Здоров'я людини» (всього лише близько 180 поданих заяв з усієї України) створює реальну небезпеку здоров'ю і життю дітей. Адже саме вчитель основ здоров'я з додатковою спеціалізацією вчителя фізичної культури або психолога має допомогти дитині вирішити її проблеми, якщо в сім'ї не все благополучно. Як психолог він вчасно діагностує неадекватну поведінку та стан учня, попередивши можливі суїцидальні наслідки. Вчитель фізичної культури чітко розуміє, як мотивувати до здорового способу життя та й залучити учня до спортивної діяльності, наприклад, до занять кросфітом, тим самим відволікнувши його від проблем і зацікавивши.
4. Отже, надзвичайну важливість зараз має відновлення державного замовлення на підготовку фахівців з предметної спеціалізації «Здоров'я людини», від наявності висококваліфікованих спеціалістів з якої напряду залежить життя та здоров'я українських дітей.

References

1. Budzyn V, Shyian O, Riabukha O, Huzii O. Perspektyvy pidhotovky mahistriv zi spetsialnosti «Zdorovia liudyny» u vyshchych navchalnykh zakladakh. V: *Materialy IX Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu Problemy aktivizatsii rekreatsiino-ozdorovchoi diialnosti naselennia*; 2018; Lviv. Lviv: LDUFK; 2014. s. 329–33. [Ukrainian]
2. Babych VI, Zaitsev VO, Nechaieva OV. Pidhotovka maibutnikh uchyteliv osnov zdorovia yak vazhlyva umova vykhovannia zdorovoi molodi. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko-biologichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2010; 1: 3–5. [Ukrainian]
3. Vstup. Kilkist zaiav vstupnykiv za rehionamy. Informuvannia hromadskosti pro perebih vstupnoi kampanii informatsiinoiu systemoiu «osvita.ua» na pidstavi danykh yedynoi derzhavnoi elektronnoi bazy z pytan osvity [Internet]; 2019, Kyiv. Kyiv: osvita.ua; 2019. Available from: <https://vstup.osvita.ua/spec/1-40-1/0-89-1466-0-0-0/> [Ukrainian]
4. Strashko IV, Strashko SV. Sotsialna znachymist spetsialnosti «Zdorovia liudyny» v sohodennykh realiakh. V: Strashko IV, red. *Materialy Druhoho Mizhnarodnoho sympoziumu Osvita i zdorovia pidrostaichoho pokolinnia*; 2018; Kyiv. Kyiv: Alaton; 2018; 2 (1): 7–12. [Ukrainian]
5. Timonina M. B., vidpovidalna za vypusk. *Naselennia Ukrainy za 2017 rik: Demohrafichnyi shchorichnyk*. Kyiv: Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy; 2018. 138 s. [Ukrainian]
6. Zakon Ukrainy Pro okhoronu dytynstva. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR)*. 2001; 30: 142. [Ukrainian]
7. Balakirieva OM, Bondar TV, Pavlova DM, Rynhach NO, Bilous YeI, Vasylyashko IP, ta in. *Pokaznyky ta sotsialnyi kontekst formuvannia zdorovia pidlitkiv*. Kyiv: YuNISEF, Ukr in-t sots doslidzh im O Yaremenka; 2014. 156 s. [Ukrainian]

8. Krasovskyi KS, Andreeva TI, Hryhorenko AA, Polishchuk MYe, Skipalskyi AP, Stoika OO. *Kontrol nad tiutunom v Ukraini. Druhyi Natsionalnyi zvit*. Kyiv: MOZ Ukrainy, DU «Ukrainskyi instytut stratehichnykh doslidzhen MOZ Ukrainy»; 2014. 128 s. [Ukrainian]
9. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dubinina TYu. Stratehichni napriamky rekonstruktsii systemy okhorony zdorovia novonarodzhenykh ta ditei Ukrainy. *Neonatalogiia khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 2017; T. VII, 4 (26): 5–12. [Ukrainian] DOI: 10.24061/2413–4260.VII.4.26.2017.1
10. Informatsiine upravlinnia aparatu Verkhovnoi Rady Ukrainy. U Verkhovnii Radi vidbuvsia kruhlyi stil na temu «Peremohty smert: kliuchovi chynnyky shcho vplyvaiut na tryvalist zhyttia ukraintsiiv» [Internet]; 2019, Kyiv. Kyiv: Verkhovna Rada Ukrainy; 2019. Available from: <https://www.rada.gov.ua/print/172805.html> [Ukrainian]
11. Dzhanhobekova Kh, Vovkanych L, Muzyka F. Vplyv pozaklasnykh ozdorovchykh zaniat z badmintonu, bihu ta sportyvnykh tantsiv na rozvytok rukhovykh yakosteï pidlitkiv. *Sportyvna nauka Ukrainy*. 2014; 2 (60): 3–9. [Ukrainian]
12. Yushkovskaia OH. Beh. Vsia pravda pro lehalnyi narkotyky! V: Business Zavarnik Convergent Media. [Internet]; 2019; Odessa. Odessa: Busines Zavarnik; 2019 [tsytovano 2019 Yul]; s. 1–5. Available from: <http://zavarnik.biz/beg-vsya-pravda-pro-legalny-narkotik>. [Russian]
13. Sliednikov LS, Zhydenko AO. Pokrashchennia stanu zdorovia shkoliariv za dopomohoiu kombinovanykh rukhlyvykh ihor z elementamy krosfitu. V: Yushkovska OH, hol. red. *Materialy XIX Mizhnarodnoi naukovo–praktychnoi konferentsii Suchasni dosiahnennia sportyvnoi medytsyny, fizychnoi rehabilitatsii, fizychnoho vykhovannia ta valeologii*; 2018; Odesa. Odesa: POLIHRAF; 2018. s. 125–6. [Ukrainian]

УДК 378:373.3/5.091.12.011.3–051]:613

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТИ ПОДГОТОВКИ УЧИТЕЛЕЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ 014.14 СРЕДНЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ (ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА) НА ФАКУЛЬТЕТЕ ФИЗИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ

Жиденко А. О., Бибчук К. В., Паперник В. В.

Резюме. Анализ рынка труда учителей по предмету «Основы здоровья» с дипломом по специальности 014.14 «Здоровье человека» указывает на недостаточную его обеспеченность как для общеобразовательных школ Черниговской и смежных областей, так и для Украины в целом. Присоединение к 014.05 «Среднее образование (Биология)» специальности «Здоровье человека» привело к снижению качества подготовки будущих учителей основ здоровья. Отсутствие мест госзаказа по специальности 014.14 Среднее образование (Здоровье человека) оттянуло от нее будущих потенциальных квалифицированных специалистов по призванию, уменьшив количество абитуриентов, поскольку подготовка таких специалистов возможна только за средства физических или юридических лиц, а уровень материального обеспечения населения Украины очень низкий.

Целью работы – оценить целесообразность присоединение госбюджетной специальности Среднее образование (Здоровье человека) к специальности Среднее образование (Биология) и обосновать необходимость возврата мест госзаказа по специальности 014.14 Среднее образование (Здоровье человека) на факультете физического воспитания.

Материалы и методы исследования: теоретические (сравнительно–логический анализ нормативно–правовых документов в области образования, учебных планов, образовательных программ, психолого–педагогической, методической литературы, Интернет–ресурсов, опыта работы научно–педагогических работников учреждений высшего образования Украины) с целью определения состояния и перспектив решения исследуемой проблемы; абстрагирование, синтез, теоретическое обобщение; эмпирические (беседа), обсервационные (наблюдение за учебным процессом в учреждений высшего образования, систематизаций и обобщение педагогического опыта).

Изучение образовательных программ по обеим предметным специализациям Национального университета «Черниговский колледж» имени Т. Г. Шевченко показало, что среди профессиональных компетентностей образовательной программы 014.05 Среднее образование (Биология и здоровье человека) сам термин «здоровье» встречается незначительное количество раз. К тому же, собственно здоровьесберегающей тематике там посвящено всего две из двадцати профессиональных компетентностей, и еще в четырех профессиональных компетентностей здоровье упоминается наряду с биологией и химией. В перечне Цикла общей подготовки – Нормативных учебных дисциплин здоровьесформирующих дисциплины отсутствуют. В Цикле профессиональной подготовки также в Нормативных учебных дисциплинах есть «Гигиена и основы здоровья» (3 кредита) и «Возрастная физиология, валеология и основы медицинских знаний» (3 кредита). В образовательной программе 014.14 Среднее образование (Здоровье человека) именно проблематике здоровья, здорового образа жизни и медицине посвящено подавляющее большинство компетентности и количество здоровьесформирующих дисциплин – значительно. Кроме курсов

«Гигиена и основы здоровья», «Основы медицинских знаний» так есть: «Основы здорового образа жизни и культура здоровья», «Психовалеология», «Педиатрия и физическая реабилитация», «Биология с основами фитологии», «Современные образовательные и здоровьесберегающие технологии с элементами тренинга» и главная дисциплина – «Здоровье человека, его диагностика, методика преподавания», без изучения которой невозможно быть учителем предмета «Основы здоровья». Наличие этих дисциплин указывает на большой объем материала, который необходимо усвоить будущими учителями основ здоровья, а также подчеркивает более тесную связь предметной специализации «Здоровье человека» именно с медицинской, а не с биологической проблематикой.

Резкое сокращение набора студентов предметной специализации «Здоровье человека» создает реальную опасность здоровью и жизни детей. Ведь именно учитель основ здоровья, имея одновременно дополнительную специализацию учителя физической культуры или психолога должен помочь ребенку решить его проблемы, если в семье не все благополучно. В качестве психолога он вовремя диагностирует неадекватное поведение и состояние ученика, предупредив возможные суицидальные последствия. В качестве учителя физической культуры он четко знает, как мотивировать к здоровому образу жизни и привлечь ученика к интересной спортивной деятельности, например, к занятиям кроссфитом, тем отвлекая и заинтересовав его.

Чрезвычайную важность сейчас имеет возобновление государственного заказа на подготовку учителей по специальности Среднее образование (Здоровье человека) на факультете физического воспитания, от наличия высококвалифицированных специалистов напрямую зависит жизнь и здоровье украинских детей.

Ключевые слова: учреждения высшего образования, специальность Среднее образование (Здоровье человека), факультет физического воспитания, подготовка специалистов, предмет основы здоровья.

UDC 378:373.3/.5.091.12.011.3–051]:613

**Substantiation of Necessity of Training Specialists
in the Specialty 014.14 "Secondary Education (Human Health)"
at the Faculty of Physical Education
Zhydenko A., Bibchuk K., Papernyk V.**

Abstract. Analysis of the labor market of teachers in the subject "The Basics of Human Health" with education program 014.14 "Human Health" indicates that it is insufficient in secondary schools both separately for Chernihiv and related areas and for Ukraine as a whole. Joining the specialty 014.05 "Secondary Education (Biology)" with 014.14 "Secondary Education (Human Health)" has led to a decline in the quality of training future teachers of human health. Absence of free places for students in universities in specialty 014.14 "Secondary education (Human health)" has drawn on it future potential qualified specialists by vocation, reduced the number of entrants, since training of such specialists is possible only for money of individuals or legal entities, and the possibility of the Ukrainian population to pay for education is very low.

The purpose of work was to evaluate the appropriateness of joining budget specialty "Secondary Education (Human Health)" to the specialty "Secondary Education (Biology)" and to substantiate the return of free places in the specialty 014.14 "Secondary education (Human Health)" to Physical Education Faculty.

Material and methods. Theoretical methods (comparative–logical analysis of normative–legal documents in the field of education, curricula, educational programs, psychological and pedagogical, methodical literature, Internet resources, work experience of scientific and pedagogical workers of higher education institutions of Ukraine) were used in order to determine the status and prospects for solution the studying problem; abstraction, synthesis, theoretical generalization; empirical: conversation, observation methods were used to observe the educational process in higher education institutions; systematization and generalization of pedagogical experience were also used in the study.

Results and discussion. The study of educational programs in both subject specializations of T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium" showed that among the professional competences of the educational program 014.05 "Secondary education (Biology and human health)", the term "health" occurred a few times. In addition, only two of the twenty professional competencies were health–related and four other professional competencies were mentioned alongside biology and chemistry. There is no health preserving disciplines on the General Cycle – Normative Courses list. In the Professional Training Cycle of Curriculum, the Normative Courses list also includes "Hygiene and the Basics of Health" (3 credits) and "Age Physiology, Valeology and the Basics of Medical Knowledge" (also 3 credits). Instead, in the education program of

"Secondary Education (Human Health)" there is a vast majority of competencies and many health-forming disciplines more focused on health, healthy lifestyles and medicine. In addition to the courses "Hygiene and the Basics of Health" and "The Basics of Medical Knowledge" there are: "The Basics of a Healthy Lifestyle and Culture of Health", "Psychovaliology", "Pediatrics and Physical Therapy", "Biology with the Basics of Phytology", "Modern Educational and Health-saving Technologies with the Elements of Training" and the main discipline is "Human Health, its Diagnostics and Teaching Methodology", which lays the basis for training a teacher of Human Health. The enumerated disciplines point at the high volume of material necessary for future teachers of "The Basics of Health", and also emphasizes a closer connection of subject specialization "Human Health" with medical rather than biological issues.

The dramatic reduction in the enrollment of students in the subject specialization "Human Health" creates a real threat to the health and life of children. After all, it is the teacher of "The Basics of Health", having at the same time additional specialization of the teacher of physical training or the psychologist, should help the child to solve a problem if something is not well in the family. As a psychologist, he/she timely diagnoses a child's inadequate condition, preventing possible suicidal consequences. As a teacher of physical training, he/she not only clearly understands all the components of a healthy lifestyle, but can also engage a child in sports activities, such as cross-fit, thereby distracting him/her and keep them interested.

Conclusion. Therefore, it is of utmost important to renew the free places in universities for training teachers in specialization "Secondary Education (Human Health)" at the Physical Education Faculty, because the life and health of Ukrainian children depend on these specialists.

Keywords: higher education institutions, specialization "Secondary Education (Human Health)", Physical Education Faculty, training of specialists, subject "The Basics of Human Health".

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.407

УДК 796.015.136:796.85

Задорожна О. Р.¹, Тімова Г. В.², Бобошко В. В.²

РЕАЛІЗАЦІЯ ТАКТИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ БАГАТОРІЧНОГО УДОСКОНАЛЕННЯ СПОРТСМЕНІВ У КАРАТЕ WKF: ДОСВІД ПРАКТИКИ

¹Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна²ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського, Одеса, Україна

ozadorozhna@ukr.net

Стаття присвячена ставленню експертів з карате WKF до окремих реалізаційних положень тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів. Актуальність роботи зумовлена наявністю різних підходів до тактичної підготовки у спортивних єдиноборствах та, водночас відсутністю її цілісного розгляду та належного науково-методичного обґрунтування у нормативно-правових документах.

Мета дослідження – з'ясувати ставлення фахівців з карате WKF до реалізації тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів.

Були використані методи: теоретичний аналіз, документальний, узагальнення даних літератури та мережі Інтернет, експертне оцінювання та математичної статистики.

У науково-методичній літературі та нормативно-правових документах, присвячених тактичній підготовці у спортивних єдиноборствах, наявна диспропорція уваги дослідників щодо різних складових тактичної підготовленості спортсменів. Перевагу надано розробці та експериментальній перевірці засобів та методів тактичної підготовки у поєднанні з технічною. Водночас тактичне мислення, тактичні знання та контроль тактичної підготовленості спортсменів висвітлені фрагментарно.

У статті наведено результати експертного оцінювання реалізаційних положень тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення у карате WKF. Встановлено, що фахівці з карате WKF здебільшого одноголосні в оцінюванні таких положень: чинників, які впливають на стратегію підготовки до конкретних змагань (коефіцієнт конкордації становив 0,59–0,81); розділів інформації «Основи тактики у спорті» (0,55–0,79), «Змагальна діяльність» (0,62–0,74), «Теоретико-методичні основи підготовки спортсменів» (0,59–0,67); словесних методів тактичної підготовки (0,59–0,77); наочних методів (0,58–0,86); наочних засобів

(0,52–0,93); практичних методів (0,57–0,75); засобів та методів контролю тактичної підготовленості спортсменів (0,65–0,72). Найменш узгодженими думки фахівців з карате були у запитанні щодо пріоритетності напрямів тактичної підготовки.

Ключові слова: спортивні єдиноборства, тактична підготовка, спортивна майстерність, реалізаційні положення, інформація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося відповідно до НДР Львівського державного університету фізичної культури «Теоретико-методичні основи управління тренувальним процесом та змагальною діяльністю в олімпійському, професійному та адаптивному спорті», № державної реєстрації 0116U003167.

Вступ. Одним з пріоритетних напрямів удосконалення системи підготовки у спортивних єдиноборствах є пошук найбільш ефективних шляхів реалізації тактичної підготовки [1–3]. На думку багатьох авторів [2, 4–6], акцент при цьому слід робити на розширенні арсеналу дій та удосконаленні тих фізичних якостей, які дозволяють максимально ефективно виконувати техніко-тактичні дії в умовах тренувальної та змагальної діяльності. Вирішення цього завдання фахівці з різних видів спортивних єдиноборств вбачають у розробці та експериментальній перевірці ефективності інноваційних засобів та методів тактичної підготовки [4, 7–9]. При цьому у більшості наукових публікацій та нормативно-правових документів (програми для ДЮСШ, СДЮШОР, ШВСМ та спеціалізованих навчальних закладів спортивного профілю) реалізацію тактичної підготовки на усіх етапах багаторічного удосконалення заплановано у поєднанні з технічною [10–13]. Проте, якщо алгоритм реалізації технічної підготовки є чітким та структурованим, тактична підготовка здебільшого описана фрагментарно [2–6]. Увага фахівців присвячена переважно

застосуванню засобів та методів тактичної підготовки у поєднанні з технічною, тоді як питання формування спеціальних знань у межах тактичної підготовки, способів оцінювання тактичної підготовленості та ряд інших практично не знайшли відображення у науково-методичній літературі. Ця ситуація простежується у більшості видів спортивних єдиноборств та у карате зокрема. Це, своєю чергою, формує актуальну науково-прикладну проблему зі створення організаційно-методологічних основ системи тактичної підготовки у карате WKF.

Мета дослідження – з'ясувати ставлення фахівців з карате WKF до реалізації тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів.

Матеріал та методи дослідження. Теоретичний аналіз, документальний метод, узагальнення даних літератури та мережі Інтернет дозволили виявити проблемне поле тактичної підготовки у спортивних єдиноборствах.

На наступному етапі дослідження було використано метод експертного оцінювання. Експертами були шість фахівців з карате WKF (середній стаж їх тренерської діяльності становив понад 11 років), серед яких: 1 суддя міжнародної та європейської категорій, 2 майстри спорту України міжнародного класу, 4 майстри спорту України та 2 члени національної збірної команди України. Кожному експертові було запропоновано у письмовій формі заповнити бланк (анкету), висловивши думку у дискретній шкалі (шляхом ранжування окремих факторів –

положень тактичної підготовки). Загалом до бланку оцінювання було включено десять змістових запитань щодо тактичної підготовки спортсменів у карате. Значущість (пріоритетність) положень тактичної підготовки визначалася за допомогою середнього рангу (середнього арифметичного усіх рангів, присвоєних окремому положенню на певному етапі) та номеру згідно відносної значущості (рейтинг положень тактичної підготовки на окремих етапах, сформований на основі середніх рангів). Для підтвердження достовірності проведення письмової експертизи було визначено рівень узгодженості думок за допомогою коефіцієнта конкордації Кендела (W). Статистичну достовірність останнього перевірено за допомогою критерія χ^2 (хі квадрат, або критерій Пірсона). Обидва показники було визначено відповідно до загальноприйнятого алгоритму [14].

Статистичний аналіз. За допомогою використання програмного забезпечення (Microsoft Excel та Statistica для Windows 10) визначали: середнє арифметичне, коефіцієнт конкордації (W), критерій Пірсона.

Результати дослідження. Аналіз результатів експертного оцінювання засвідчив, що у більшості запитань узгодженість думок фахівців з карате WKF була достатньою та високою, що підтверджено відповідними коефіцієнтами конкордації (**табл. 1**).

На думку фахівців з карате, серед напрямів тактичної підготовки найбільш значущим на етапах ПП та ПБП є оволодіння основними елементами, прийомами, варіантами тактичних дій (середні

Таблиця 1 – Узгодженість думок експертів-фахівців з карате WKF щодо положень тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів-єдиноборців ($n=6$, $p<0,05$)

Положення тактичної підготовки	Коефіцієнт конкордації Кендела					
	Етапи багаторічної підготовки					
	ПП	ПБП	СБП	ПдВД	МРІМ	ЗіП
Напрями тактичної підготовки	0,88	0,8	0,0001*	0,32*	0,38*	0,33*
Чинники, які впливають на стратегію підготовки до конкретних змагань	0,81	0,7	0,59	0,44	0,23*	0,15*
Розділ інформації «Основи тактики у спорті»	0,78	0,79	0,28*	0,65	0,55	0,59
Розділ інформації «Змагальна діяльність»	0,69	0,74	0,39	0,38	0,62	0,66
Розділ інформації «Теоретико-методичні основи підготовки спортсменів»	0,67	0,59	0,49	0,6	0,42	0,49
Словесні методи тактичної підготовки	0,77	0,75	0,37	0,44	0,62	0,59
Наочні методи тактичної підготовки	0,78	0,78	0,86	0,58	0,19*	0,44*
Наочні засоби тактичної підготовки	0,93	0,89	0,49	0,68	0,64	0,52
Практичні методи тактичної підготовки	0,75	0,72	0,58	0,57	0,7	0,62
Засоби та методи контролю тактичної підготовленості спортсменів	0,72	0,7	0,65	0,66	0,72	0,67

Примітки: * – положення, щодо яких узгодженість думок експертів була недостовірною ($\chi^2 p_2 < \chi^2_T$).

ПП – етап початкової підготовки; ПБП – етап попередньої базової підготовки; СБП – етап спеціалізованої базової підготовки; ПдВД – етап підготовки до вищих досягнень; МРІМ – етап максимальної реалізації індивідуальних можливостей; ЗіП – етапи збереження вищої спортивної майстерності та поступового зниження досягнень.

ранги – 1,33 та 1,5 відповідно), на етапі СБП – вивчення інформації, необхідної для практичної реалізації тактичної підготовленості (2,66), на етапах ПдВД та МРІМ – практична реалізація тактичної підготовленості (1,92 та 1,83 відповідно). Водночас на етапі ЗіП середній ранг відразу трьох напрямів (вивчення інформації, необхідної для практичної реалізації тактичної підготовленості; практична реалізація тактичної підготовленості та удосконалення тактичного мислення) був однаковим – 2,33.

Серед запропонованих чинників, що визначають стратегію підготовки до змагань, на етапах ПП та ПБП перевагу було надано рівню техніко-тактичної підготовленості спортсмена або команди (середній ранг – 1,16 та 1,5 відповідно). Починаючи з етапу СБП, вирішальну роль повинна відігравати функціональна підготовленість та психологічний стан спортсмена або команди (1,66–2,08).

У розділі «Основи тактики у спорті» на етапах ПП та ПБП передбачувалося пріоритетною була тема: «Значення тактики у спорті та в обраному виді» (середній ранг – 1,0 та 1,67 відповідно), а на етапах СБП та ПдВД – «Форми тактики» (3,17 та 2,67 відповідно). На етапі МРІМ дві теми були рівноцінними: «Взаємозв'язок спеціалізованих відчуттів спортсмена з тактикою» та «Сучасні тенденції розвитку тактики обраного виду спорту» (3,5). Несподівано для нас тема: «Різновиди та зміст тактичних прийомів і дій» була оцінена як найбільш важлива лише на етапі ЗіП (2,83).

У розділі інформації «Змагальна діяльність» для удосконалення тактичної майстерності спортсменів-каратистів на етапах ПП, ПБП та СБП найбільш значущою експерти вважають тему: «Правила змагань» (середній ранг – 1,17–2,0). На етапах ПдВД та ЗіП пріоритет слід надавати темі: «Індивідуальні стилі змагальної діяльності» (3,0 та 1,67 відповідно), а на етапі МРІМ – темі: «Міжнародна система змагань» (2,33).

Ієрархія тем у розділі: «Теоретико-методичні основи тактичної підготовки спортсменів» була такою. На етапах ПП та ПБП перше місце у рейтингу посіла тема: «Основи тактичної підготовки у спорті» (середній ранг – 1,5) на етапі СБП – «Методи та засоби тактичної підготовки спортсменів» (2,67), на наступних етапах – «Формування тактичного плану та вибір тактичної схеми» (1,5–2,83).

Для вивчення вище згаданих тем фахівці з карате пропонують використовувати такі словесні методи: на етапі ПП – розповідь (середній ранг – 1,25), ПБП та СБП – пояснення (1,5 та 1,67 відповідно), ПдВД, МРІМ, ЗіП – аналіз і обговорення (2,0). З-поміж запропонованих наочних засобів на етапах ПП та ПБП є актуальними навчальні фільми

(середній ранг – 1,0), а на наступних – відеозаписи (1,67–2,0). У групі практичних методів на усіх етапах найбільш значущим є тренування з партнером (від 1,5 до 2,5).

Для оцінювання тактичної підготовленості на етапах ПП, ПБП та СБП фахівці з карате вважають найбільш значущими контрольні нормативи (середній ранг – 1,17–1,67), на наступних – участь у контрольних змаганнях (1,67–1,83). При цьому на етапах МРІМ та ЗіП не менш важливим є аналіз показників змагальної діяльності.

Обговорення отриманих результатів. Аналіз науково-методичної літератури у межах тактичної підготовки у різних видах спортивних єдиноборств вказує на те, що більшість робіт присвячена використанню інтерактивних технологій [2–5]. Натомість інші положення тактичної підготовки висвітлені фрагментарно. Про це свідчать й відповідні нормативно-правові документи, у яких відсутнє належне теоретико-методичне обґрунтування тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення [9–13]. Водночас дискусійними залишаються запитання щодо формування теоретичних знань, які є підґрунтям для практичної реалізації тактичної підготовленості в умовах тренувальної та змагальної діяльності, обсягів годин, відведених на тактичну підготовку у річному макроциклі підготовки, та специфіки поєднання тактичної підготовки з іншими сторонами на різних етапах. Частково ці питання були вирішені у роботах Л. Г. Рижкової, присвячених тактичній підготовці спортсменів у фехтуванні [4]. Проте в інших видах спортивних єдиноборств, у тому числі в карате, вони потребують більш ґрунтовного вивчення.

Аналіз результатів експертного оцінювання вказав на те, що для фахівців з карате WKF характерна достатня та висока узгодженість думок щодо більшості положень тактичної підготовки, а саме: напрямів тактичної підготовки спортсменів (на етапах ПП, ПБП коефіцієнт конкордації становив 0,8–0,88); чинників, які впливають на стратегію підготовки до конкретних змагань (на етапах ПП, ПБП, СБП – 0,59–0,81); розділів інформації «Основи тактики у спорті» (на усіх етапах, окрім СБП, – 0,55–0,79); «Змагальна діяльність» (на усіх етапах, окрім СБП та ПдВД, – 0,62–0,74); «Теоретико-методичні основи підготовки спортсменів» (на етапах ПП, ПБП, ПдВД – 0,59–0,67); словесних методів тактичної підготовки (на усіх етапах, окрім СБП та ПдВД, – 0,59–0,77); наочних методів (на усіх етапах, окрім МРІМ та ЗіП, – 0,58–0,86); наочних засобів (на усіх етапах, окрім СБП, – 0,52–0,93); практичних методів (на усіх етапах – 0,57–0,75); засобів та методів контролю тактичної підготовленості спортсменів (на усіх етапах – 0,65–0,72).

Найменш узгодженими думки фахівців з карате WKF були у запитанні щодо пріоритетності напрямів тактичної підготовки на етапах СБП, ПдВД, МРІМ, ЗіП. Це дозволяє стверджувати про наявність єдиного підходу до реалізації тактичної підготовки, зокрема до добору засобів та методів підготовки, вивчення інформації, необхідної для успішної реалізації тактичної підготовленості спортсменів, а також способів її оцінювання.

Висновки. У науково-методичній літературі та нормативно-правових документах, присвячених тактичній підготовці у спортивних єдиноборствах, наявна диспропорція уваги дослідників щодо різних складових тактичної підготовленості спортсменів. Перевагу надано розробці та експериментальній перевірці засобів та методів тактичної підготовки у поєднанні з технічною. Водночас тактичне ми-

слення, тактичні знання та контроль тактичної підготовленості спортсменів висвітлені фрагментарно. Для експертів з карате WKF характерна достатня та висока узгодженість думок у більшості запитань щодо тактичної підготовки за винятком запитання щодо її напрямів на етапах СБП–ЗіП. Це дозволяє стверджувати про наявність єдиного підходу до реалізації тактичної підготовки, зокрема до добору засобів та методів підготовки, вивчення інформації, необхідної для успішної реалізації тактичної підготовленості спортсменів, а також способів її оцінювання.

Перспективи подальших досліджень передбачають визначення думок провідних фахівців з інших видів спортивних єдиноборств щодо реалізації тактичної підготовки на різних етапах багаторічного удосконалення спортсменів.

References

1. Platonov VN. *The system of preparation of athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications: the textbook [for trainers]: in 2 books.* Kiev; Olympus Lit. 2015; 1: 350–400. [Russian]
2. Kovalenko IM, Ratov AM. Features of the technical and tactical training of judo students at the Department of Sport Improvement. *Bulletin of Chernihiv National Pedagogical University. Physical Education and Sports.* 2015; 129(4): 92–5. [Ukrainian]
3. Arziutov G, Iermakov S, Bartik P, Nosko M, Cynarski WJ. The use of didactic laws in the teaching of the physical elements involved in judo techniques, “Ido Movement for Culture. *Journal of Martial Arts Anthropology.* 2016; 16(4): 21–30. doi: 10.14589/ido.16.4.4
4. Ryzhkova LG. Effectiveness of the application of actions in fights of fencers, differing in the way of the management of a sword. *Extreme human activity: scientific method journal.* 2015; 3(36): 56–9. [Russian]
5. Kriventsova I, Iermakov S, Bartik P, Nosko M, Cynarski WJ. Optimization of student-fencers’ tactical training. *Ido Movement for Culture – Journal of Martial Arts Anthropology.* 2017; 17(3): 21–30. doi: 10.14589/ido.17.3.3
6. Kiprich S, Donets O. Theoretical analysis of the problem of individualization and modeling in sports training of martial arts. *Young sports science of Ukraine: Sb sciences etc from the field of physical culture and sports.* L. 2010; 14(I): 125–30. [Ukrainian]
7. Allerdissen M, Guldenpenning I, Schack T, Blasing B. Recognizing fencing attacks from auditory and visual information: A comparison between expert fencers and novices. *Psychology of Sport and Exercise.* 2017; 31(1): 123–30. doi: 10.1016/j.psychsport.2017.04.009
8. Chen TLW, Wong DWC, Wang Y, Ren S, Yan F, Zhang M. Biomechanics of fencing sport: A scoping review. *PLoS ONE.* 2017; 12(2): e0171578. doi: 10.1371/journal.pone.0171578
9. Ost'yanov VN, Antonov SA, Komisarenko GI, Matvienko GG, Shevchuk YuV. *Boxing: Teach program for children's and youth sports schools, specialized children–youth schools of the Olympic reserve, schools of higher sporting skills and schools of the Olympic reserve.* K; 2004. 95 p. [Ukrainian]
10. Busol VA. *Fencing: teach. program for children's and youth sports schools, specialized children–youth schools of the Olympic reserve, schools of higher sporting skills and schools of the Olympic reserve.* K; 2014. 50 p. [Ukrainian]
11. Judo: teach. program for children's and youth sports schools, specialized children–youth schools of the Olympic reserve, schools of higher sporting skills and schools of the Olympic reserve [digital resource]. Available from: http://dsmsu.gov.ua/media/2014/05/22/55/programma_dzudo.pdf [Ukrainian]
12. Koshcheev OS. *Taekwondo WTF: Teach. program for children's and youth sports schools, specialized children–youth schools of the Olympic reserve, schools of higher sporting skills and schools of the Olympic reserve.* K; 2009. 86 p. [Ukrainian]
13. Bogdan IO. *Karate WKF: Navchalna programa dlya dityacho–yunatskih sportivnih shklyu.* K; 2014. 43 p. [Ukrainian]
14. Shiyani BM, Edinak GA, Petrishin YuV. *Naukovi doslidzhennya u flzichnomu vyhovanni ta sporti: naukoviy posibnik [dlya fakult flz vyh i sp vischih navch zakladiv II–IV rivniv akreditatsiyi].* Kam'yanets–Podilskiy: TOV «Drukarnya Ruta»; 2012. 280 p. [Ukrainian]

УДК 796.015.136:796.85

РЕАЛИЗАЦИЯ ТАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ МНОГОЛЕТНЕГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПОРТСМЕНОВ В КАРАТЕ WKF: ОПЫТ ПРАКТИКИ

Задорожна О. Р., Титова А. В., Бобошко В. В.

Резюме. Статья посвящена отношению экспертов по каратэ WKF к отдельным реализационным положениям тактической подготовки на разных этапах многолетнего совершенствования спортсменов. Актуальность работы обусловлена наличием разных подходов к тактической подготовке в спортивных единоборствах и, одновременно, отсутствием ее целостного рассмотрения и надлежащего научно-методического обоснования в нормативно-правовых документах.

Цель исследования – выяснить отношение специалистов по каратэ WKF к реализации тактической подготовки на разных этапах многолетнего совершенствования спортсменов.

Были использованы методы: теоретический анализ, документальный, обобщение данных литературы и сети Интернет, экспертная оценка и математической статистики.

В научно-методической литературе и нормативно-правовых документах, посвященных тактической подготовке в спортивных единоборствах, присутствует диспропорция внимания исследователей к разным составляющим тактической подготовленности спортсменов. Предпочтение отдано разработке и экспериментальной проверке средств и методов тактической подготовки в сочетании с технической. В то же время тактическое мышление, тактические знания и контроль тактической подготовленности спортсменов освещены фрагментарно.

В статье приведены результаты экспертной оценки реализационных положений тактической подготовки на разных этапах многолетнего совершенствования в каратэ WKF. Установлено, что специалисты по каратэ WKF в основном единодушны в оценке таких положений: факторов, влияющих на стратегию подготовки к конкретным соревнованиям (коэффициент конкордации составил 0,59–0,81); разделов информации «Основы тактики в спорте» (0,55–0,79), «Соревновательная деятельность» (0,62–0,74), «Теоретико-методические основы подготовки спортсменов» (0,59–0,67); словесных методов тактической подготовки (0,59–0,77), наглядных методов (0,58–0,86), наглядных средств (0,52–0,93), практических методов (0,57–0,75); средств и методов контроля тактической подготовленности спортсменов (0,65–0,72). Наименее согласованными мнения специалистов по каратэ были в вопросе о приоритетности направлений тактической подготовки.

Ключевые слова: спортивные единоборства, тактическая подготовка, спортивное мастерство, реализационные положения, информация.

UDC 796.015.136:796.85

Implementation of Tactical Training at Different Stages of Long-Term Improvement of Athletes in Karate WKF: Practical Experience

Zadorozhna O. R., Titova A. V., Boboshko V. V.

Abstract. One of the priority directions of improving the system of training in martial arts is the search for the most effective ways of implementing tactical training. In the opinion of many authors, the emphasis should be on expanding the arsenal of actions and improving the physical qualities that allow the most effective performing of technical and tactical actions in the conditions of training and competitive activities. That is why the article deals with the attitude of karate WKF experts to separate implementation provisions of tactical training at various stages of long term improvement of athletes. The urgency of the work is due to the availability of different approaches to tactical training in sports and at the same time the lack of its holistic consideration and proper scientific and methodological substantiation in the legal documents.

The purpose of the study was to find out the attitude of karate WKF professionals towards the implementation of tactical training at various stages of long term improvement of athletes.

Material and methods. We used the following methods: theoretical analysis, documentary, generalization of literature data and the Internet, expert evaluation and mathematical statistics.

Results and discussion. The obtained results of an expert evaluation of the implementation provisions of tactical training at various stages of long term improvement in karate WKF showed different opinions of karate WKF experts when evaluating the following provisions: factors influencing the strategy of preparation for specific competitions (coefficient of concordance was 0.59–0.81); sections of information "Fundamentals of tactics in

sports" (0,55–0,79), "Competitive activity" (0,62–0,74), "Theoretical and methodological basis of training of athletes" (0,59–0,67); verbal methods of tactical training (0,59–0,77); visual methods (0,58–0,86); visual means (0,52–0,93); practical methods (0,57–0,75); means and methods of control of tactical fitness of athletes (0,65–0,72). The questionnaires were mostly unanimous. The least agreed opinions of karate experts were in the question of priority directions of tactical training.

Conclusion. In scientific–methodical literature and regulatory documents concerning tactical training in martial arts, there is a disproportionate attention of researchers to the various components of tactical fitness of athletes. Advantage is given to the development and experimental testing of tactical training tools and methods in conjunction with techniques. At the same time tactical thinking, tactical knowledge and control of tactical readiness of athletes were covered fragmentarily.

Keywords: sports martial arts, tactical training, sports skills, implementation provisions, information.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.06.413

УДК 796.011.1:[796.5:908

Поліщук В.

ВПЛИВ ТУРИСТСЬКО–КРАЄЗНАВЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ НА ПОКАЗНИКИ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНOSTІ УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

ДВНЗ «Переяслав–Хмельницький державний педагогічний університет
імені Григорія Сковороди», Україна

vitalii05@ukr.net

У статті, на основі систематизації та аналізу літературних даних та проведеного дослідження, визначена оздоровча цінність туризму та її вплив на показники рівня фізичних здібностей підлітків. Мета дослідження – обґрунтувати та перевірити ефективність впливу туристсько–краєзнавчої діяльності на розвиток фізичних якостей учнів середнього шкільного віку. Методи дослідження: аналіз та узагальнення даних науково–методичної літератури; педагогічні тестування: біг 30 м; підтягування на перекладині, разів; стрибок у довжину з місця; човниковий біг 4 x 9м; нахил тулуба вперед, см; біг 2000м, хв., с.; методи математичної статистики. Дослідження здійснювалися на базі. Учасниками експерименту стали учні ЗОШ № 7 м. Переяслав–Хмельницький. Школярі 13–14 років були поділені на 2 контрольні (15 хлопців і 15 дівчат) та 2 експериментальні (15 хлопців і 15 дівчат) групи, які були приблизно однорідними за показниками фізичної підготовленості. Сучасний стан організації та здійснення туристсько–краєзнавчої діяльності з учнями середнього шкільного віку, як ефективної форми розвитку особистості, вступає у протиріччя з вимогами часу і можливостями закладів позашкільної освіти щодо її ефективного здійснення. В результаті дослідження виявлено позитивну динаміку у показниках фізичних якостей, а саме: показник швидкісних здібностей у хлопців зріс на 7,8%, у дівчат – 10,9%. У показниках витривалості спостерігаємо приріст у хлопців 2,9%, а у дівчат – 5,2%. Показники швидкісно–силових якостей зросли у хлопців на 4,8%, а в дівчат – на 6,6%.; показник спритності як у хлопців, так і у дівчат – на 26%; гнучкість – на 5% у хлопців і у дівчат. Доповнено дані про важливий чинник пізнання минулого й сучасного держави, формування патріотизму, національної самосвідомості, бережливого ставлення до природи. Водночас оздоровчо–спортивний туризм виступає ефективним засобом фізичного вдосконалення, формування функціональних резервів, які в значній мірі визначають стан соматичного здоров'я людини. Проведений експеримент дав змогу стверджувати,

що раціонально організований руховий режим у поєднанні із систематичним перебуванням на свіжому повітрі сприяє пристосуванню організму до більш високих фізичних навантажень та підвищенню фізичної підготовленості зокрема.

Ключові слова: туризм, учні середнього шкільного віку, фізичні якості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Теоретико–методичні основи формування спортивного стилю життя підростаючого покоління України», № державної реєстрації 0104U003129.

Вступ. Реформа загальноосвітньої школи, що має на меті підвищення рівня освіти й виховання учнівської молоді в нових суспільно–економічних умовах орієнтує суспільство на всебічний розвиток підростаючого покоління через широкомасштабне розширення оздоровчо–спортивної й туристсько–краєзнавчої діяльності [1, 2, 3].

Сучасні науковці відмічають, що одним із найкращих факторів виховання та формування особистості є туристсько–краєзнавча діяльність [4–7]. Різні аспекти виховання особистості засобами шкільного туризму і краєзнавства в сучасних умовах досліджували [4, 8–10] та інші.

Туристсько–краєзнавча діяльність у школі завжди розглядалась як важливий чинник пізнання минулого й сучасного держави, формування патріотизму, національної самосвідомості, бережливого ставлення до природи. Водночас оздоровчо–спортивний туризм виступає ефективним засобом фізичного вдосконалення, формування функціональних резервів, які в значній мірі визначають стан соматичного здоров'я людини [11, 12].

Тому, на наш погляд, проблема розробки науково–обґрунтованого підходу до розвитку фізичних якостей учнів середнього шкільного віку в процесі туристсько–краєзнавчої діяльності є досить актуальною.

Мета дослідження – обґрунтувати та перевірити ефективність впливу туристсько–краєзнавчої

діяльності на показники фізичних якостей учнів середнього шкільного віку.

Методи дослідження: аналіз та узагальнення даних науково-методичної літератури; педагогічні (педагогічний експеримент, педагогічні тестування: біг 30 м; підтягування на перекладині, разів; стрибок у довжину з місця; човниковий біг 4 х 9м; нахил тулуба вперед, см; біг 2000м, хв.,с.); методи математичної статистики, зокрема, для визначення розбіжності (подібності) показників ЕГ і КГ застосовувався статистичний критерій вірогідності Стюдента (t). Дослідження, їх аналіз, висновки здійснювалися на базі ЗОШ № 7 м. Переяслав-Хмельницький. Учасники експерименту (школярі 13–14 років) були поділені на 2 контрольні (15 хлопців і 15 дівчат) та 2 експериментальні (15 хлопців і 15 дівчат) групи, які були приблизно однорідними за показниками фізичної підготовленості. Групи ЕГ займалися за експериментальною програмою занять, яка передбачала включення елементів туристсько-краєзнавчої діяльності в кожен урок з фізичної культури, а також широке використання засобів туризму в позашкільній роботі.

Результати дослідження та їх обговорення.

Туристсько-краєзнавча діяльність – це системно організоване життя дітей, у якому однаково представлені всі сфери життєдіяльності дитини. Туристсько-краєзнавча діяльність, як один із важливих засобів фізичного виховання, має велике значення для виховання підростаючого покоління.

Для визначення динаміки фізичної підготовленості учнів, які займаються туристсько-краєзнавчою діяльністю, були порівняні середні показники тестувань на початку та після проведення експериментального дослідження (табл. 1). На початку дослідної роботи середні показники бігу на 30 м становили в хлопців $5,1 \pm 0,04$ с, у дівчат – $5,5 \pm 0,05$ с, після експерименту – відповідно, $4,7 \pm 0,04$ с та $4,9 \pm 0,03$ с. У хлопців і дівчат простежувалася тенденція до збільшення швидкості протягом експерименту, а саме: у хлопців показник швидкості зріс на 0,4 с, а в дівчат – на 0,6 с.

На початку експерименту середні показники тесту «біг на 2000 м» у юних туристів становили у хлопців $9,49 \pm 0,25$ хв, у дівчат – $11,30 \pm 0,40$ хв, після експерименту – відповідно, $9,21 \pm 0,27$ хв і $10,41 \pm$

$\pm 0,35$ хв. Протягом експерименту показник витривалості в хлопців зріс на 0,28 хв, у дівчат – на 0,59 хв. Аналогічні дані відображені у дослідженні О. Топоркова [13].

На початку дослідження середні результати тесту «нахили тулуба вперед» становили в хлопців $10 \pm 0,4$ см, у дівчат – $15 \pm 0,6$ см, після експерименту – відповідно, $12 \pm 0,5$ см та $17 \pm 0,4$ см. Як у хлопців, так і в дівчат показник гнучкості зріс на 2 см.

На початку експериментальної роботи в хлопців результати тестового завдання «підтягування на перекладині» становили $9 \pm 0,24$ разів, у дівчат – $15 \pm 0,51$ разів, після експерименту – відповідно, $11 \pm 0,35$ разів і $18 \pm 0,47$ разів. У хлопців та дівчат простежувалася тенденція до збільшення сили протягом експерименту, а саме: у хлопців на 2 рази, а в дівчат – на 3 рази.

Середні результати тесту «човниковий біг» 4×9 м зросли як у хлопців, так і в дівчат протягом експериментальної роботи. На початку експерименту хлопці виконали це тестування за $9,7 \pm 0,04$ с, дівчата – за $10,6 \pm 0,03$ с, після експерименту – відповідно, хлопці за $9,4 \pm 0,02$ с, а дівчата за $10,3 \pm 0,04$ с. Динаміка показника спритності протягом експерименту в хлопців та в дівчат становила 0,3 с.

На початку експерименту середні показники тестових випробувань «стрибки в довжину з місця» становили в хлопців $205 \pm 3,5$ см, у дівчат – $180 \pm 4,0$ см, після експерименту – відповідно, у хлопців $215 \pm 3,9$ см і в дівчат $192 \pm 4,2$ см. Протягом експерименту показники швидкісно-силових якостей збільшилися в хлопців на 10 см, а в дівчат – на 12 см. Деякі не значні відмінності цих показників зазначені у дослідженнях [14]. Отже, недостатня рухова активність знижує функціональні можливості організму підлітків, у результаті чого вповільнюється моторний розвиток. За результатами власного дослідження ми підтримуємо думку Т. П. Галенко [15], що велике значення під час формування інтересу школярів до туристсько-краєзнавчої діяльності мають узгоджені дії школи, учителя фізичної культури, учнів і батьків.

Показники тестування протягом експерименту зросли в учнів, які займалися туризмом, що свідчить про позитивну динаміку фізичної підготовленості підлітків та підтверджує результати досліджень

Таблиця 1 – Середні показники фізичної підготовленості учнів на початку та після експерименту ($M \pm m$)

	Стать	Біг на 30 м (с)	Біг на 2000 м (хв., с)	Нахили тулуба вперед (см)	Підтягування на перекладині (разів)	«Човниковий Біг» 4×9 м (с)	Стрибки в довжину з місця (см)
на початку експерименту	хл.	$5,1 \pm 0,04$	$9,49 \pm 0,25$	$+10 \pm 0,4$	$9 \pm 0,24$	$9,7 \pm 0,04$	$205 \pm 3,5$
	д.	$5,5 \pm 0,05$	$11,30 \pm 0,40$	$+15 \pm 0,6$	$15 \pm 0,51$	$10,6 \pm 0,03$	$180 \pm 4,0$
після експерименту	хл.	$4,7 \pm 0,04$	$9,21 \pm 0,27$	$+12 \pm 0,5$	$11 \pm 0,35$	$9,4 \pm 0,02$	$215 \pm 3,9$
	д.	$4,9 \pm 0,03$	$10,41 \pm 0,35$	$+17 \pm 0,4$	$18 \pm 0,47$	$10,3 \pm 0,04$	$192 \pm 4,2$

[4, 16] та інших науковців. Проведений експеримент дав змогу стверджувати, що раціонально організований руховий режим у поєднанні із систематичним перебуванням на свіжому повітрі сприяє пристосуванню організму до більш високих фізичних навантажень та підвищенню фізичної підготовленості. Що, зокрема, підтверджує висновки [13, 14].

Оцінюючи вплив туристично–краєзнавчої роботи на рівень фізичного розвитку хлопців та дівчат 13–14 років, виявили, позитивну динаміку у фізичному розвитку школярів, а саме збільшення життєвої ємності легень та незначне зростання маси тіла. Аналогічні дані отримані науковцями [12, 17].

Висновки. Показники тестування протягом експерименту зросли в учнів, які займалися туризмом, що свідчить про позитивну динаміку фізичної підготовленості підлітків. Встановлено приріст маси тіла у 13ти річних дівчат на 5,1 % ($t = 4,51$), а 14–ти річних на 4,8 % ($t = 4,60$). Маса тіла у 14–ти річних хлопців зросла на 4,2 % ($t = 3,65$). Виявлено позитивну динаміку і у показниках фізичних якос-

тей, а саме: показники швидкісно–силових якостей збільшилися в хлопців на 10 см, а в дівчат – на 12 с.; показник спритності в хлопців та в дівчат на 0,3 с; показник гнучкості зріс на 2 см у хлопців і у дівчат.

Проведений експеримент дав змогу стверджувати, що раціонально організований руховий режим у поєднанні із систематичним перебуванням на свіжому повітрі сприяє пристосуванню організму до більш високих фізичних навантажень та підвищенню фізичної підготовленості зокрема.

Перспективи подальших досліджень. Здійснене нами дослідження не вичерпує всієї проблематики щодо значення туристсько–краєзнавчої діяльності як засобу розвитку фізичних здібностей підлітків. Подальшого наукового пошуку потребують: дослідження психолого–педагогічних основ формування спортивного стилю життя підлітків; аналіз ролі туристсько–краєзнавчої діяльності у навчанні і вихованні підлітків; планування засобів фізичної, технічної і теоретичної підготовки юних туристів тощо.

References

1. Studentskyi turizm [Student tourism]. Anot bibliogr pokazhchyk troma movamyu Seriya «Informatsiye zabezpechennya fizychnogo vykhovannya, sportu i turizmu», vyp. 1). [Internet]. Uklad Iryna Svistelnik. Lviv; 2017. 18 p. [Ukrainian]
2. Ruban Vlu. Dytiachyi turizm yak zasib pidvyshchennia rukhovoï aktivnosti [Children's tourism as a means of increasing motor activity]. *Fizychnye vykhovannya, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi: zb nauk prats Skhidnoiev-ropeiskoho natsionalnogo universytetu imeni Lesi Ukrainky*. Luts'k. 2017; 1(37): 72–6. [Ukrainian]
3. Kosylo Mlu. Osoblyvosti turystsko–kraieznavchoï roboty u pozashkilnykh navchalnykh zakladakh Ukrainy druhoï polovyny XX – pochatku XXI stolittia: rehionalnyi aspekt [Peculiarities of tourist and local lore work in out-of-school educational establishments of Ukraine in the second half of the XX – beginning of the XXI century: regional aspect]. *Molodyi vchenyi*. 2017; 6(46): 230–5. [Ukrainian]
4. Mulyk KV. *Sportyvno–ozdorovchyi turizm v systemi fizychnoho vykhovannya shkolariv i studentiv* [Sports and wellness tourism in the system of physical education of pupils and students]: monohrafiia. K: FOP Brovin AV; 2015. 418 s. [Ukrainian]
5. Blakenship DC. *Applied Research and Evaluation Methods in Recreation*. Human Kinetics; 2010. 200 p.
6. Brown DR, Heath GW, Martin SL. *Promoting Physical Activity: A Guide for Community Action*. Human Kinetics; 2010. 280 p.
7. Ferguson KT, Cassells RC, MacAllister JW, Evans GW. The physical environment and child development: An international review. *International Journal of Psychology*. 2013; 48(4): 437–68. Doi: 10.1080/00207594.2013.804190
8. Andrieieva OV. *Teoretyko–metodolohichni zasady rekreatsinoï dialnosti riznykh hrup naseleennia* [Theoretical and methodological principles of recreational activity of different population groups]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). K; 2014. 44 s. [Ukrainian]
9. Blystiv T, Blagiy O. Otsynuvannya efektyvnosti organizatsiyno–metodychnogo zabezpechennia ozdorovcho–rekreatsinoï diialnosti uchnivskoyi molodi u zakladakh pozashkilnoï osvity turystsko–kraieznavchogo napryamu [Evaluation of the effectiveness of organizational and methodological support of health and recreational activities of students in out-of-school educational establishments of tourism and local lore]. *Visnyk Zaporizkogo universytetu. Seriya fizychnye vykhovannya ta sport*. 2018; 2: 72–8. [Ukrainian]
10. Demianchuk OH. Zatsakavlenist ditei serednoho shkilnoho viku vydamy turizmu [Interest of middle school age children with the types of tourism]. *Naukovyi chasopys Natsionalnogo pedahohichnoho universytetu imeni MP Drahomanova*. K: NPU im MP Drahomanova. 2011; 13: 136–9. [Ukrainian]
11. Honcharenko NA. Vplyv fizychnoho navantazhennia na orhanizm studentskoi molodi v umovakh pishykh turystychnykh pokhodiv [The influence of physical activity on the body of student youth in hiking]. *Zbirnyk naukovykh prats Berdianskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu. Pedahohichni nauky*. 2007; 3: 117–20. [Ukrainian]

12. Hrynova TI, Mulyk KV. Dynamika pokaznykiv fizychnykh yakosteï khloptsiv 10–13 rokiv pid vplyvom zaniat riznymy vydamy turyzmu [Dynamics of indicators of physical qualities of boys 10–13 years under the influence of employment of different types of tourism]. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko–biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia ta sportu*. 2013; 10: 16–21. [Ukrainian]
13. Toporkov O, Bezrodna L. Vplyv pishokhidnoho turyzmu na riven rozvytku zahalnoi vytryvalosti ditei serednoho shkilnoho viku [Influence of hiking on the level of development of general endurance of middle school age children]. *Osnovy sportyvnoho turyzmu v rekreatsiinii diialnosti* 2016; 2016: 307–312.
14. Kobenok HV, Kozynenko II. Vplyv turyzmu na formuvannia motyvatsii do zdorovoho sposobu zhyttia uchnivskoi ta studentskoi molodi [Impact of tourism on the formation of motivations for healthy lifestyles of students and students]. *Visnyk Cherkaskoho universytetu*. 2010; 191(3): 54–9. [Ukrainian]
15. Halenko TP. Turystsko–kraieznavcha robota v konteksti formuvannia tsinnisnoho stavlennia do vlasnoho zdorovia starshykh pidlitkiv [Local history work in the context of the formation of a value attitude towards the own health of older adolescents]. *Turyzm i kraieznavstvo: Zbirnyk naukovykh prats. Dodatok do Humanitarnoho visnyku DVNZ «Pereiaslav–Khmelnitskyi derzhavnyi pedahohichniy universytet imeni Hryhoriia Skovorody»*. Pereiaslav–Khmelnitskyi: PP «SKD»; 2012. p. 385–8. [Ukrainian]
16. Kotsan IIa. Vplyv rehuliarnykh zaniat turyzmom na orhanizm pidlitkiv [The impact of regular tourism on the body of adolescents]. *Visnyk Kyivskoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Seria Biolohiia*. 2000; 32: 28–31. [Ukrainian]
17. Kurilova VI, Redko Slu, Pustovoi PA, Shchaslyvyi SM. Turystychno–kraieznavcha robota v shkoli yak zasib moralnoho ta fizychnoho rozvytku pidrostaiuchoho pokolinnia [Local tourist work at school as a means of moral and physical development of the younger generation]. *Naukovi visnyk MNU imeni VO Sukhomlynskoho. Pedahohichni nauky*. 2015; 3(50): 147–51. [Ukrainian]

УДК 796.011.1:[796.5:908

ВЛИЯНИЕ ТУРИСТИЧЕСКО–КРАЕВЕДЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ УЧАЩИХСЯ СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Полищук В.

Резюме. В статье, на основе систематизации и анализа литературных данных и проведенного исследования, определена оздоровительная ценность туризма и ее влияние на показатели уровня физических способностей подростков.

Цель исследования – обосновать и проверить эффективность влияния туристско–краеведческой деятельности на развитие физических качеств учащихся среднего школьного возраста. Методы исследования: анализ и обобщение данных научно–методической литературы; педагогические тестирования: бег 30 м; подтягивание на перекладине, раз; прыжок в длину с места; челночный бег 4 x 9м; наклон туловища вперед, см; бег 2000м, мин,с.; методы математической статистики.

Исследования осуществлялись на базе. Участниками эксперимента стали ученики СОШ № 7 г. Переяслав–Хмельницкий. Школьники 13–14 лет были разделены на 2 контрольные (15 парней и 15 девушек) и 2 экспериментальные (15 парней и 15 девушек) группы, которые были приблизительно однородными по показателям физической подготовленности. Современное состояние организации и осуществления туристско–краеведческой деятельности с учащимися среднего школьного возраста, как эффективной формы развития личности, вступает в противоречие с требованиями времени и возможностями учреждений внешкольного образования относительно ее эффективного осуществления. В результате исследования выявлено положительную динамику в показателях физических качеств, а именно: показатель скоростных способностей у ребят возрос на 7,8 %, у девушек – 10,9 %. В показателях выносливости наблюдаем прирост у ребят 2,9 %, а у девочек – 5,2 %. Показатели скоростно–силовых качеств выросли у ребят на 4,8 %, а у девушек – на 6,6 %.; показатель ловкости как у парней, так и у девушек на 26 %; гибкость – на 5 % у парней и у девушек. Дополнен данные о важный фактор познания прошлого и современного государства, формирование патриотизма, национального самосознания, бережного отношения к природе. В то же время оздоровительно–спортивный туризм выступает эффективным средством физического совершенствования, формирования функциональных резервов, которые в значительной степени определяют состояние соматического здоровья человека Проведенный эксперимент дал возможность утверждать, что рационально организованный двигательный режим в сочетании с систематическим пребыванием на свежем воздухе способствует приспособлению организма к более высоким физическим нагрузкам и повышению физической подготовленности в частности.

Ключевые слова: туризм, учащиеся среднего школьного возраста, физические качества.

UDC 796.011.1:[796.5:908

The Influence of Tourist and Local History Activity on Indicators of Physical Fitness of Middle School Pupils**Polishchuk V.**

Abstract. In the article we determined the health value of tourism and its impact on the level of physical abilities in teenagers on the basis of systematization and analysis of literary data of the study.

The purpose of the study was to justify and verify the effectiveness of the impact of tourism and local history activities on the development of physical abilities of pupils in basic education. Research methods: analysis and generalization of data of scientific and methodical literature; pedagogical (pedagogical observation, pedagogical experiment, pedagogical testing: running 30 m; pull-UPS, time; a long jump from place; Shuttle run 4 x 9 m; tilt torso forward, cm; Jogging 2000 m, min, S.); methods of mathematical statistics.

Results and discussion. Analysis of the system of physical education within the school indicates that training with elements of tourism is fully able to meet the objectives for improving children's health in complex with development of motor skills. Testing rates increased during the experiment in students who were engaged in tourism, which testifies to positive dynamics of physical fitness of adolescents. The current state of organization and implementation of tourist and local history activities with students of secondary school age, as an effective form of personality development, contradicts the requirements of time and opportunities of out-of-school educational institutions for its effective implementation. The increase in body weight of 13-year-old girls was 5.1 % ($t = 4.51$), and 14-year-old girls significantly increased their body weight by 4.8 % ($t = 4.60$). Body weight in 14-year-old boys significantly increased by 4.2 % ($t = 3.65$). Positive dynamics was also revealed in terms of physical qualities, namely: indicators of speed and power qualities increased in children by 10 cm, and in girls – by 12 cm; dexterity in boys and girls was 0.3 s; the indicator of flexibility increased by 2 cm both in boys and girls.

Conclusion. The experiment offered the opportunity to argue that rationally organized motor mode in combination with a systematic exposure to the outdoors contributes to the adaptation of the organism to high physical activity and increase physical fitness in particular.

Keywords: tourism, teenagers, physical abilities.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування